I835379

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I835379 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：111141601 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 04 月 19 日

(51)Int. Cl.： ***C07D213/30 (2006.01)*** ***C07D213/69 (2006.01)***
C07D213/84 (2006.01) ***C07D401/12 (2006.01)***
C07D401/14 (2006.01) ***C07D413/14 (2006.01)***
C07D471/04 (2006.01) ***C07D487/04 (2006.01)***
C07D519/00 (2006.01) ***A61K31/44 (2006.01)***
A61K31/4439 (2006.01) ***A61K31/444 (2006.01)***
A61K31/4545 (2006.01) ***A61K31/4709 (2006.01)***
A61K31/4985 (2006.01) ***A61K31/506 (2006.01)***
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/04/20 美國 62/488,017
2017/05/17 美國 62/507,678

(71)申請人：美商基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
美國

(72)發明人：阿杜迪安那克斯 艾芬傑羅 AKTOUDIANAKIS, EVANGELOS (CA)；艾波比 陶德 APPLEBY, TODD (US)；趙 艾索坡 CHO, AESOP (US)；杜 志敏 DU, ZHIMIN (CA)；葛羅 麥可 GRAUPE, MICHAEL (AT)；桂烈羅 尤安 A GUERRERO, JUAN A. (US)；傑利 薩曼 JABRI, SALMAN (US)；賴德 萊提斯庫瑪 譚克萊爾 LAD, LATESHKUMAR THAKORLAL (US)；瑪其歌 泰羅 保羅 A MACHICAO TELLO, PAULO A. (PE)；梅得利 強納森 威廉 MEDLEY, JONATHAN WILLIAM (US)；曼托布 山姆爾 E METOBO, SAMUEL E. (US)；瑪哈傑 浦杉吉 庫瑪 MUKHERJEE, PRASENJIT KUMAR (US)；那杜珊比 戴文 NADUTHAMBI, DEVAN (IN)；諾特 葛雷高瑞 NOTTE, GREGORY (US)；帕克希爾 艾瑞克 Q PARKHILL, ERIC Q. (US)；飛利浦 巴頓 W PHILLIPS, BARTON W. (US)；西蒙諾維奇 史考特 普雷斯頓 SIMONOVICH, SCOTT PRESTON (US)；斯奎爾斯 尼爾 H SQUIRES, NEIL H. (CA)；凡卡塔拉馬尼 錢德拉瑟卡 VENKATARAMANI, CHANDRASEKAR (US)；王 培源 WANG, PEIYUAN (US)；瓦特金恩斯 威廉 J WATKINS, WILLIAM J. (GB)；許 潔 XU, JIE (US)；楊 堅城 YANG, KIN SHING (US)；茲斑豪斯 克里斯托弗 艾倫 ZIEBENHAUS, CHRISTOPHER ALLEN (CA)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
WO 2016/165613A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：8 項 圖式數：0 共 986 頁

(54)名稱

PD-1/PD-L1 抑制劑

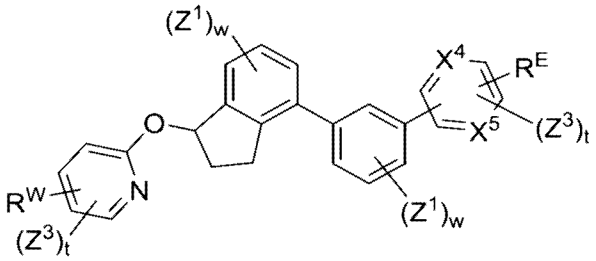
TW I835379 B

(57)摘要

本發明揭示根據式(I)之化合物、該等化合物單獨或與額外藥劑組合使用之方法、及該等化合物用於治療癌症之組合物。

Compounds according to formula (I), methods of using said compounds singly or in combination with additional agents and compositions of said compounds for the treatment of cancer are disclosed.

特徵化學式：



(VIII)

專利案號：111141601
原申請案號：107113386
公告本
I835379

【發明摘要】

【中文發明名稱】

PD-1/PD-L1抑制劑

【英文發明名稱】

PD-1/PD-L1 INHIBITORS

【中文】

本發明揭示根據式(I)之化合物、該等化合物單獨或與額外藥劑組合使用之方法、及該等化合物用於治療癌症之組合物。

【英文】

Compounds according to formula (I), methods of using said compounds singly or in combination with additional agents and compositions of said compounds for the treatment of cancer are disclosed.

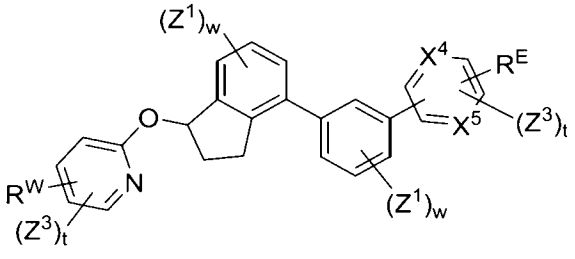
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(VIII)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

PD-1/PD-L1抑制劑

【英文發明名稱】

PD-1/PD-L1 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於適用作PD-1、PD-L1或PD-1/PD-L1相互作用之抑制劑的化合物。本文提供化合物、包含此類化合物之組合物及其使用方法。

【先前技術】

【0002】 計劃性死亡-1 (CD279)為T細胞上之受體，已展示其在與其任一配位體(計劃性死亡-配位體1 (PD-L1、CD274、B7-H1)或PD-L2 (CD273、B7-DC))結合時遏制來自T細胞受體之活化信號。當表現PD-1之T細胞接觸表現其配位體之細胞時，響應於抗原性刺激之功能活性(包括增殖、細胞介素分泌及細胞毒性)減少。PD-1/PD配位體相互作用在感染或腫瘤消退期間或在自身耐受性發展期間下調免疫反應。慢性抗原刺激，諸如在腫瘤疾病或慢性感染期間發生之慢性抗原刺激產生表現升高之PD-1含量且關於針對慢性抗原之活性的功能異常的T細胞。此稱為「T細胞耗竭」。B細胞亦顯示PD-1/PD配位體遏制及「耗竭」。

【0003】 已展示使用針對PD-L1之抗體阻斷PD-1/PD-L1接合恢復且強化許多系統中之T細胞活化。患有晚期癌症之患者受益於使用針對PD-L1之單株抗體的療法。腫瘤及慢性感染之臨床前動物模型已展示藉由單株抗體阻斷PD-1/PD-L1路徑可增強免疫反應且引起腫瘤排斥反應或控制

感染。經由PD-1/PD-L1阻斷之抗腫瘤免疫療法可強化針對許多組織學相異腫瘤之治療性免疫反應。

【0004】 干擾PD-1/PD-L1相互作用亦在慢性感染系統中展示增強之T細胞活性。小鼠之慢性淋巴球性絨膜腦膜炎病毒感染亦展現藉由阻斷PD-L1改善病毒清除率及恢復免疫性。感染有HIV-1之人類化小鼠展示CD4+ T細胞針對病毒血症之保護及病毒耗竭增強。經由針對PD-L1之單株抗體阻斷PD-1/PD-L1可活體外恢復來自HIV患者、HCV患者或HBV之T細胞的抗原特異性功能性。

【0005】 因此，需要阻斷PD-1、PD-L1及/或PD-1/PD-L1相互作用之藥劑。尤其需要阻斷或抑制PD-1、PD-L1及/或PD-1/PD-L1相互作用之小分子藥劑。申請人已發現具有作為PD-1、PD-L1抑制劑或PD-1與PD-L1相互作用之抑制劑的活性且因此可適用於治療患有癌症之患者的小分子化合物。

【發明內容】

【0006】 本發明提供一種式(I)化合物：

$$R^W - Q^W - L^W - Ar^W - Ar^E - L^E - Q^E - R^E$$

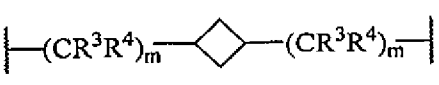
(I)

其中：

Ar^E及Ar^W各自獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、$-OR^a$、$-NO_2$、-CN、$-NR^aR^b$、$-N_3$、$-SO_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$鹵烷基、$-C_{3-8}$環烷基及$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、炔基及環烷基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基及氰基；

L^E及L^W各自獨立地為一鍵、-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$、-C(O)-、$-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$、$C_{2-6}$伸烯基、$C_{2-6}$伸炔基、 或  ；

其中

各m獨立地為0、1、2、3或4；

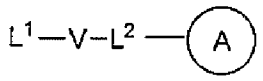
Q^E及Q^W各自獨立地為芳基、雜芳基或雜環基，

其中各芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、側氧基、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中各烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上

經氧化以形成亞碸或碸；

其中

R^N獨立地為-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)OR^1$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OR^a或  ；

其中

L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

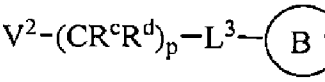
L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}鹵烷基、NR^aR^b、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b及-C_{3-8}環烷基取代；

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基

NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C(O)NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、$-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、$-SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uNR^c(CH_2)_uP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$；$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或  ；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

環B獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$、$(CH_2)_qOR^a$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；及

z為0、1、2或3；

其中R^E或R^W之各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C_{1-6}$烷基OH、-

C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1獨立地選自H、-C_{1-8}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-$OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$及-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-

$C(O)NR^aSO_2R^b$及$-NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OR^a$、$-C(O)OR^a$、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基OR^a、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^a$、C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基SO_2R^a、$-SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{3-6}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基、$-C_{1-6}$烷基雜環基、$-C_{2-6}$烷基$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$或$-C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$；

R^4獨立地為H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{3-6}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基、$-C_{1-6}$烷基雜環基、$-C_{2-6}$烷基$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$或$-C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$；

R^a獨立地選自H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基及$-C_{1-6}$烷基雜環基；

R^b獨立地選自H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基及$-C_{1-6}$烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個本身為C、N、O或S之環原子組成的環；其中該環視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：$-OR^f$、-CN、鹵基、$-C_{1-6}$烷基OR^f、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{3-8}$環

烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^f、-C_{1-6}烷基C(O)R^f、-C(O)OR^f、-C_{1-6}烷基C(O)OR^f、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C_{1-6}烷基C(O)NR^fR^g、-SO_2R^f、-C_{1-6}烷基SO_2R^f、-$SO_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$及-$NR^fC(O)R^g$；

R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C_{1-6}烷基C(O)NR^fR^g、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；及

R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【0007】 本發明進一步提供一種式(I)化合物：

$$R^W - Q^W - L^W - Ar^W - Ar^E - L^E - Q^E - R^E$$

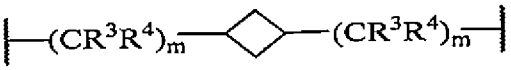
(I)

其中：

Ar^E及Ar^W各自獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、$-OR^a$、$-NO_2$、-CN、$-NR^aR^b$、$-N_3$、$-SO_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$鹵烷基、$-C_{3-8}$環烷基及$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、炔基及環烷基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基及氰基；

L^E及L^W各自獨立地為一鍵、-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$、-C(O)-、$-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$、$C_{2-6}$伸烯基、$C_{2-6}$伸炔基、 或  ；

其中

各m獨立地為1、2、3或4；

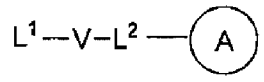
其限制條件為當Ar^E及Ar^W中之一者為視情況經取代之苯基且另一者為視情況經取代之苯基或視情況經取代之2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯，且L^E及L^W中之一者為$-CH_2O-$、$-CH_2CH_2-$、-CHCH-及-C(O)N-時；則L^E及L^W中之另一者為一鍵、-O-或式Ar-CH_2O-Q之$-CH_2O-$；

Q^E及Q^W各自獨立地為芳基、雜芳基或雜環基，

其中各芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、側氧基、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基及R^N；

其中各烷基、烯基、炔基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；

其中

R^N獨立地為$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-OC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OR^a或  ；

其中

L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$環烷基取代；

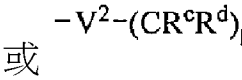
L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

其限制條件為L^1、V及L^2中之至少一者不為一鍵；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$鹵烷基、NR^aR^b、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基取代；

R^E及R^W各自獨立地為$-NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-OC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C(O)NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、$-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、$-SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uNR^c(CH_2)_uP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$；$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或  ；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、

$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

環B獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$、$(CH_2)_qOR^a$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；及

z為0、1、2或3；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子，且當V^2及L^3中之每一者均為一鍵且p為0時，則(i)L^E及L^W均不為一鍵結或(ii)環B不為以下5員,6員-稠合雜芳基，其中該稠合雜芳基之5員環結合於對應Q^E或Q^W；

R^1獨立地選自H、-C_{1-8}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、

-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-OC(O)NR^aR^b、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a及-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜

芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^4獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^a獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^b獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個本身為C、N、O或S之環原子組成的環；其中該環視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^f$、-$C(O)OR^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^f$、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-SO_2R^f、-C_{1-6}烷基SO_2R^f、-$SO_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$、-$C(O)NR^fSO_2R^g$及-$NR^fC(O)R^g$；

R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基

雜環基；

R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；及

R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【0008】 本發明進一步提供一種式(I)化合物：

$$R^W - Q^W - L^W - Ar^W - Ar^E - L^E - Q^E - R^E$$

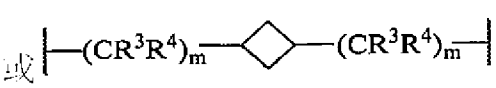
(I)

其中：

Ar^E及Ar^W各自獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、-OR^a、-NO_2、-CN、-NR^aR^b、-N_3、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}烷基、-OC_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

其中各烷基、烯基、炔基及環烷基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基及氰基；

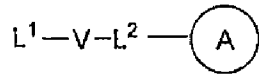
L^E及L^W各自獨立地為一鍵、-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$、-C(O)-、$-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$、$C_{2-6}$伸烯基、$C_{2-6}$伸炔基、 或  ；

其中各m獨立地為0、1、2、3或4；

Q^E及Q^W各自獨立地為芳基、雜芳基或雜環基；

其中各芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、側氧基、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；且

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$氰基烷基、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；且進一步其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)OR^1$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OR^a或  ；

其中：L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

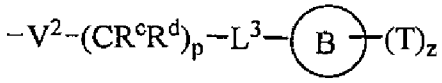
環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}鹵烷基、NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$N^+R^1R^2R^3$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-$C(O)NR^1R^2$、-SO_2R^a、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、-

$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或



；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

環B獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C_{1-6}$烷基OH、$-C_{3-8}$環烷基及$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1獨立地選自H、$-C_{1-8}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-C_{3-6}$環烷基、

芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-$OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$及-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：

側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^4獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^a獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^b獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個本身為C、N、O或S之環原子組成的環；其中該環視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^f$、-$C(O)OR^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^f$、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-SO_2R^f、-C_{1-6}烷基SO_2R^f、-$SO_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基

$SO_2NR^fR^g$、$-C(O)NR^fSO_2R^g$及$-NR^fC(O)R^g$；

R^c獨立地選自H、OH、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基及$-C_{1-6}$烷基雜環基；

R^d獨立地選自H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_3-C_8$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基及$-C_{1-6}$烷基雜環基；

R^e獨立地選自H、$-C_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-OC_{3-8}$環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基、$-NR^fR^g$、$-C_{1-6}$烷基NR^fR^g、$-C(O)NR^fR^g$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^fR^g$、$-NHSO_2R^f$、$-C_{1-6}$烷基SO_2R^f及$-C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

R^f獨立地選自H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基及$-C_{1-6}$烷基雜環基；及

R^g獨立地選自H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基及$-C_{1-6}$烷基雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體。

【0009】 在式(I)之一個實施例中，Ar^E及Ar^W兩者均為視情況經取代之雙環，其中兩者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。在式(I)之一個實施例中，L^E及L^W兩者均為-O-。在式(I)之一個實施例

中，L^E及L^W兩者均為-Q-O-CH_2-Ar-。在式(I)之一個實施例中，Ar^E、Ar^W、Q^E及Q^W中之每一者均為單環，其限制條件為至少兩者為雜芳基，且R^E及R^W兩者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。在式(I)之一個實施例中，至少一個L為一鍵，且Ar^E、Ar^W、Q^E、Q^W、R^E及R^W中之每一者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。在式(I)之一個實施例中，發生以下中之至少一者：a) Ar^E及Ar^W兩者均為視情況經取代之雙環，其中兩者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環；或L^E及L^W兩者均為-O-；b) L^E及L^W兩者均為-Q-O-CH_2-Ar-；c) Ar^E、Ar^W、Q^E及Q^W中之每一者均為單環，其限制條件為至少兩者為雜芳基，且R^E及R^W兩者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環；或d)至少一個L為一鍵，且Ar^E、Ar^W、Q^E、Q^W、R^E及R^W中之每一者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0010】 本發明提供一種抑制PD-1、PD-L1及/或PD-1/PD-L1相互作用之方法，其包含向有需要之患者投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【0011】 本發明提供一種治療癌症之方法。其包含向有需要之患者投與治療有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【0012】 一個實施例提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體的用途，其用於在患者中治療能夠藉由抑制PD-1、PD-L1或PD-1/PD-L1相互作用而治療之癌症或病狀，該治療包含向該有需要之患者投與該式(I)化合物。

【0013】 在一個實施例中，提供一種用於治療癌症之方法，其中該

癌症為胰臟癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前列腺癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、胃癌、食道癌、頭頸癌、黑素瘤、神經內分泌癌、CNS癌、腦癌、骨癌、軟組織肉瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌或結腸癌，該方法包含向有需要之患者投與治療有效量的式(I)或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【0014】 在一個實施例中，提供一種用於在患者中治療能夠藉由抑制PD-1、PD-L1或PD-1/PD-L1相互作用而治療之癌症或病狀的方法，該癌症或病狀選自胰臟癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前列腺癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、胃癌、食道癌、頭頸癌、黑素瘤、神經內分泌癌、CNS癌、腦癌、骨癌、軟組織肉瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌及結腸癌，該方法包含向有需要之患者投與治療有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體，該方法進一步包含向有需要之患者投與至少一種選自納武單抗(nivolumab)、派立珠單抗(pembrolizumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、伊匹單抗(ipilimumab)、化學療法、放射療法及切除療法之額外抗癌劑或療法。

【0015】 在一個實施例中，提供一種用於治療HBV之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量的式(I)或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【0016】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體，其用於在患者中治療癌症或病狀，該癌症或病狀選自淋巴瘤、多發性骨髓瘤及白血病。可治療之額外疾病或病狀包括(但不限於)急性淋巴球性白血病(ALL)、急性

骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤(MM)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma；NHL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldestrom's macroglobulinemia；WM)、T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤及彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。

【0017】 在一個實施例中，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體與至少一種選自美羅華(rituxan)、小紅莓(doxorubicin)、吉西他濱(gemcitabine)、納武單抗、派立珠單抗及伊匹單抗之額外抗癌劑組合。

【0018】 在一個實施例中，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體與至少一種選自納武單抗、派立珠單抗、阿特珠單抗及伊匹單抗之額外檢驗點抑制劑組合。

【0019】 在一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體，及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0020】 在一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體，及至少一種額外抗癌劑及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0021】 在一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或

互變異構體，至少一種適合於治療HBV感染之額外治療劑及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0022】 在一個實施例中，本發明提供一種套組，其包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體，標籤及/或用於在治療由PD-1、PD-L1活性或PD-1/PD-L1相互作用介導之癌症或疾病或病狀中使用該化合物的說明書。

【0023】 在一個實施例中，本發明提供一種套組，其包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體，至少一種額外抗癌劑，一或多個標籤及/或用於在治療由PD-1、PD-L1活性或PD-1/PD-L1相互作用介導之疾病或病狀中使用該(等)化合物的說明書。

【0024】 在一個實施例中，本發明提供製品，其包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；及容器。在一個實施例中，該容器可為小瓶、廣口瓶、安瓿、預裝載注射器或靜脈內袋。

【0025】 在一個實施例中，本發明提供一種用於療法中之式(I)化合物。

【0026】 在另一個實施例中，本發明提供一種用於製造用於治療癌症之藥劑的式(I)化合物。

【實施方式】

【0027】

相關申請案之交叉參考

本申請案根據35 U.S.C. § 119(e)主張2017年4月20日提交之美國臨時申請案第62/488,017號及2017年5月17日提交之美國臨時申請案第

62/507,678號的權益，該等臨時申請案以全文引用之方式併入本文中。

【0028】

定義

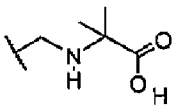
如本發明中所用，除非另外明確指示或使用其之上下文另外指示，否則以下字語及片語一般意欲具有如下文所闡述之含義。

【0029】 以下描述闡述例示性方法、參數及其類似者。然而，應認識到，此類描述並不意欲作為本發明之範疇的限制，而是替代地作為例示性實施例之描述而提供。

【0030】 如本說明書中所用，除了使用其之上下文另外指示之情況以外，以下字語、片語及符號一般意欲具有如下文所闡述之含義。

【0031】 不在兩個字母或符號之間的短劃線(「-」)用於指示取代基之連接點。舉例而言，$-C(O)NH_2$經由碳原子連接。在化學基團之前端或末端處之短劃線係出於方便之目的；可在存在或不存在一或多個短劃線之情況下描繪化學基團而不丟失其普通含義。除非在化學上或在結構上需要，否則化學基團所書寫或命名之次序不指示或暗示方向性。

【0032】 舉例而言，如下文所示之化學基團上的彎曲線



指示連接點，亦即，其展示基團用以與另一個所描述基團連接之斷鍵。

【0033】 前綴「C_{u-v}」指示以下基團具有u至v個碳原子。舉例而言，「C_{1-6}烷基」指示該烷基具有1至6個碳原子。

【0034】 本文中提及「約」某一值或參數包括(且描述)針對該值或參數本身之實施例。在某些實施例中，術語「約」包括指示量±10%。在其他實施例中，術語「約」包括指示量±5%。在某些其他實施例中，術語

「約」包括指示量±1%。此外，術語「約X」包括「X」之描述。此外，除非上下文另外明確指示，否則單數形式「一(a)」及「該(the)」包括複數個提及物。因此，例如提及「化合物」包括多個此類化合物且提及「分析」包括提及熟習此項技術者已知之一或多種分析及其等效物。

【0035】 術語「經取代」意謂指定原子或基團上之任何一或多個氫原子經一或多個除氫以外之取代基置換，其限制條件為不超出該指定原子之正常價。一或多個取代基包括(但不限於)烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯基、胺基、醯胺基、甲脒基、芳基、疊氮基、胺甲醯基、羧基、羧基酯基、氰基、胍基、鹵基、鹵烷基、雜烷基、雜芳基、雜環烷基、羥基、肼基、亞胺基、側氧基、硝基、烷基亞磺醯基、磺酸基、烷基磺醯基、硫氰酸酯基、硫醇基、硫酮基或其組合。藉由無限地用所附接之其他取代基定義取代基而達成的聚合物或類似無限結構(例如經取代之芳基具有經取代之烷基，該經取代之烷基本身經一經取代之芳基取代，該經取代之芳基進一步由一經取代之雜烷基取代等)不意欲包括在本文中。除非另外指出，否則本文所描述之化合物中的連續置換之最大數目為三。舉例而言，用兩個其他經取代之芳基連續取代經取代之芳基限於經(經(經取代之芳基)取代之芳基)取代之芳基。類似地，以上定義不意欲包括不允許之取代模式(例如，經5個氟取代之甲基或具有兩個相鄰氧環原子之雜芳基)。此類不允許之取代模式為熟習此項技術者所熟知。當用於修飾化學基團時，術語「經取代」可描述本文所定義之其他化學基團。舉例而言，術語「經取代之芳基」包括(但不限於) 「烷基芳基」。除非另外規定，否則在基團描述為視情況經取代之情況下，該基團之任何取代基本身未經取代。

【0036】 「經取代之」基團亦包括其中單價取代基結合於經取代之

基團之單個原子(例如形成分支鏈)的實施例，且亦包括其中取代基可為結合於經取代之基團之兩個相鄰原子的二價橋連基團，藉此在該經取代之基團上形成稠環的實施例。

【0037】「烷基」係指非分支鏈或分支鏈飽和烴鏈。如本文所使用，烷基具有1至20個碳原子(亦即C_{1-20}烷基)、1至8個碳原子(亦即C_{1-8}烷基)、1至6個碳原子(亦即C_{1-6}烷基)或1至4個碳原子(亦即C_{1-4}烷基)。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基、2-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基及3-甲基戊基。當藉由化學名稱命名或藉由分子式鑑別具有特定碳數目之烷基殘基時，可涵蓋具有該碳數目之所有位置異構體；因此，舉例而言，「丁基」包括正丁基(亦即-$(CH_2)_3CH_3$)、第二丁基(亦即-$CH(CH_3)CH_2CH_3$)、異丁基(亦即-$CH_2CH(CH_3)_2$)及第三丁基(亦即-$C(CH_3)_3$)；且「丙基」包括正丙基(亦即-$(CH_2)_2CH_3$)及異丙基(亦即-$CH(CH_3)_2$)。

【0038】「烯基」係指含有至少一個碳碳雙鍵且具有2至20個碳原子(亦即C_{2-20}烯基)、2至8個碳原子(亦即C_{2-8}烯基)、2至6個碳原子(亦即C_{2-6}烯基)或2至4個碳原子(亦即C_{2-4}烯基)之脂族基。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基及1,3-丁二烯基)。

【0039】「炔基」係指含有至少一個碳碳參鍵且具有2至20個碳原子(亦即C_{2-20}炔基)、2至8個碳原子(亦即C_{2-8}炔基)、2至6個碳原子(亦即C_{2-6}炔基)或2至4個碳原子(亦即C_{2-4}炔基)之脂族基。術語「炔基」亦包括具有一個參鍵及一個雙鍵之彼等基團。

【0040】「烷氧基」係指基團「烷基-O-」或「-O-烷基」。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧

基、第二丁氧基、正戊氧基、正己氧基及1,2-二甲基丁氧基。

【0041】「鹵烷氧基」係指如上文所定義之烷氧基，其中一或多個氫原子由鹵素置換。

【0042】「胺基」係指基團-NR^yR^z，其中R^y及R^z獨立地選自氫、烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、雜環基或雜芳基；其中之每一者均可視情況經取代。

【0043】「芳基」係指具有單個環(例如單環)或多個環(例如雙環或三環)，包括其中一或多個稠環完全或部分不飽和之稠環系統的單價或二價芳族碳環基。如本文所使用，芳基具有6至20個環碳原子(亦即C_{6-20}芳基)、6至12個碳環原子(亦即C_{6-12}芳基)或6至10個碳環原子(亦即C_{6-10}芳基)。如本文所使用之芳基的非限制性實例包括苯基、萘基、苐基、茚滿基、四氫茚滿基及蒽基。然而，芳基無論如何不涵蓋下文所定義之雜芳基或與其重疊。若一或多個芳基與雜芳基環稠合，則所得環系統為雜芳基。單或二價基團之分類指示芳基是使該鏈封端(單價基團)還是處於鏈內(二價基團)。上文定義不排除芳基上之額外取代基。舉例而言，如本文所使用，「A-芳基-B」中之芳基為二價基團，而「A-B-芳基」中之芳基為單價基團，但在各芳基上可存在額外取代基。

【0044】術語「烷基亞磺醯基」係指基團-SO-烷基，其中烷基如上文所定義且包括亦如上文所定義的視情況經取代之烷基。

【0045】術語「烷基磺醯基」係指基團-SO_2-烷基，其中烷基如上文所定義且包括視情況經取代的亦如上文所定義之烷基。

【0046】「環烷基」係指具有單個環或多個環(包括稠合、橋連及螺環系統)之飽和或部分飽和環烷基。如本文所使用，環烷基具有3至20個環

碳原子(亦即C_{3-20}環烷基)、3至12個環碳原子(亦即C_{3-12}環烷基)、3至10個環碳原子(亦即C_{3-10}環烷基)、3至8個環碳原子(亦即C_{3-8}環烷基)或3至6個環碳原子(亦即C_{3-6}環烷基)。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0047】 如本文所使用，術語「環烯基」意謂具有至少一個雙鍵之非芳族碳環基團。

【0048】 「氰基烷基」係指經氰基(CN)取代之烷基。

【0049】 「鹵素」或「鹵基」包括氟、氯、溴及碘。

【0050】 術語「鹵烷基」係指烷基之指定碳原子中有一或多個氫原子已由鹵素取代的單價基團或二價基團。鹵烷基之實例包括-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3、-$CHFCH_2F$、-CF_2-、-CHF-及其類似基團。類似地，術語「鹵烷氧基」，例如-O-C_{1-3}鹵烷氧基係指其中烷基之一或多個氫原子已由鹵素取代的烷氧基。鹵烷氧基之實例包括-OCH_2F、-$OCHF_2$、-OCF_3、-OCH_2CF_3、-$OCHFCH_2F$及其類似基團。熟習此項技術者知道類似定義適用於上文之烯基及炔基類似物(例如C_{2-4}鹵烯基、-O-C_{2-4}鹵炔基)。

【0051】 「雜烷基」係指其中碳原子(及任何相關氫原子)中之一或多者各自獨立地經相同或不同雜原子基團置換的烷基。術語「雜烷基」包括具有碳及雜原子之非分支鏈或分支鏈飽和鏈。舉例而言，1、2或3個碳原子可獨立地經相同或不同雜原子基團置換。雜原子基團包括(但不限於)-NR-、-O-、-S-、-SO-、-SO_2-及其類似基團，其中R為H、烷基、芳基、環烷基、雜烷基、雜芳基或雜環烷基，其中之每一者均可視情況經取代。雜烷基之實例包括-OCH_3、-CH_2OCH_3、-SCH_3、-CH_2SCH_3、-$NRCH_3$及-

CH_2NRCH_3，其中R為氫、烷基、芳基、芳基烷基、雜烷基或雜芳基，其中之每一者均可視情況經取代。如本文所使用，雜烷基包括1至10個碳原子、1至8個碳原子或1至4個碳原子；及1至3個雜原子、1至2個雜原子或1個雜原子。

【0052】「雜芳基」係指其中一或多個環雜原子獨立地選自氮、氧及硫的具有單個環、多個環或多個稠環之單價或二價芳族基團。該術語包括稠環系統，其中一或多個稠環完全或部分不飽和。如本文所使用，雜芳基包括1至20個環碳原子(亦即C_{1-20}雜芳基)、3至12個環碳原子(亦即C_{3-12}雜芳基)或3至8個碳環原子(亦即C_{3-8}雜芳基)；及1至5個雜原子、1至4個雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子或1個環雜原子，該等環雜原子獨立地選自氮、氧及硫。雜芳基之非限制性實例包括嘧啶基、噁唑基、吡啶基、噠嗪基、苯并噻唑基、苯并二噁烷基、吲哚啉基及吡唑基。單或二價基團之分類指示雜芳基是使該鏈封端(單價基團)還是處於鏈內(二價基團)。上文定義不排除雜芳基上之額外取代基。舉例而言，「A-雜芳基-B」中之雜芳基為二價基團，而「A-B-雜芳基」中之雜芳基為單價基團，但在各雜芳基上可存在額外取代基。雜芳基不涵蓋如上文所定義之芳基或與其重疊。

【0053】「雜環烷基」係指具有一或多個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子的飽和或不飽和環烷基。雜環烷基可為單個環或多個環，其中多個環可為稠合環、橋連環或螺環。如本文所使用，雜環烷基具有2至20個環碳原子(亦即C_{2-20}雜環烷基)、2至12個環碳原子(亦即C_{2-12}雜環烷基)、2至10個環碳原子(亦即C_{2-10}雜環烷基)、2至8個環碳原子(亦即C_{2-8}雜環烷基)、3至12個環碳原子(亦即C_{3-12}雜環烷基)、3至8個環碳原子(亦即C_{3-8}雜

環烷基)或3至6個環碳原子(亦即C_{3-6}雜環烷基)；具有1至5個環雜原子、1至4個環雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子或1個環雜原子，該等環雜原子獨立地選自氮、硫或氧。雜環烷基之實例包括吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、氧雜環丁基、二氧戊環基、氮雜環丁基及嗎啉基。如本文所使用，術語「橋連雜環烷基」係指在雜環烷基之兩個不相鄰原子處連接的四員至十員環狀部分，該雜環烷基具有一或多個(例如1或2個)具有至少一個雜原子之四員至十員環狀部分，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫。如本文所使用，橋連雜環烷基包括雙環及三環之環系統。如本文亦使用，術語「螺雜環烷基」係指其中三員至十員雜環烷基具有一或多個額外環之環系統，其中該一或多個額外環為三員至十員環烷基或三員至十員雜環烷基，其中該一或多個額外環之單個原子亦為該三員至十員雜環烷基之原子。螺雜環烷基之實例包括雙環及三環之環系統，諸如2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛基及6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚基。

【0054】術語「雜環基」、「雜環(heterocycle)」或「雜環(heterocyclic)」係指具有單個環或多個縮合環的在該環內具有3至12個碳原子、1至6個雜原子或1至4個雜原子之單價或二價飽和或不飽和基團，該等雜原子選自氮、硫、磷及/或氧。在基團不使分子封端的情況下，其為二價基團且如此解釋，亦即亦稱作伸雜環基(heterocyclylene/heterocyclene)。

【0055】例示性「雜環基」包括(但不限於)吡咯啶-2-酮、氮雜環丁烷、哌啶、吡咯啶、4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、嗎啉、哌嗪-2-酮、2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷、2,6-二氮雜螺[3.4]辛-7-酮、2,5-二氮雜螺[3.4]辛-6-酮、2,7-二氮雜螺[4.4]壬-3-酮、2,9-二氮雜螺[5.5]十一碳-1-

酮、1,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-酮、2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮、哌嗪、2-氮雜螺[3.3]庚烷及2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷。

【0056】 術語「雜環基」包括雜環烯基(亦即具有至少一個雙鍵之雜環基)、橋連雜環基、稠合雜環基及螺雜環基。雜環基可為單個環或多個環，其中多個環可為稠合環、橋連環或螺環。不論連接如何(亦即可經由碳原子或雜原子結合)，任何含有至少一個雜原子之非芳族環均視為雜環基。此外，不論與分子其餘部分之連接如何，術語雜環基意欲涵蓋含有至少一個雜原子之任何非芳族環，該環可與芳基或雜芳基環稠合。雜環基可含有一或多個側氧基及/或硫酮基。

【0057】 「醯基」係指基團-C(=O)R，其中R為氫、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜烷基或雜芳基；如本文所定義，其中之每一者均可視情況經取代。醯基之實例包括甲醯基、乙醯基、環己基羰基、環己基甲基-羰基及苯甲醯基。

【0058】 術語「N-烷基化」意謂經單取代之胺或經二取代之胺基或經三取代之胺基的一個氫原子經烷基取代。當烷基化在經三取代之胺基上時，產生烷銨鹽，亦即在氮原子上產生正電荷。N-烷基化常與環氮原子上之烷基取代相關聯。

【0059】 術語「側氧基」係指基團=O。

【0060】 術語「羧基」係指基團-C(O)-OH。

【0061】 術語「酯」或「羧基酯」係指基團-C(O)OR，其中R為烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基，其可視情況由例如烷基、烷氧基、鹵素、CF_3、胺基、經取代之胺基、氰基或-SO_nR^f進一步取代，其中R^f為烷基、芳基或雜芳基，且n為0、1或2。

【0062】 術語「經取代之胺基」係指基團-NRR，其中各R獨立地為氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基，其中之每一者均可視情況經取代，或如本文所描述或例示之基團，或其中兩個R基團接合以形成如本文所描述或例示性之雜環基團(例如N-嗎啉基)，其亦可視情況經取代。

【0063】 術語「醯胺基」係指基團-C(O)NRR，其中各R獨立地為氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基，其中之每一者均可視情況經取代，或如本文所描述或例示之基團，或其中兩個R基團接合以形成如本文所描述或例示性之雜環基團(例如N-嗎啉基)，其亦可視情況經取代。

【0064】 術語「亞碸」係指基團-SOR，其中R為烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中之每一者均可視情況經取代。

【0065】 術語「碸」係指基團-SO_2R，其中R為烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中之每一者均可視情況經取代。

【0066】 如本文所使用，術語「烷基環烷基」、「烷基芳基」、「烷基雜芳基」及「烷基雜環基」意欲指經由烷基部分結合於分子之其餘部分的環烷基、芳基、雜芳基或雜環基，其中術語「烷基」、「環烷基」、「芳基」、「雜芳基」及「雜環基」如本文所定義。例示性烷基芳基包括苯甲基、苯乙基及其類似基團。

【0067】 術語「視情況選用之」或「視情況地」意謂隨後所描述之事件或情形可發生或可不發生，且該描述包括其中該事件或情形發生之情況及其中該事件或情形不發生之情況。

【0068】 可使用某些常用替代性化學名稱。舉例而言，諸如二價「烷基」、二價「芳基」等二價基團亦可分別稱為「伸烷基(alkylene/alkylenyl)」、「伸芳基(arylene/arylenyl)」。此外，除非明確指

示，否則在本文中將基團之組合稱為一個部分，例如芳基烷基的情況下，最後提及之基團含有該部分用以與分子之其餘部分連接的原子。

【0069】 在基團由一鍵表示的情況下，多個相鄰基團不論相同或不同，在由鍵表示時均構成單鍵。舉例而言，若L^1、V^1及L^2中之每一者均為一鍵，則基團「$-L^1-V^1-L^2-$」構成單鍵。

【0070】 在本文中將既定基團(部分)描述為與第二基團連接且連接位點不明確的情況下，該既定基團可在該既定基團之任何可用位點處連接或可與第二基團之任何可用位點連接。舉例而言，其中連接位點不明確的「經烷基取代之苯基」可具有與該苯基之任何可用位點連接的烷基之任何可用位點。在此方面，「可用位點」為基團之氫可經取代基置換的基團位點。

【0071】 應理解，在如上文所定義的所有經取代之基團中，藉由用與取代基連接之其他取代基定義取代基本身而達成的聚合物(例如經取代之芳基具有經取代之芳基作為取代基，該經取代之芳基本身經一經取代之芳基取代等)不意欲包括在本文中。不論取代基相同或不同，亦不包括無限數目之取代基。在此類情況下，此類取代基之最大數目為三。因此，上文定義中之每一者均受以下限制約束，例如經取代之芳基限於經(經-經取代之芳基-取代之芳基)-取代之芳基。

【0072】 「異構體」為具有相同分子式之不同化合物。異構體包括立體異構體、對映異構體及非對映異構體。

【0073】 「立體異構體」為僅原子在空間之排列方式不同的異構體。

【0074】 「對映異構體」為一對彼此為不可重疊鏡像之立體異構

體。一對對映異構體之1:1混合物為「外消旋」混合物。術語「(±)」用於在適當時表示外消旋混合物。

【0075】「非對映異構體」為具有至少兩個不對稱原子但彼此不為鏡像之立體異構體。

【0076】本發明之化合物可具有一或多個不對稱中心且可以外消旋混合物形式或以個別對映異構體或非對映異構體形式產生。存在於任何具有既定式之既定化合物中的立體異構體之數目取決於所存在不對稱中心之數目(存在2^n種可能之立體異構體，其中n為不對稱中心之數目)。個別立體異構體可藉由在合成之某一適當階段解析中間物之外消旋或非外消旋混合物或藉由用習知手段解析化合物來獲得。個別立體異構體(包括個別對映異構體及非對映異構體)以及立體異構體之外消旋及非外消旋混合物涵蓋於本發明之範疇內，除非另外具體指示，否則該等立體異構體以及混合物均意欲由本說明書之結構描繪。

【0077】根據Cahn Ingold Prelog R S系統指定絕對立體化學。當化合物為純對映異構體時，在各對掌性碳處之立體化學可由R或S指定。絕對組態未知的經解析之化合物可視其在鈉D線之波長下旋轉偏振光平面之方向(右旋或左旋)而指示為(+)或(-)。

【0078】化合物中之一些以互變異構體之形式存在。互變異構體彼此處於平衡。舉例而言，含醯胺化合物可與亞胺酸互變異構體平衡存在。不論展示何種互變異構體且不論互變異構體之間的平衡性質如何，一般技術者將化合物均理解為包含醯胺及亞胺酸互變異構體兩者。因此，含醯胺化合物理解為包括其亞胺酸互變異構體。同樣，含亞胺酸化合物理解為包括其醯胺互變異構體。

【0079】 術語「多晶型物」係指結晶化合物之不同晶體結構。不同多晶型物可由晶體填充中之差異(填充多晶型現象)或相同分子之不同構象異構體之間的填充差異(構象多晶型現象)產生。

【0080】 術語「溶劑合物」係指藉由將式(I)化合物或如本文所揭示之任何其他式之化合物與溶劑組合而形成的複合物。

【0081】 術語「水合物」係指藉由將式(I)化合物或本文所揭示之任何式之化合物與水組合而形成的複合物。

【0082】 術語「前藥」係指式(I)化合物或本文所揭示之式(I)的衍生物，其包括在活體內可轉化及/或可自分子其餘部分分裂以提供活性藥物的化學基團。式(I)化合物之前藥的醫藥學上可接受之鹽或其生物學上活性之代謝物亦處於本發明之範圍內。

【0083】 本文所給出之任何式或結構，包括式(I)或本文所揭示之任何式意欲表示該化合物的未經標記之形式以及經同位素標記之形式。除了一或多個原子由具有所選原子質量或質量數之原子置換之外，經同位素標記之化合物具有由本文所給出之式所描繪的結構。可併入本發明之化合物中的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如(但不限於) ^{2}H (氘, D)、^{3}H (氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl及^{125}I。本發明的各種經同位素標記之化合物，例如其中併入有諸如^{3}H、^{13}C及^{14}C之放射性同位素的彼等化合物處於本發明之範圍內。此類經同位素標記之化合物可適用於代謝研究、反應動力學研究、偵測或成像技術(諸如正電子發射斷層攝影術(PET)或單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析)或用於患者之治療。本發明之化合物的此類經同位素標記之類似物亦可適用於治療本文所揭示之疾病，

此係因為其可相對於相同化合物的未經標記之形式提供改善之藥物動力學及/或藥效學特性。本文化合物的此類同位素針對之形式或類似物處於本發明之範圍內。熟習此項技術者能夠遵循用於對化合物或化合物態樣進行同位素標記之程序製備及使用此類經同位素標記之形式以得到本文所揭示之化合物的同位素或放射性標記類似物。

【0084】 既定化合物的術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留既定化合物之生物學有效性及特性且在生物學上或其他方面並非不合需要的鹽。醫藥學上可接受之鹼加成鹽可由無機鹼及有機鹼製備。僅舉例而言，衍生自無機鹼之鹽包括鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)以下之鹽：一級胺、二級胺及三級胺，諸如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、經取代之烷基胺、二(經取代之烷基)胺、三(經取代之烷基)胺、烯基胺、二烯基胺、三烯基胺、經取代之烯基胺、二(經取代之烯基)胺、三(經取代之烯基)胺、環烷基胺、二(環烷基)胺、三(環烷基)胺、經取代之環烷基胺、二-經取代之環烷基胺、三-經取代之環烷基胺、環烯基胺、二(環烯基)胺、三(環烯基)胺、經取代之環烯基胺、二-經取代之環烯基胺、三-經取代之環烯基胺、芳基胺、二芳基胺、三芳基胺、雜芳基胺、二雜芳基胺、三雜芳基胺、雜環胺、二雜環胺、三雜環胺、混合二胺及三胺，其中胺上之至少兩個取代基不同且係選自烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、雜芳基、雜環及其類似基團。亦包括其中兩個或三個取代基與胺基氮一起形成雜環或雜芳基之胺。胺具有通式結構$N(R^{30})(R^{31})(R^{32})$，其中經單取代之胺中氮上之三個取代基($R^{30}$、$R^{31}$及$R^{32}$)中的兩者為氫，經二取代之胺中氮上之三個取代基($R^{30}$、$R^{31}$及$R^{32}$)中

的一者為氫，而經三取代之胺中氮上之三個取代基(R^{30}、R^{31}及R^{32})中無一者為氫。R^{30}、R^{31}及R^{32}係選自多種取代基，諸如氫、視情況經取代之烷基、芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環基及其類似基團。

【0085】 僅舉例而言，適合之胺的具體實例包括異丙胺、三甲胺、二乙胺、三(異丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡糖胺、N-烷基葡糖胺、可可豆鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、嗎啉、N-乙基哌啶及其類似物。

【0086】 醫藥學上可接受之酸加成鹽可由無機酸及有機酸製備。衍生自無機酸之鹽包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物之鹽。衍生自有機酸之鹽包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、丁二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似物之鹽。

【0087】 如本文所使用，「醫藥學上可接受之載劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌及抗真菌劑、等滲及吸收延遲劑及其類似物。此類介質及藥劑用於醫藥學上活性之物質的用途為此項技術中熟知的。除非任何習知介質或藥劑與活性成分不相容，或除非本文另有指示，否則涵蓋其在治療性組合物中之用途。亦可將補充活性成分併入組合物中。

【0088】 術語「抗癌劑」為有效治療惡性或癌性疾病之任何藥物。有效性可意謂抑制、部分或完全緩解、延長壽命、改善生活品質或治癒。存在若干主要類別之抗癌藥物，包括如本文所揭示或熟習此項技術者已知之化學組合物，例如PD-1、PD-L1、PD-1/PD-L1相互作用抑制劑、烷基

化劑、抗代謝物、天然產物及激素。

【0089】 如本文所使用之術語「額外抗癌劑」意謂除本文所揭示之式(I)化合物以外使用或組合第二、第三、第四、第五等抗癌劑。

【0090】 術語「抗癌療法」意謂任何目前已知的用於治療癌症之治療方法。

【0091】 術語「阻斷劑」或「檢查點抑制劑」為抑制PD-1、PD-L1或PD-1/PD-L1相互作用之免疫腫瘤學藥劑類別。

【0092】 術語「治療(treatment/treating)」意謂出於以下目的向患有或易患本文所揭示之病狀或疾病之個體(例如人類)進行根據本發明之一或多種化合物的任何投藥：1)預防或保護避免疾病或病狀，亦即，使臨床症狀不出現；2)抑制疾病或病狀，亦即，阻止或遏制臨床症狀發展；或3)減輕疾病或病狀，亦即，使臨床症狀消退。在一些實施例中，術語「治療」係指減輕疾病或病狀或使臨床症狀消退。

【0093】 如本文所使用，術語「預防」係指對有需要之患者進行防治性治療。防治性治療可藉由向具有罹患病痛之風險的個體提供適當劑量之治療劑，藉此基本上防止病痛發病來實現。基因突變之存在或具有突變之傾向性可能無法改變。然而，如本文所使用之防治性治療(預防)具有避免/改善患有由此類基因突變或傾向性產生之疾病的症狀或臨床後果的潛能。

【0094】 一般熟習此項技術者應理解，在人類醫學中，並非始終有可能區分「預防」及「遏制」，此係由於一或多種最終誘導事件可能為未知的，潛在的，或患者不確定，直至在出現該一或多種事件之後很久為止。因此，如本文所使用，術語「防治」意欲作為「治療」之要素以涵蓋

如本文所定義之「預防」及「遏制」兩者。如本文所使用，術語「保護」意謂包括「防治」。

【0095】 術語「患者」通常係指「哺乳動物」，其包括(但不限於)人類；猴；兔；小鼠；家畜，諸如犬及貓；農畜，諸如牛、馬或豬，及實驗室動物。在一些實施例中，術語患者係指需要如本文所定義之治療的人類。

【0096】

化合物

本文提供充當PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑及/或PD-1/PD-L1相互作用抑制劑之化合物，使用此類化合物之方法，及包含此類化合物視情況與一或多種額外抗癌劑或療法組合的組合物。在本文所論述的其中存在超過一個基團出現或變數之所有實施例中，該基團或變數意欲獨立地選自以下清單。進一步預期針對化合物之所有實施例包括其任何醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物、前藥或互變異構體。

【0097】 本發明提供一種式(I)化合物：

$$R^W - Q^W - L^W - Ar^W - Ar^E - L^E - Q^E - R^E$$

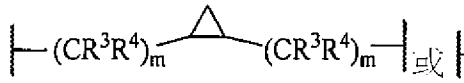
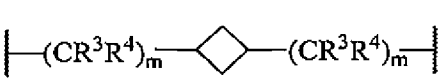
(I)

其中：

Ar^E及Ar^W各自獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、$-OR^a$、$-NO_2$、-CN、$-NR^aR^b$、$-N_3$、$-SO_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$鹵烷基、$-C_{3-8}$環烷基及$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、炔基及環烷基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基及氰基；

L^E及L^W各自獨立地為一鍵、-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$、-C(O)-、$-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$、$C_{2-6}$伸烯基、$C_{2-6}$伸炔基、  或  ；

其中

各m獨立地為0、1、2、3或4；

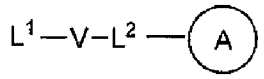
Q^E及Q^W各自獨立地為芳基、雜芳基或雜環基，

其中各芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、側氧基、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中各烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上

經氧化以形成亞碸或碸；

其中

R^N獨立地為-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)OR^1$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OR^a或  ；

其中

L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}鹵烷基、NR^aR^b、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b及-C_{3-8}環烷基取代；

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基

NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C(O)NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、$-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、$-SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uNR^c(CH_2)_uP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$；$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或 ；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

環B獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$、$(CH_2)_qOR^a$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；及

z為0、1、2或3；

其中R^E或R^W之各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C_{1-6}$烷基OH、-

C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1獨立地選自H、-C_{1-8}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-C_{2-6}烯基C(O)OR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-OC(O)NR^aR^b、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a及-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-

$C(O)NR^aSO_2R^b$及$-NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OR^a$、$-C(O)OR^a$、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基OR^a、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^a$、C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基SO_2R^a、$-SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{3-6}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基、$-C_{1-6}$烷基雜環基、$-C_{2-6}$烷基$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$或$-C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$；

R^4獨立地為H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{3-6}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基、$-C_{1-6}$烷基雜環基、$-C_{2-6}$烷基$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$或$-C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$；

R^a獨立地選自H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基及$-C_{1-6}$烷基雜環基；

R^b獨立地選自H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基及$-C_{1-6}$烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個本身為C、N、O或S之環原子組成的環；其中該環視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：$-OR^f$、-CN、鹵基、$-C_{1-6}$烷基OR^f、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{3-8}$環

烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^f、-C_{1-6}烷基C(O)R^f、-C(O)OR^f、-C_{1-6}烷基C(O)OR^f、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C_{1-6}烷基C(O)NR^fR^g、-SO_2R^f、-C_{1-6}烷基SO_2R^f、-$SO_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$及-$NR^fC(O)R^g$；

R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C_{1-6}烷基C(O)NR^fR^g、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；及

R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【0098】 本發明進一步提供一種式(I)化合物：

$$R^W - Q^W - L^W - Ar^W - Ar^E - L^E - Q^E - R^E$$

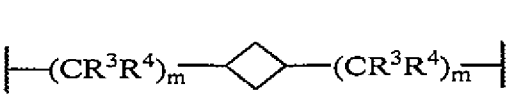
(I)

其中：

Ar^E及Ar^W各自獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、$-OR^a$、$-NO_2$、-CN、$-NR^aR^b$、$-N_3$、$-SO_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$鹵烷基、$-C_{3-8}$環烷基及$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、炔基及環烷基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基及氰基；

L^E及L^W各自獨立地為一鍵、-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$、-C(O)-、$-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$、$C_{2-6}$伸烯基、$C_{2-6}$伸炔基、 或  ；

其中

各m獨立地為1、2、3或4；

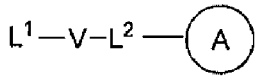
其限制條件為當Ar^E及Ar^W中之一者為視情況經取代之苯基且另一者為視情況經取代之苯基或視情況經取代之2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯，且L^E及L^W中之一者為$-CH_2O-$、$-CH_2CH_2-$、-CHCH-及-C(O)N-時；則L^E及L^W中之另一者為一鍵、-O-或式Ar-CH_2O-Q之$-CH_2O-$；

Q^E及Q^W各自獨立地為芳基、雜芳基或雜環基，

其中各芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、側氧基、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基及R^N；

其中各烷基、烯基、炔基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；

其中

R^N獨立地為$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-OC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OR^a或  ；

其中

L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$環烷基取代；

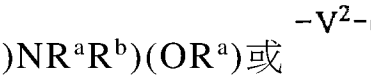
L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

其限制條件為L^1、V及L^2中之至少一者不為一鍵；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}鹵烷基、NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b及-C_{3-8}環烷基取代；

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$N^+R^1R^2R^3$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-$C(O)NR^1R^2$、-SO_2R^a、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uNR^c(CH_2)_uP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$；-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或  ；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、

$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

環B獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$、$(CH_2)_qOR^a$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；及

z為0、1、2或3；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子，且當V^2及L^3中之每一者均為一鍵且p為0時，則(i)L^E及L^W均不為一鍵結或(ii)環B不為以下5員，6員-稠合雜芳基，其中該稠合雜芳基之5員環結合於對應Q^E或Q^W；

R^1獨立地選自H、-C_{1-8}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、

-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-OC(O)NR^aR^b、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a及-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜

芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^4獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^a獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^b獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個本身為C、N、O或S之環原子組成的環；其中該環視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^f$、-$C(O)OR^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^f$、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-SO_2R^f、-C_{1-6}烷基SO_2R^f、-$SO_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$、-$C(O)NR^fSO_2R^g$及-$NR^fC(O)R^g$；

R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基

雜環基；

R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；及

R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【0099】 本發明進一步提供一種式(I)化合物：

$$R^W - Q^W - L^W - Ar^W - Ar^E - L^E - Q^E - R^E$$

(I)

其中：

Ar^E及Ar^W各自獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、-OR^a、-NO_2、-CN、-NR^aR^b、-N_3、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}烷基、-OC_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

其中各烷基、烯基、炔基及環烷基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基及氰基；

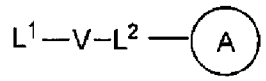
L^E及L^W各自獨立地為一鍵、-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$、-C(O)-、$-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$、$C_{2-6}$伸烯基、$C_{2-6}$伸炔基、 或 ；

其中各m獨立地為0、1、2、3或4；

Q^E及Q^W各自獨立地為芳基、雜芳基或雜環基；

其中各芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、側氧基、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；且

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$氰基烷基、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；且進一步其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)OR^1$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OR^a或  ;

其中：L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

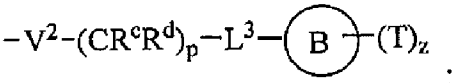
環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}鹵烷基、NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$N^+R^1R^2R^3$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-$C(O)NR^1R^2$、-SO_2R^a、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、-

$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或



；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

環B獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C_{1-6}$烷基OH、$-C_{3-8}$環烷基及$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1獨立地選自H、$-C_{1-8}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-C_{3-6}$環烷基、

芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-C_{2-6}烯基C(O)OR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-OC(O)NR^aR^b、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a及-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：

側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^4獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^a獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^b獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個本身為C、N、O或S之環原子組成的環；其中該環視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^f$、-$C(O)OR^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^f$、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-SO_2R^f、-C_{1-6}烷基SO_2R^f、-$SO_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基

$SO_2NR^fR^g$、$-C(O)NR^fSO_2R^g$及$-NR^fC(O)R^g$；

R^c獨立地選自H、OH、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基及$-C_{1-6}$烷基雜環基；

R^d獨立地選自H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_3-C_8$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基及$-C_{1-6}$烷基雜環基；

R^e獨立地選自H、$-C_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-OC_{3-8}$環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基、$-NR^fR^g$、$-C_{1-6}$烷基NR^fR^g、$-C(O)NR^fR^g$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^fR^g$、$-NHSO_2R^f$、$-C_{1-6}$烷基SO_2R^f及$-C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

R^f獨立地選自H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基及$-C_{1-6}$烷基雜環基；及

R^g獨立地選自H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基及$-C_{1-6}$烷基雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體。

【0100】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物：

$$R^W - Q^W - L^W - Ar^W - Ar^E - L^E - Q^E - R^E$$

(I)

其中：

Ar^E及Ar^W各自獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、$-OR^a$、$-NO_2$、-CN、$-NR^aR^b$、$-N_3$、$-SO_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、OC_{1-6}烷基、$-OC_{1-6}$鹵烷基及$-C_{3-8}$環烷基；

其中各烷基及環烷基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：NO_2、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基及氰基。

【0101】 在一個實施例中，

Ar^E及Ar^W各自獨立地為芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、$-OR^a$、CN、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基及$-OC_{1-6}$烷基；且

其中各烷基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：OR^a、鹵基或氰基。

【0102】 在一個實施例中，

Ar^W及Ar^E各自獨立地選自苯基、吡啶基、茚滿基及吲哚啉基；

其中各苯基、吡啶基、茚滿基及吲哚啉基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、氰基、$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$烷基$-OR^a$、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-OC_{1-6}$鹵烷基及$-C_{1-6}$氰基烷基。

【0103】 在一個實施例中，

Ar^W與Ar^E相同且係選自苯基、吡啶基、茚滿基及吲哚啉基；

其中各苯基、吡啶基、茚滿基及吲哚啉基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、氰基、$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$烷基$-OR^a$、-

C_{1-6}鹵烷基及-C_{1-6}氰基烷基

【0104】 在一個實施例中，基團Ar^W係選自苯基、吡啶基、茚滿基、萘基、吲唑基、吲哚啉基、喹啉基、喹唑啉基、苯并咪唑啉基、苯并噻唑基、噻唑基及噻吩基。在另一個實施例中，基團Ar^W係選自苯基、吡啶基、茚滿基、吲哚啉基、喹啉基及苯并咪唑啉基。

【0105】 在一個實施例中，基團Ar^E係選自苯基、吡啶基、茚滿基、萘基、吲唑基、吲哚啉基、喹啉基、喹唑啉基、苯并咪唑啉基、苯并噻唑基、噻唑基及噻吩基。在另一個實施例中，基團Ar^E係選自苯基、吡啶基、茚滿基、吲哚啉基、喹啉基及苯并咪唑啉基。

【0106】 在一個實施例中，基團Ar^W及Ar^E相同。在一個實施例中，基團Ar^W及Ar^E相同且具有相同取代基。在一個實施例中，基團Ar^W及Ar^E均為各自視情況經甲基取代之苯基。在一個實施例中，基團Ar^W及Ar^E均為各自視情況經氯取代之苯基。在一個實施例中，基團Ar^W及Ar^E均為各自視情況經甲基取代之茚滿基。在一個實施例中，基團Ar^W及Ar^E均為各自視情況經甲基取代之吲哚啉基。在一個實施例中，基團Ar^W及Ar^E均為各自視情況經甲基取代之苯并咪唑。在一個實施例中，基團Ar^W及Ar^E均為吲哚基。在一個實施例中，基團Ar^W及Ar^E均為各自視情況經甲基取代之吲哚基。在本發明之另一個實施例中，基團Ar^W及Ar^E不同且獨立地選自苯基、茚滿基、噻吩基、苯并咪唑基、吲哚基及吲哚啉基。

【0107】 在一個實施例中，Ar^W及Ar^E上視情況選用之取代基獨立地選自鹵基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{2-5}炔基及-OC_{1-6}烷基。

【0108】 在一個實施例中，Ar^E與Ar^W相同且各自視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：甲基、氯、溴、CN、-OCF_3、CF_3、CH_2CF_3

及乙基。

【0109】 在一個實施例中，Ar^E與Ar^W不同且各自視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：甲基、氯、溴、CN、$-OCF_3$、CF_3、CH_2CF_3及乙基。

【0110】 在一個實施例中，Ar^W為吲哚啉基且Ar^E為吲哚啉基，其各自視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：甲基、乙基、甲氧基、氯及CF_3。

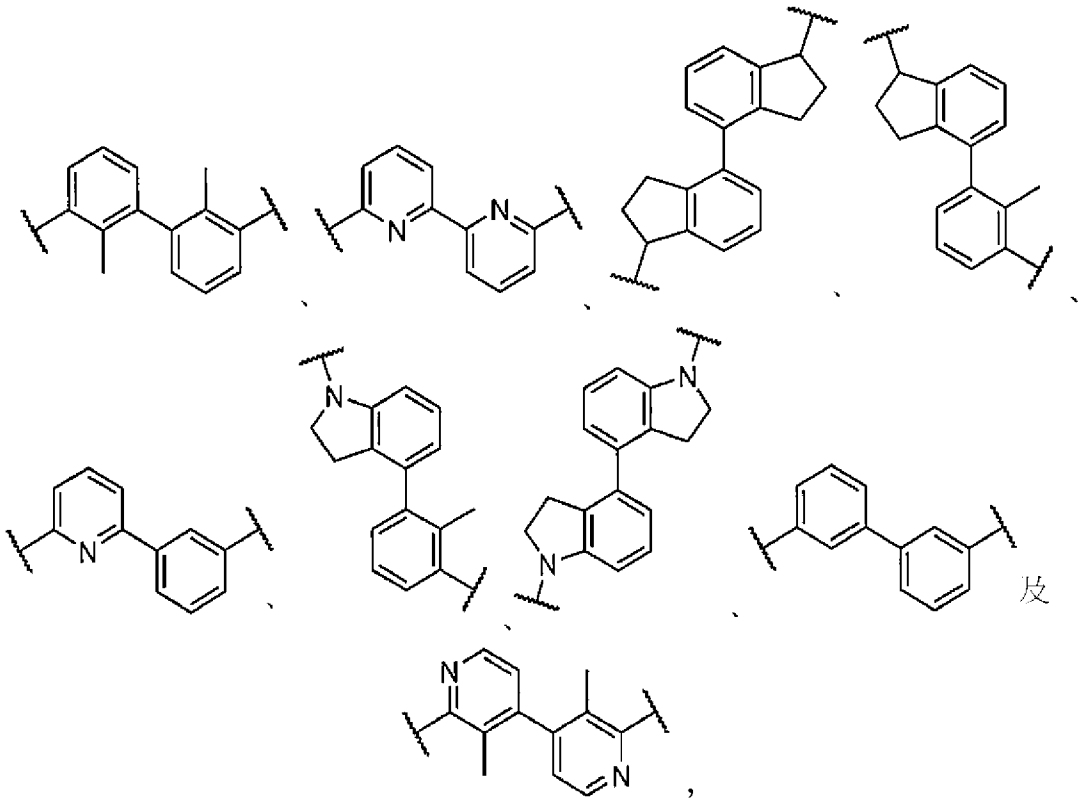
【0111】 在一個實施例中，Ar^W為苯基且Ar^E為苯基，其各自視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：甲基、乙基、甲氧基、氯及CF_3。

【0112】 在本發明之另一個實施例中，Ar^W及Ar^E上視情況選用之取代基獨立地選自CN、Cl、F、$-OCF_3$、$-OCH_3$、CH_3及C_2H_5。

【0113】 在本發明之另一個實施例中，Ar^W及Ar^E上視情況選用之取代基獨立地選自CN、Cl、F、$-OCF_3$、$-OCH_3$、CH_3及C_2H_5。

【0114】 在本發明之另一個實施例中，Ar^W及Ar^E上視情況選用之取代基為CH_3。

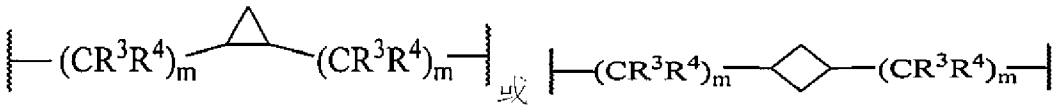
【0115】 在一個實施例中，本發明提供一種式(I)化合物，其中基團$-Ar^W-Ar^E-$係選自：



其中各環視情況經1或2個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-3}鹵烷基、-OC_{1-6}烷基及-OC_{1-3}鹵烷基。

【0116】 在一個實施例中，

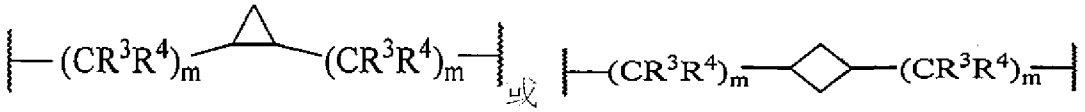
L^E及L^W各自獨立地為一鍵、-O-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m$- 、 -C(O)- 、 C_{2-6} 伸烯基、C_{2-6}伸炔基、



其中各m獨立地為0、1、2、3或4。

【0117】 在一個實施例中，

L^E及L^W各自獨立地為一鍵、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、



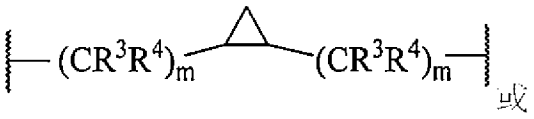
其中

各m獨立地為0、1、2或3；

R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-OH、-OCH_3或-OCH_2CH_3；及

R^4獨立地為H、鹵基、-C_{1-6}烷基、-OH、-OCH_3或-OCH_2CH_3。

【0118】 在一個實施例中，

L^E及L^W各自獨立地為一鍵、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、  或 ，

其中

各m獨立地為0、1或2；

R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-OH、-OCH_3或-OCH_2CH_3；及

R^4獨立地為H、鹵基、-C_{1-6}烷基、-OH、-OCH_3或-OCH_2CH_3。

【0119】 在一個實施例中，

L^E及L^W各自獨立地為O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-$(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、-$(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m$-或-$(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m$-，

其中

各m獨立地為0、1或2；及

R^3及R^4各自獨立地為H或-C_{1-6}烷基。

【0120】 在一個實施例中，

L^E及L^W各自獨立地為一鍵、-$(CR^3R^4)_m$-、-$O(CR^3R^4)_m$、-$(CR^3R^4)_mO$或-C(O)-，

其中

m獨立地為0、1、2或3；及

R^3及R^4各自獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-OH、-OCH_3或-OCH_2CH_3。

【0121】 在一個實施例中，

L^E及L^W各自獨立地為一鍵、$-(CR^3R^4)_m-$、$-O(CR^3R^4)_m$、$-(CR^3R^4)_mO$或-C(O)-：

其中

m獨立地為0、1或2；及

R^3及R^4各自獨立地為H或$-C_{1-6}$烷基。

【0122】在一個實施例中，L^E及L^W各自獨立地為一鍵、$-CH_2-$、$-OCH_2$、$-CH_2O-$或-C(O)-。

【0123】在一個實施例中，L^W為$-O(CR^3R^4)_m-$或$-(CR^3R^4)_mO-$。

【0124】在另一個實施例中，L^W為$-(CR^3R^4)_m-$。在另一個實施例中，L^W為$-NR^3(CHR^4)_n$或$-(CHR^4)_n\ NR^3-$。在另一個實施例中，L^W為$-NR^3(CHR^4)_m$。在另一個實施例中，基團L^W為-C(O)-。在又另一個實施例中，L^W為一鍵。

【0125】在一個實施例中，L^E為$-(CR^3R^4)_mO-$或$-(CR^3R^4)_mO-$。

【0126】在另一個實施例中，L^E為$-(CR^3R^4)_m-$。在另一個實施例中，L^E為$-NR^3(CHR^4)_n$或$-(CHR^4)_n\ NR^3-$。在另一個實施例中，L^E為$-NR^3(CHR^4)_m$。在另一個實施例中，基團L^E為-C(O)-。在又另一個實施例中，L^E為一鍵。

【0127】在一個實施例中，L^W及L^E中之一者為一鍵且另一者為$-OCH_2-$或$-CH_2O-$。

【0128】在一個實施例中，

Q^E及Q^W各自獨立地為芳基、雜芳基或雜環基；

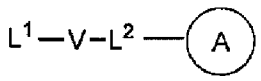
其中各芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、側氧基、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、-

$SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；

其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物，或可經C_{1-6}烷基化以形成N-C_{1-6}烷基化離子，或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

其中

R^N獨立地為$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-OC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OR^a或  ；

其中L^1獨立地為一鍵、O、NR^a或S；

其中L^2獨立地為一鍵、O、NR^a或S；

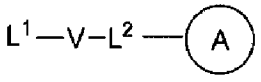
V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基及C_{2-6}烯基；及

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中該環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況獨立地經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、-

NR^aR^b、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC_{1-6}烷基CN、-C(O)NR^aR^b、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-C(O)N(R^a)OR^b、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$及C_{3-8}環烷基。

【0129】在一個實施例中，Q^E及Q^W各自獨立地為視情況經R^N取代之芳基、雜芳基或雜環基；

其中R^N獨立地為-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OR^a或  ；

其中

L^1獨立地為一鍵、O、NR^a或S；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a或S；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基及C_{2-6}烯基；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中該環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況獨立地經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC_{1-6}烷基CN、-C(O)NR^aR^b、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-C(O)N(R^a)OR^b、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$及C_{3-8}環烷基。

【0130】在一個實施例中，

Q^E及Q^W各自獨立地為視情況經R^N取代之芳基或雜芳基；其中

R^N獨立地為-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基

NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OR^a或 ；

其中

L^1獨立地為一鍵、O、NR^a或S；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a或S；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基及C_{2-6}烯基；及

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中該環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況獨立地經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及C_{3-8}環烷基。

【0131】 在一個實施例中，

Q^E及Q^W各自獨立地為苯基、吡啶、茚滿基、萘基、吲哚基、吲哚啉基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并咪唑基、咪唑基、噻唑基或噻吩基；

其中各苯基、吡啶、茚滿基、萘基、吲哚基、吲哚啉基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并咪唑基、咪唑基、噻唑基或噻吩基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、C_{3-8}環烷基及$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基。

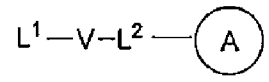
【0132】 在一個實施例中，

Q^E及Q^W各自獨立地為苯基、吡啶、茚滿基、萘基、吲哚基、吲哚啉基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并咪唑基、咪唑基、噻唑基或噻吩基；

其中各苯基、吡啶、茚滿基、萘基、吲哚基、吲哚啉基、苯并噻唑

基、吲唑基、苯并咪唑基、咪唑基、噻唑基或噻吩基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基及R^N；

其中

R^N獨立地為-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)OR^1$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OR^a或  ；

L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；及

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中該環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、-CN、NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及C_{3-8}環烷基。

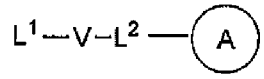
【0133】 在一個實施例中，

Q^E及Q^W各自獨立地為苯基、吡啶、茚滿基、萘基、吲哚基、吲哚啉基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并咪唑基或苯并噻唑基；

其中各基團視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、-

OR^a、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、C_{3-8}環烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基及R^N；

其中

R^N獨立地為$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-OC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OR^a或  ；

其中

L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$環烷基取代；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中該環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、CN、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及C_{3-8}環烷基。

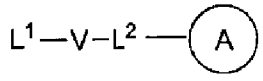
【0134】 在一個實施例中，

Q^E及Q^W各自獨立地為苯基、茚滿基、萘基、吲哚基、吲哚啉基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并咪唑基或苯并噻唑基；

其中各苯基、茚滿基、萘基、吲哚基、吲哚啉基、苯并噻唑基、吲

唑基、苯并咪唑基或苯并噻唑基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基及R^N；

其中

R^N獨立地為-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)OR^1$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OR^a或  ；

其中

L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；及

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

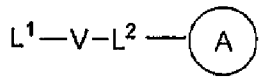
其中該環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、-CN、NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及C_{3-8}環烷基。

【0135】 在一個實施例中，Q^E及Q^W各自獨立地為苯基、吡啶、吲唑基、噻唑基或吲哚啉基；

其中各苯基、吡啶、吲唑基、噻唑基或吲哚啉基視情況經1至3個獨

立地選自以下之基團取代：鹵基、$-OR^a$、-CN、$-NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-C_{3-8}$環烷基及R^N；

其中

R^N獨立地為$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-OC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OR^a或  ；

其中

L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$環烷基取代；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中該環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況獨立地經1至2個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、-CN、NR^aR^b、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及C_{3-8}環烷基。

【0136】在另一個實施例中，Q^W係選自苯基、吡啶基、吲唑基及噻吩基，其中各苯基、吡啶基、吲唑基及噻吩基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$

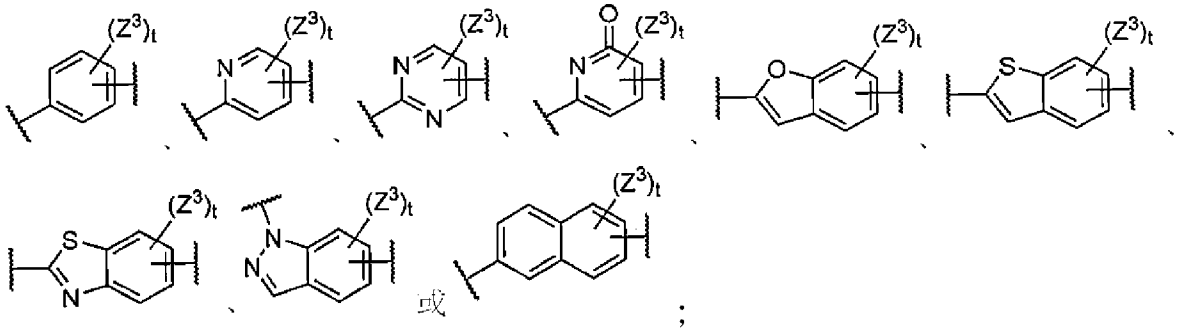
烷基、C_{3-8}環烷基及-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基。

【0137】 在另一個實施例中，Q^W係選自苯基、吡啶及茚滿基，其中各苯基、吡啶及茚滿基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^aR^b、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基及-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基。

【0138】 在一個實施例中，Q^E係選自苯基、吡啶基、吲唑基及噻吩基，其中各苯基、吡啶基、吲唑基及噻吩基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^aR^b、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基及-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基。

【0139】 在另一個實施例中，Q^E係選自苯基、吡啶及茚滿基，其中各苯基、吡啶及茚滿基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^aR^b、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基及-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基。

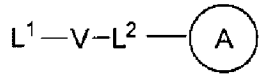
【0140】 在一個實施例中，Q^W及Q^E各自獨立地為



其中各Z^3獨立地為鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^1R^2、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-

$C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；且

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；且進一步其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-OC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OR^a或  ；

其中

L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$環烷基取代；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

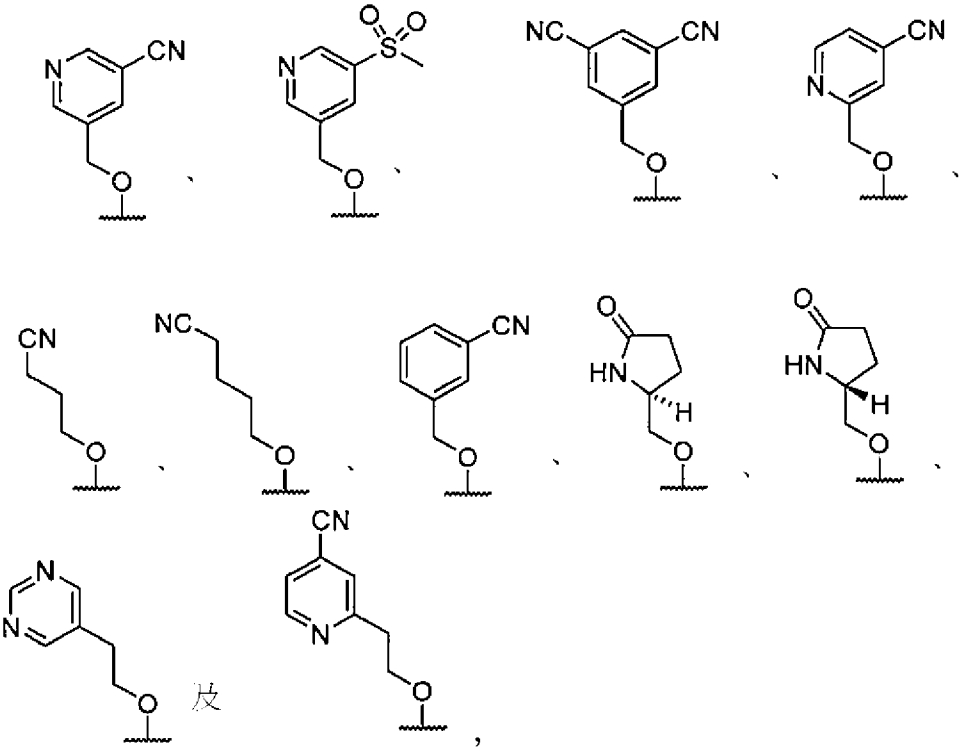
其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自

以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$鹵烷基、NR^aR^b、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$環烷基取代。

【0141】在一個實施例中，t為0、1、2或3。在一個實施例中，t為1、2或3。在一個實施例中，t為0、1或2。在一個實施例中，t為0。在一個實施例中，t為1。在一個實施例中，t為2. 在一個實施例中，t為3。

【0142】在一個實施例中，Q^W或Q^E上之取代基獨立地選自



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0143】在一個實施例中，Q^E及Q^W各自視情況經鹵基取代。在一

個實施例中，Q^E及Q^W各自視情況經-C_{1-6}烷基取代。在一個實施例中，Q^E及Q^W各自視情況經-OC_{1-6}烷基取代。在一個實施例中，Q^E及Q^W各自視情況經甲氧基取代。

【0144】 在一個實施例中，Q^E及Q^W不同且各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：OH、鹵基、CN、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基及-OC_{1-6}烷基

【0145】 在一個實施例中，Q^E及Q^W相同且各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：OH、鹵基、CN、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基及-OC_{1-6}烷基。

【0146】 在一個實施例中，R^E及R^W獨立地選自-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$N^+R^1R^2R^3$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-$C(O)NR^1R^2$、-SO_2R^a、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$；-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$及-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$；其中

R^1係選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a或-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-

$C(O)NR^aR^b$及-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$；

R^2係選自-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a及-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有一個選自氧、硫或氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-$C(O)R^a$、C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b及-$C(O)NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基；

R^a獨立地為H或-C_{1-6}烷基；

R^b獨立地為H或-C_{1-6}烷基；

R^c獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；及

u為0、1、2或3。

【0147】在一個實施例中，R^E及R^W獨立地選自-$C(O)NR^1R^2$、-SO_2R^a、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2及-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$；其中

R^1係選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a或-

C_{1-6}烷基C(O)OR^a；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b及-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b；

R^2係選自-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a及-C_{1-6}烷基C(O)OR^a；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b及C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有一個選自氧、硫或氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-OR^a、-C(O)OR^a、-C(O)R^a、C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b及-C(O)NR^aR^b；

R^a獨立地為H或-C_{1-6}烷基；

R^b獨立地為H或-C_{1-6}烷基；及

u為0、1、2或3。

【0148】在一個實施例中，

R^E及R^W獨立地選自-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$及-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$；其中

R^1係選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a及-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$及-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$；

R^2係選自-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a及-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有一個選自氧、硫或氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-$C(O)R^a$、C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b及-$C(O)NR^aR^b$；

R^a獨立地為H或-C_{1-6}烷基；

R^b獨立地為H或-C_{1-6}烷基；

R^c獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；及

u為0、1、2或3。

【0149】 在一個實施例中，

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2或$-V^2-(CR^cR^d)_p-L^3-\text{B}-(T)_z$；

其中

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基及-C_{3-8}環烷基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基及-C_3-C_8環烷基；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環B獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；及

z為0、1或2；

且其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1係選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a或-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$及-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$；

R^2係選自-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a及-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$；

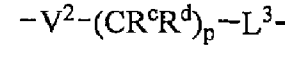
其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有一個選自氧、硫或氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-$C(O)R^a$、C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b及-$C(O)NR^aR^b$；

R^a獨立地為H或-C_{1-6}烷基；及

R^b獨立地為H或-C_{1-6}烷基。

【0150】 在一個實施例中，

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2或  ；

其中

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2或3；

q獨立地為0、1、2或3；

z為0、1、2或3；

且其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1係選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a或-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$及-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$；

R^2係選自-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a及-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基

團取代：-OR^a、-CN、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有一個選自氧、硫或氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-$C(O)R^a$、C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b及-$C(O)NR^aR^b$；

R^a獨立地為H或-C_{1-6}烷基；

R^b獨立地為H或-C_{1-6}烷基；

R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基及-C_{3-8}環烷基；

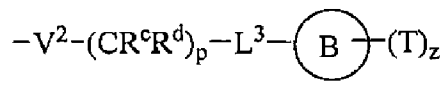
R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基及-C_3-C_8環烷基；

R^e係選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基及-C_{3-8}環烷基；

R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基及-C_{3-8}環烷基。

【0151】在一個實施例中，R^E及R^W各自為



；

其中

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基及-C_{3-8}環烷基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基及-C_3-C_8環烷基；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

R^e係選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基及-C_{3-8}環烷基；

R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基及-C_{3-8}環烷基；

p獨立地為0、1、2或3；

q獨立地為0、1、2或3；

z為0、1、2或3；

且其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子。

【0152】在一個實施例中，R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2或-OC_{1-6}烷基NR^1R^2；

R^1獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a

或-C_{1-6}烷基C(O)OR^a；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b及-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b；

R^2獨立地選自-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a及-C_{1-6}烷基C(O)OR^a；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b及C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1或2個獨立地選自氧、硫或氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-OR^a、-C(O)OR^a、-C(O)R^a、C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b及-C(O)NR^aR^b；

R^a獨立地為H或-C_{1-6}烷基；

R^b獨立地為H或-C_{1-6}烷基。

【0153】在一個實施例中，R^E及R^W各自為-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2；

R^1係選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a及-C_{1-6}烷基C(O)OR^a；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷

基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-C(O)N$R^a$$R^b$及-$C_1$-6烷基C(O)N$R^a$$R^b$；

R^2係選自-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a及-C_{1-6}烷基C(O)OR^a；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-C(O)N$R^a$$R^b$及$C_{1-6}$烷基C(O)N$R^a$$R^b$；或

R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1或2個獨立地選自氧、硫或氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-OR^a、-C(O)OR^a、-C(O)R^a、C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-N$R^a$$R^b$、-$C_{1-6}$烷基N$R^a$$R^b$及-C(O)N$R^a$$R^b$；

R^a獨立地為H或-C_{1-6}烷基；及

R^b獨立地為H或-C_{1-6}烷基。

【0154】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物，其中

R^E及R^W各自為-OC_{1-6}烷基N$R^1$$R^2$；

R^1係選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a及-C_{1-6}烷基C(O)OR^a；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-3}鹵烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-C(O)N$R^a$$R^b$及-$C_{1-6}$烷基C(O)N$R^a$$R^b$；

R^2係選自-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a及-C_{1-6}

烷基C(O)OR^a；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、-C$_{1-6}$烷基OR^a、-C$_{1-6}$氰基烷基、-C$_{1-3}$鹵烷基、-C$_{3-8}$環烷基、-C$_{1-3}$烷基C$_{3-8}$環烷基、-C(O)R^a、-C$_{1-6}$烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C$_{1-6}$烷基C(O)OR^a、-C(O)NR^{a}R^{b}及C$_{1-6}$烷基C(O)NR^{a}R^b；或

R^{1}及R^{2}組合以形成雜環基，其視情況含有1或2個獨立地選自氧、硫或氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C$_{1-6}$烷基、-OR^a、-C(O)OR^a、-C(O)R^a、C$_{1-6}$烷基C(O)R^a、-C$_{1-6}$烷基C(O)OR^a、-NR^{a}R^b、-C$_{1-6}$烷基NR^{a}R^{b}及-C(O)NR^{a}R^b；

R^{a}獨立地為H或-C$_{1-6}$烷基；及

R^{b}獨立地為H或-C$_{1-6}$烷基。

【0155】 在一個實施例中，

R^{E}及R^{W}各自為-NR^{1}R^2；

R^{1}係選自H、-C$_{1-6}$烷基、-C$_{3-6}$環烷基、雜環基、-C$_{2-6}$烷基-OR^{a}及-C$_{1-6}$烷基C(O)OR^a；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、-C$_{1-6}$烷基OR^a、-C$_{1-6}$氰基烷基、-C$_{1-3}$鹵烷基、-C(O)R^a、-C$_{1-6}$烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C$_{1-6}$烷基C(O)OR^a、-C(O)NR^{a}R^{b}及-C$_1$-6烷基C(O)NR^{a}R^b；

R^{2}係選自-C$_{1-6}$烷基、-C$_{3-6}$環烷基、雜環基、-C$_{2-6}$烷基-OR^{a}及-C$_{1-6}$烷基C(O)OR^a；

其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、-C$_{1-6}$烷基OR^a、-C$_{1-6}$氰基烷基、-C$_{1-3}$鹵烷基、-C$_{3-8}$

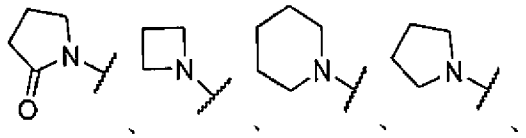
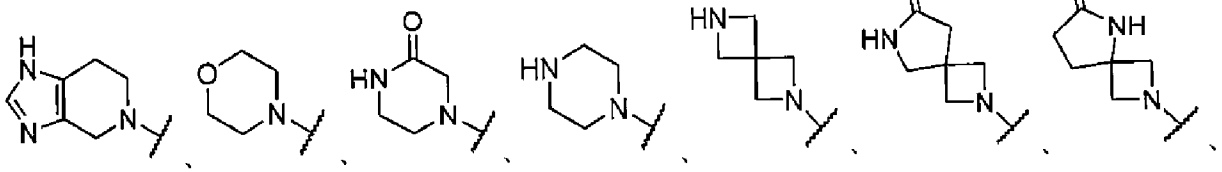
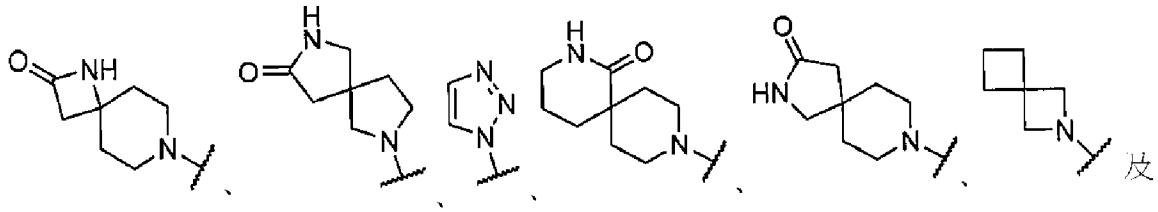
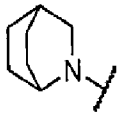
環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b及C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有一個選自氧、硫或氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-OR^a、-C(O)OR^a、-C(O)R^a、C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b及-C(O)NR^aR^b；

R^a獨立地為H或-C_{1-6}烷基；及

R^b獨立地為H或-C_{1-6}烷基。

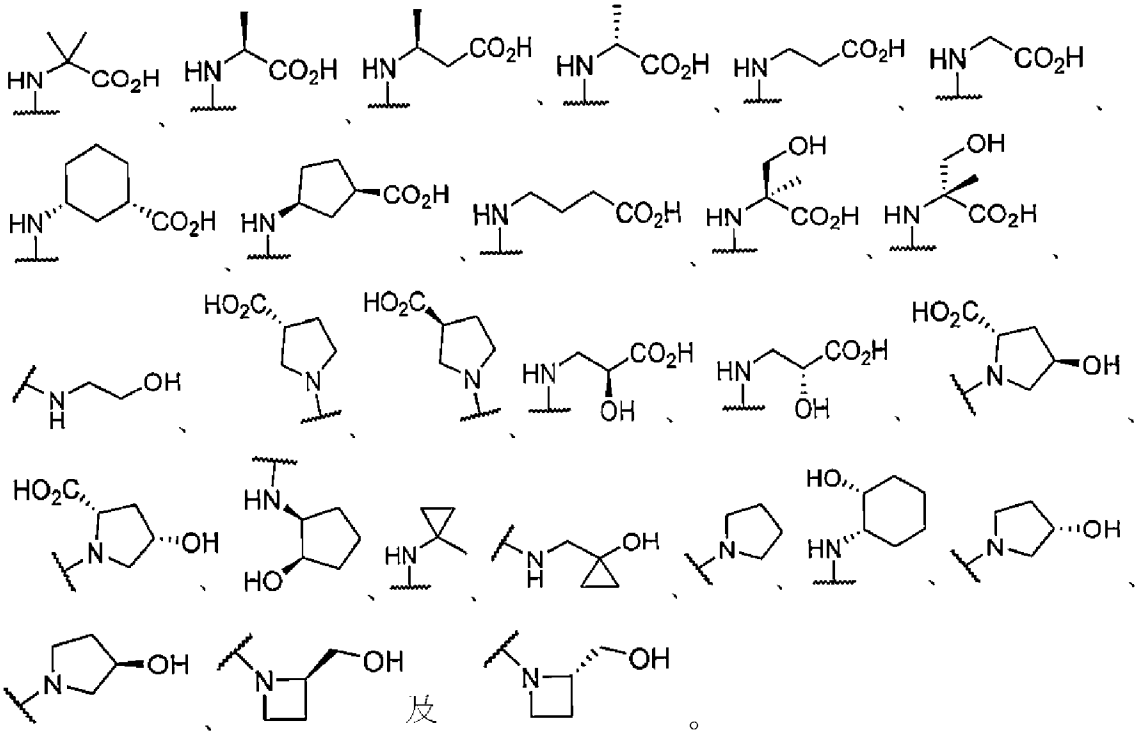
【0156】 在一個實施例中，R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2或-OC_{1-6}烷基NR^1R^2；其中

R^1及R^2組合以形成選自以下之雜環基：  、  、  及  ，其中各自視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-C_{1-6}烷基、-OR^a、-C(O)OR^a、-C(O)R^a、C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b及-C(O)NR^aR^b；

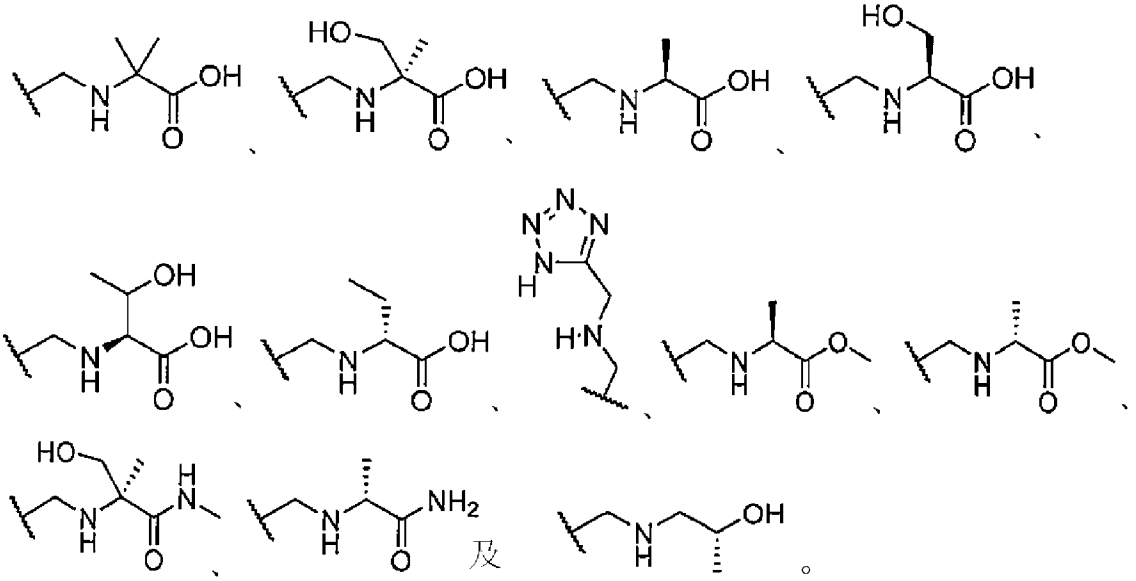
R^a獨立地為H或-C_{1-6}烷基；及

R^b獨立地為H或-C_{1-6}烷基。

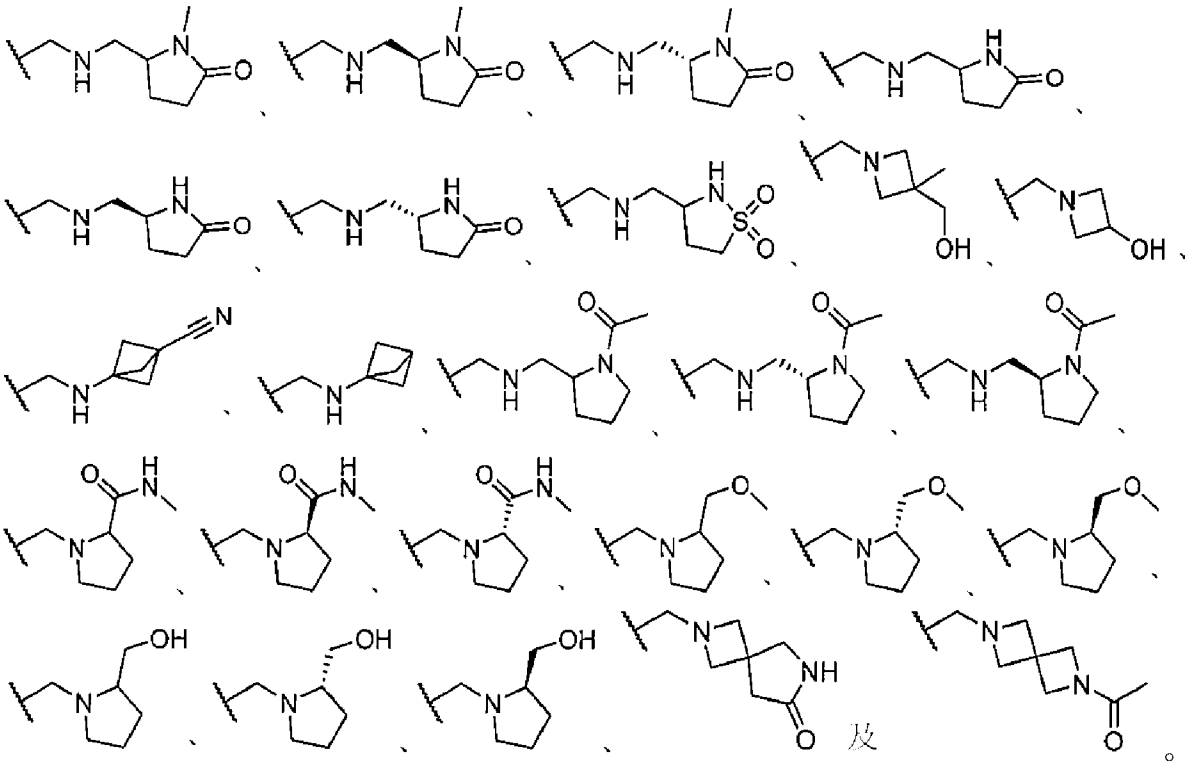
【0157】 在一個實施例中，R^W及R^E各自獨立地選自：



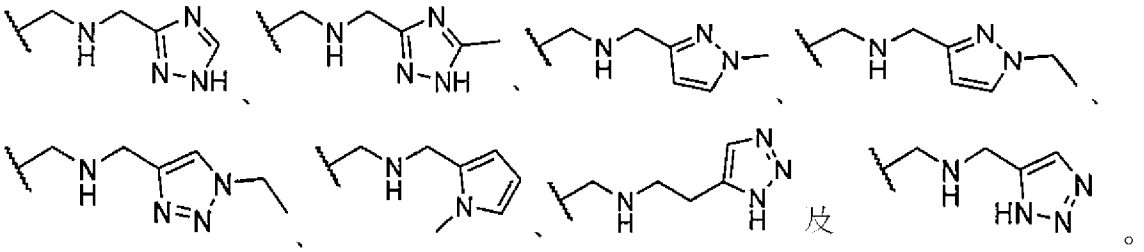
【0158】 在一個實施例中，各R^W及R^E獨立地選自：



【0159】 在一個實施例中，各R^W及R^E獨立地選自：



【0160】在一個實施例中，各R^W及R^E獨立地選自：



【0161】在本發明之另一個實施例中，提供一種式(I)化合物：

$$R^W - Q^W - L^W - Ar^W - Ar^E - L^E - Q^E - R^E$$

(I)

其中：

Ar^E及Ar^W各自獨立地為芳基、雜芳基或雜環基，

其中各芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基及$-C_{3-8}$環烷基；

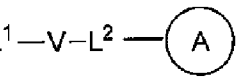
L^E及L^W各自獨立地為一鍵、-O-、$-(CR^3R^4)_m-$、$-O(CR^3R^4)_m$、-

$(CR^3R^4)_mO$、$-(CR^3R^4)_mNR^3-$、$-NR^3(CR^3R^4)_m-$或-C(O)-，

m獨立地為0、1、2、3或4；

Q^E及Q^W各自獨立地為芳基、雜芳基或雜環基，其中各芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基及R^N；

其中

R^N為  ；

其中

L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

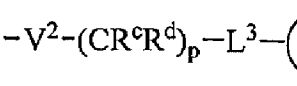
其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$環烷基取代；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中該環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況獨立地經1至2個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

R^E及R^W各自獨立地為$-NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-OC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、-

$C(O)NR^1R^2$、$-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、$-SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2或  ；

其中

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

T為$(CH_2)_qNR^1R^2$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p為0、1、2或3；

q為0、1、2或3；

u為0、1、2或3；

且其中該烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C_{1-6}$烷基OH、$-C_{3-8}$環烷基及$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1獨立地選自H、$-C_{1-6}$烷基芳基、雜環基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基、$-C_{1-6}$烷基雜環基、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：$-OR^a$、側氧基、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、$-C_{1-6}$烷基OR^a、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、C_{3-8}環烷基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$、-

SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2係選自-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$及-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$ -C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫或氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、鹵基、-C_{1-6}烷基、-OH、-OCH_3或-OCH_2CH_3；

R^4獨立地為H、鹵基、-C_{1-6}烷基、-OH、-OCH_3或-OCH_2CH_3；

R^a獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

R^b獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

R^c獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

或其中任何兩個R^c、任何兩個R^d或任何R^c及R^d視情況組合以形成3員至6員環烷基環；

R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0162】 在本發明之另一個實施例中，提供一種式(I)化合物

$$R^W - Q^W - L^W - Ar^W - Ar^E - L^E - Q^E - R^E$$

(I)

其中：

Ar^E及Ar^W各自獨立地為芳基、雜芳基或雜環基；

其中各芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基

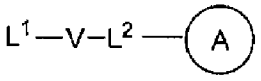
團取代：鹵基、-OR^a、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基及-C_{3-8}環烷基；

L^E及L^W各自獨立地為一鍵、-O-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$O(CR^3R^4)_m$、-$(CR^3R^4)_mO$、-$(CR^3R^4)_mNR^3$-、-$NR^3(CR^3R^4)_m$-或-C(O)-；

m獨立地為0、1、2、3或4；

Q^E及Q^W各自獨立地為芳基或雜芳基，其中各芳基或雜芳基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^aR^b、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基及R^N；

其中

R^N為  ；及

L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

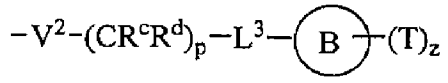
V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

其中環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況獨立地經1至2個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-$C(O)NR^1R^2$、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2或  ；

其中

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

T為$(CH_2)_qNR^1R^2$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p為0、1、2或3；

q為0、1、2或3；

u為0、1、2或3；

且其中該烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：-NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1係選自H、-C_{1-6}烷基芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、側氧基、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-

NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2係選自-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$及-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$ -C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫或氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、鹵基、-C_{1-6}烷基、-OH、-OCH_3或-OCH_2CH_3；

R^4獨立地為H、鹵基、-C_{1-6}烷基、-OH、-OCH_3或-OCH_2CH_3；

R^a獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

R^b獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

R^c獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

且其中任何兩個R^c、任何兩個R^d或任何R^c及R^d視情況組合以形成3員至6員環烷基環；

R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0163】 在本發明之另一個實施例中，提供一種式(I)化合物

$$R^W - Q^W - L^W - Ar^W - Ar^E - L^E - Q^E - R^E$$

(I)

其中：

Ar^E及Ar^W各自獨立地為芳基、雜芳基或雜環基；

其中各芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基

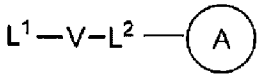
團取代：鹵基、-OR^a、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基及-C_{3-8}環烷基；

L^E及L^W各自獨立地為一鍵、-O-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$O(CR^3R^4)_m$、-$(CR^3R^4)_mO$、-$(CR^3R^4)_mNR^3$-、-$NR^3(CR^3R^4)_m$-或-C(O)-

m獨立地為0、1、2、3或4；及

Q^E及Q^W各自為視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代的芳基：鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^aR^b、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基及R^N；

其中

R^N為 

；

其中

L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

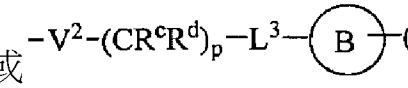
其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b及-C_{3-8}環烷基取代；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況獨立地經1至2個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環

烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-$C(O)NR^1R^2$、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2或  ；

其中

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

T為$(CH_2)_qNR^1R^2$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p為0、1、2或3；

q為0、1、2或3；

u為0、1、2或3；

且其中該烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1係選自H、-C_{1-6}烷基芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、側氧基、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷

基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2係選自-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a及-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$ -C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫或氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、鹵基、-C_{1-6}烷基、-OH、-OCH_3或-OCH_2CH_3；

R^4獨立地為H、鹵基、-C_{1-6}烷基、-OH、-OCH_3或-OCH_2CH_3；

R^a獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

R^b獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

R^c獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

且其中任何兩個R^c、任何兩個R^d或任何R^c及R^d視情況組合以形成3員至6員環烷基環；

R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0164】 在一個實施例中，Ar^E及Ar^W中之至少一者部位視情況經取代之芳基。在一個實施例中，Ar^E及Ar^W中之至少一者不為視情況經取代之苯基。

【0165】 在一個實施例中，當Ar^E及Ar^W兩者均為視情況經取代之芳

基時，則部分-L^E -Ar^E-Ar^W-L^W-為-O-$(CR^3R^4)_m$-Ar^E-Ar^W-L^W-$(CR^3R^4)_m$-O-。在一個實施例中，部分-L^E -Ar^E-Ar^W-L^W-為-O-$(CR^3R^4)_m$-Ar^E-Ar^W-L^W-$(CR^3R^4)_m$-O-。

【0166】 在一個實施例中，Q^E及Q^W兩者均獨立地為視情況經取代之芳基。在一個實施例中，Q^E及Q^W兩者均獨立地為視情況經取代之苯基。在一個實施例中，Q^E及Q^W兩者均獨立地為視情況經取代之吡啶基。

【0167】 在本文所描述之任何化合物的一個實施例中，Ar^E及Ar^W兩者均為視情況經取代之雙環，其中兩者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。在本文所描述之任何化合物的一個實施例中，L^E及L^W兩者均為-O-。在本文所描述之任何化合物的一個實施例中，L^E及L^W兩者均為-Q-O-CH_2-Ar-。在本文所描述之任何化合物的一個實施例中，Ar^E、Ar^W、Q^E及Q^W中之每一者均為單環，其限制條件為至少兩者為雜芳基，且R^E及R^W兩者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。在本文所描述之任何化合物的一個實施例中，至少一個L為一鍵，且Ar^E、Ar^W、Q^E、Q^W、R^E及R^W中之每一者均不視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。在本文所描述之任何化合物的一個實施例中，發生以下中之至少一者：a) Ar^E及Ar^W兩者均為視情況經取代之雙環，其中兩者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環；b) L^E及L^W兩者均為-O-；c) L^E及L^W兩者均為-Q-O-CH_2-Ar-；d) Ar^E、Ar^W、Q^E及Q^W中之每一者均為單環，其限制條件為至少兩者為雜芳基，且R^E及R^W兩者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環；或e)至少一個L為一鍵，且Ar^E、Ar^W、Q^E、Q^W、R^E及R^W中之每一者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0168】在一個實施例中，提供選自實例92、209、124、121、402、123、43、122、16、240、167、90、210、178、42、148、93、32、111、74、172、166、160、183、225、125、162、214、40、220、213、114、41、127、113、185、34、144、94、143、286、128、142、140、279、29、49、221、241、112、133、242、35、253、168、66、161、126、153、232、252、163、57、165、110、145、79、75、244、132、138、243、78、48、215、258、182、234、282、260、157、281、164、47、259、216、91、136、159、248、68、219、217、280、152、227、95、12、179、257、134、109、28、149、218、31、254、203、116、53、256、226、247、117、175、135、230、58、118、404、222、200、37、70、96、204、231、131、268、54、71、76、36、201、246、147、405、59、264、120、67、21、 266、184、137、284、55、207、17、83、82、69、202、276、22、199、146、73、38、261、245、88、236、19、15、155、61、265、85、64、84、233、14、62、1394、158、272、30、77、150、80、151、81、154、255、235、56、141、23、86、104、39、60、269、87、 115、173、174、270、271、223、273、406、237、277、249、170、18、63、105、((5-溴-6-((3'-(((3-溴-5-(((羧甲基)胺基)甲基)-6-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)甘胺酸、(S)-4-(((5-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并[b]噻吩-2-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸及(S)-4-((5-溴-4-((3'-

((2-溴-4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-異氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0169】在一個實施例中，提供選自實例191、198、197、193、189、196、192、195、190、20、194、186、188、72、187、25及285之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0170】在一個實施例中，提供選自實例4、5、3、7、6、8、9、2、10、1、407及13之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0171】在一個實施例中，提供選自實例267、180、181、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419及420之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0172】在一個實施例中，提供選自實例191、198、197、193、189、196、192、195、190、20、194、186、188、72、187、25及285之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0173】在一個實施例中，提供選自實例287、102、103、27、251及107之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

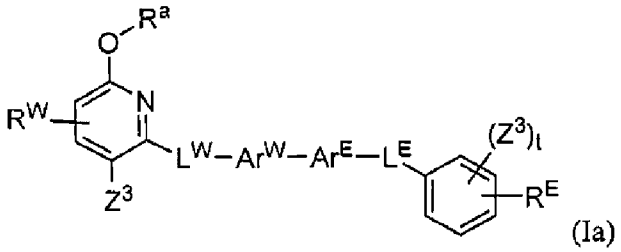
【0174】在一個實施例中，提供選自實例239及238之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0175】在一個實施例中，提供選自實例97、44、98、50、51、45、99、169、100、89、274、422、24、176、65、171、26、52、156及263之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0176】在一個實施例中，提供選自實例423、29、113、34、

240、6、7、66、16及19之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0177】 在一個實施例中，化合物由式(Ia)表示：



(Ia)

其中，

各Z^3獨立地為鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^1R^2、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及-C_{3-8}環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；及

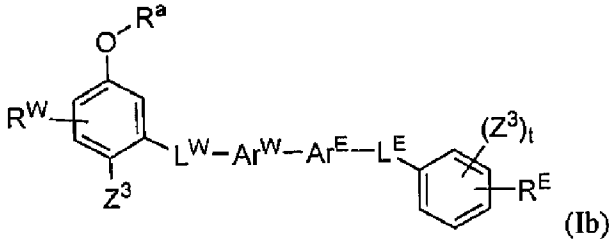
t為0、1或2；及

Ar^E、Ar^W、R^E、R^W、L^E、L^W、R^N、R^a及R^b中之每一者均如本文所定義。

【0178】 在式(Ia)之一個實施例中，L^E不為-CH_2O-、-$(CH_2)_2$-、-

CH=CH-及-C(O)NH-。在式(Ia)之一個實施例中，Ar^E、Ar^W、Q^E、Q^W、R^E及R^W中之每一者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

在一個實施例中，化合物由式(Ib)中之任一者表示：



(Ib)

其中

各Z^3獨立地為鹵基、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

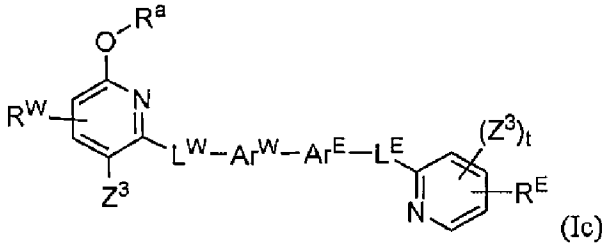
其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；及

t為0、1或2；及

Ar^E、Ar^W、R^E、R^W、L^E、L^W、R^N、R^a及R^b中之每一者均如本文所定義。

【0179】 在式(Ib)之一個實施例中，L^W及L^E不為-CH_2O-、-$(CH_2)_2$-、-CH=CH-及-C(O)NH-。在式(Ib)之一個實施例中，L^E不為-CH_2O-、-$(CH_2)_2$-、-CH=CH-及-C(O)NH-。在式(Ib)之一個實施例中，L^W不為-CH_2O-、-$(CH_2)_2$-、-CH=CH-及-C(O)NH-。在式(Ib)之一個實施例中，Ar^E、Ar^W、Q^E、Q^W、R^E及R^W中之每一者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0180】 在一個實施例中，化合物由式(Ic)表示：



(Ic)

其中

各Z^3獨立地為鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^1R^2、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及-C_{3-8}環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上

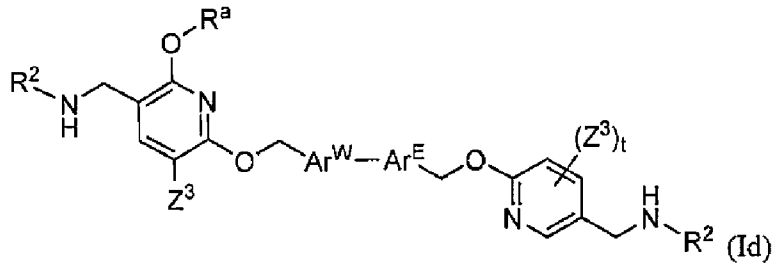
經氧化以形成亞碸或碸；及

t為0、1或2；及

Ar^E、Ar^W、R^E、R^W、L^E、L^W、R^N、R^a及R^b中之每一者均如本文所定義。

【0181】在式(Ic)一個實施例中，Ar^E、Ar^W、Q^E、Q^W、R^E及R^W中之每一者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0182】在一個實施例中，化合物由式(Id)表示：



(Id)

其中

各Z^3獨立地為鹵基、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

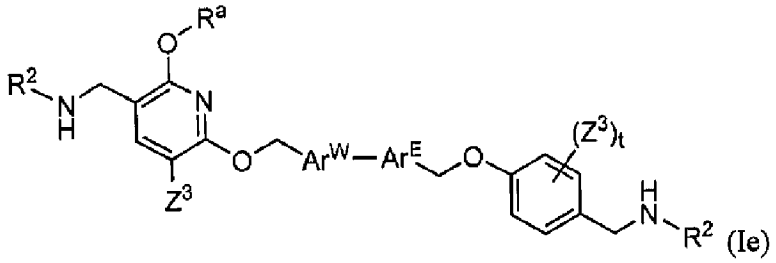
其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上

經氧化以形成亞碸或碸；

t為0、1或2；及

各Ar^E、Ar^W、R^2、R^N、R^a及R^b如本文所定義。

【0183】在一個實施例中，化合物由式(Ie)表示：



(Ie)

其中

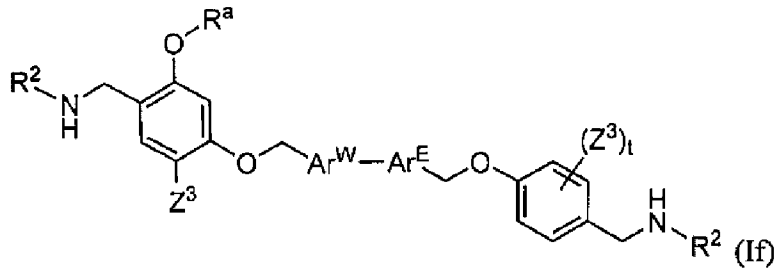
各Z^3獨立地為鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^1R^2、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及-C_{3-8}環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

t為0、1或2；及

各Ar^E、Ar^W、R^2、R^N、R^a及R^b如本文所定義。

【0184】 在一個實施例中，化合物由式(If)表示：



(If)

其中

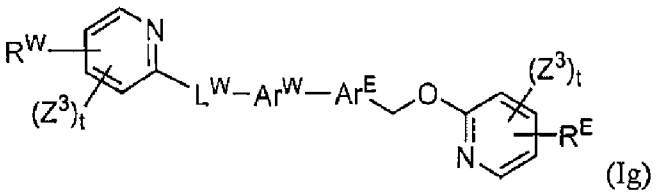
各Z^3獨立地為鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^1R^2、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及-C_{3-8}環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

t為0、1或2；及

各Ar^E、Ar^W、R^2、R^N、R^a及R^b如本文所定義。

【0185】 在一個實施例中，化合物由式(Ig)表示：



(Ig)

其中

各Z^3獨立地為鹵基、OR^a、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

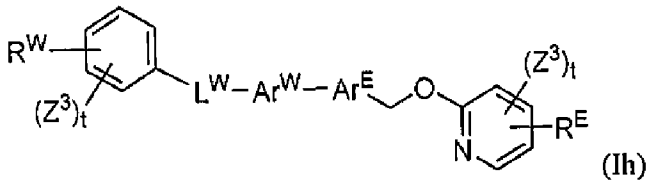
其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

各t獨立地為0、1或2；及

各L^W、Ar^E、Ar^W、R^E、R^W、R^N、R^a及R^b如本文所定義。

【0186】 在式(Ig)之一個實施例中，Ar^E、Ar^W、R^E及R^W中之每一者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0187】 在一個實施例中，化合物由式(Ih)表示：



(Ih)

其中

各Z^3獨立地為鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^1R^2、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

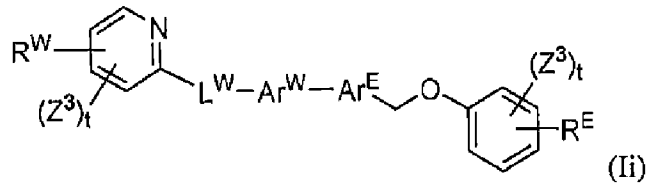
其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及-C_{3-8}環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

各t獨立地為0、1或2；及

各L^W、Ar^E、Ar^W、R^E、R^W、R^N、R^a及R^b如本文所定義。

【0188】 在式(Ig)之一個實施例中，Ar^E、Ar^W、R^E及R^W中之每一者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0189】 在一個實施例中，化合物由式(Ii)表示：



(Ii)

其中

各Z^3獨立地為鹵基、OR^a、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

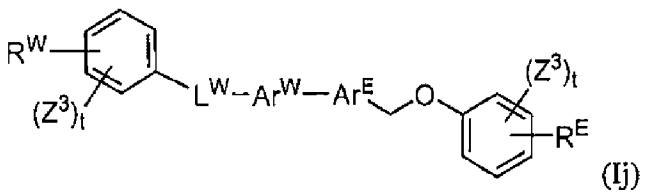
其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

各t獨立地為0、1或2；及

各L^W、Ar^E、Ar^W、R^E、R^W、R^N、R^a及R^b如本文所定義。

【0190】 在式(Ii)之一個實施例中，L^W為一鍵、-O-或$-CH_2O-$，其中O鍵結於吡啶環且$-CH_2-$鍵結於Ar^W。在式(Ii)之一個實施例中，Ar^E、Ar^W、R^E及R^W中之每一者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0191】 在一個實施例中，化合物由式(Ij)表示：



(Ij)

其中

各Z^3獨立地為鹵基、OR^a、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

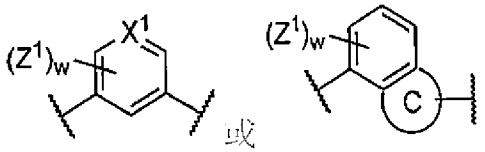
其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

各t獨立地為0、1或2；及

各L^W、Ar^E、Ar^W、R^E、R^W、R^N、R^a及R^b如本文所定義。

【0192】 在式(Ij)之一個實施例中，L^W為一鍵、-O-或$-CH_2O-$，其中O鍵結於吡啶環且$-CH_2-$鍵結於Ar^W。在式(Ij)之一個實施例中，Ar^E、Ar^W、R^E及R^W中之每一者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

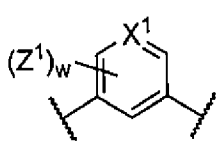
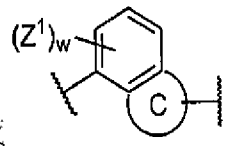
【0193】 在一個實施例中，Ar^W及Ar^E各自獨立地為



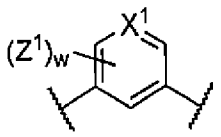
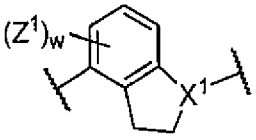
，其中環C獨立地為視情況包含1或2個雜

原子之5員或6員環；Z^1獨立地為鹵基、-OR^a、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基或-C_{3-8}環烷基；及w為0、1或2。

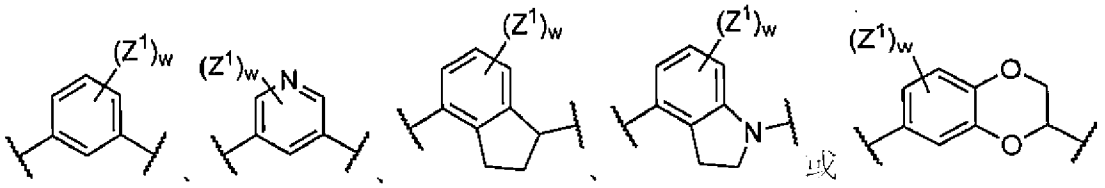
【0194】在一個實施例中，Ar^W及Ar^E各自獨立地為


或

，其中環C獨立地為視情況包含1或2個雜原子之非芳族5員或6員環；Z^1獨立地為鹵基、-OR^a、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基或-C_{3-8}環烷基；及w為0、1或2。

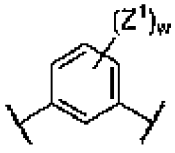
【0195】在一個實施例中，Ar^W及Ar^E各自獨立地為

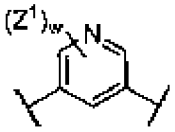

或

，其中各X^1獨立地為N或CH；Z^1獨立地為鹵基、-OR^a、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基或-C_{3-8}環烷基；及w為0、1或2。

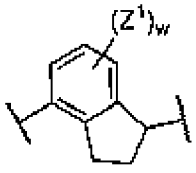
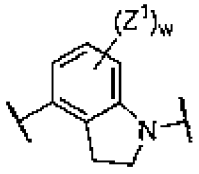
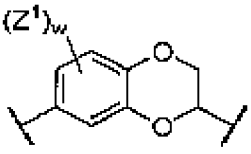
【0196】在一個實施例中，Ar^W及Ar^E各自獨立地為


，

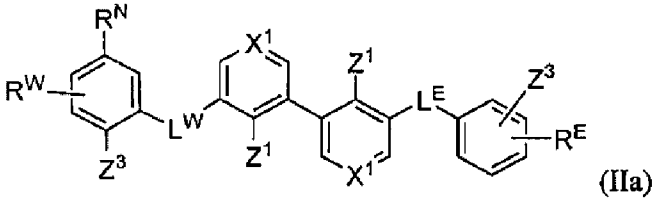
其中各Z^1獨立地為鹵基、-OR^a、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基或-C_{3-8}環烷基，及u為0、1或2。在一個實施例中，Ar^W及Ar^E各自為


，其中各Z^1獨立地為鹵基、-OR^a、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基或-C_{3-8}環烷基，及w為0、1或2。在一個實施例中，Ar^W及Ar^E各自為


，其中各Z^1獨立地為鹵基、-OR^a、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基或-C_{3-8}環烷基，及w為0、1或2。在一個實施例中，Ar^W

及Ar^E各自為  ，其中各Z^1獨立地為鹵基、-OR^a、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基或-C_{3-8}環烷基，及w為0、1或2。在一個實施例中，Ar^W及Ar^E各自為  ，其中各Z^1獨立地為鹵基、-OR^a、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基或-C_{3-8}環烷基，及w為0、1或2。在一個實施例中，Ar^W及Ar^E各自為  ，其中各Z^1獨立地為鹵基、-OR^a、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基或-C_{3-8}環烷基，及w為0、1或2。

【0197】在一個實施例中，化合物由式(IIa)表示：



(IIa)

其中

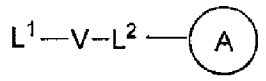
各X^1獨立地為N或CH；

各Z^1獨立地為鹵基、-OR^a、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基或-C_{3-8}環烷基；

各Z^3獨立地為鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^1R^2、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜

環基及R^N；

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-OC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OR^a或  ；

其中：L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基取代；

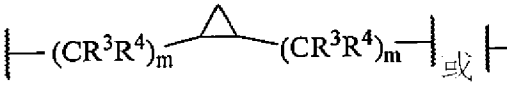
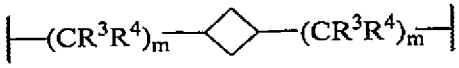
L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$鹵烷基、NR^aR^b、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、-

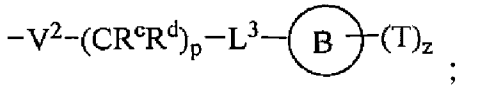
$NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$環烷基取代

L^E及L^W各自獨立地為一鍵、-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$、-C(O)-、$-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$、$C_{2-6}$伸烯基、$C_{2-6}$伸炔基、  或  ；

各m獨立地為0、1、2、3或4；

R^E及R^W各自獨立地為$-NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-OC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C(O)NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、$-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、$-SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或

 ；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、

$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1獨立地選自H、-C_{1-8}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-$OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及

-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$及-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^4獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}

烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^a獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^b獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個本身為C、N、O或S之環原子組成的環；其中該環視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^f$、-$C(O)OR^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^f$、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-SO_2R^f、-C_{1-6}烷基SO_2R^f、-$SO_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$、-$C(O)NR^fSO_2R^g$及-$NR^fC(O)R^g$；

R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基

NR^fR^g、$-C(O)NR^fR^g$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^fR^g$、$-NHSO_2R^f$、$-C_{1-6}$烷基SO_2R^f及$-C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

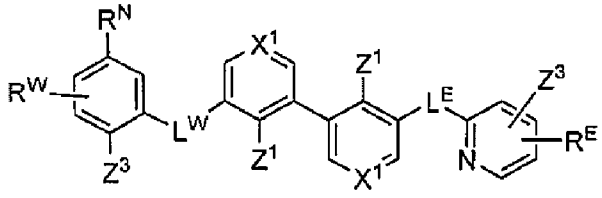
R^f獨立地選自H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基及$-C_{1-6}$烷基雜環基；及

R^g獨立地選自H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基及$-C_{1-6}$烷基雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【0198】 在式(IIa)之一個實施例中，當L^E或L^W中之一者為$-CH_2O-$、$-(CH_2)_2-$、$-CH=CH-$或$-C(O)NH-$時；則L^E及L^W中之另一者為一鍵、$-O-$或$-O-CH_2-$，其中氧鍵結於Q環且$-CH_2-$鍵結於Ar環。在式(IIa)之一個實施例中，L^E及L^W兩者均為$-O-CH_2-$，其中氧鍵結於Q環且CH_2鍵結於Ar環。在式(IIa)之一個實施例中，L^E或L^W中之一或兩者為一鍵或-O-。在式(IIa)之一個實施例中，X^1中之一或兩者為N。在式(IIa)之一個實施例中，R^E或R^W兩者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0199】 在一個實施例中，化合物由式(IIb)表示：



(IIb)

其中

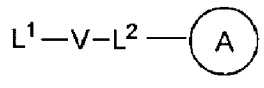
各X^1獨立地為N或CH；

各Z^1獨立地為鹵基、$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基或-

C_{3-8}環烷基；

各Z^3獨立地為鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^1R^2、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及-C_{3-8}環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)OR^1$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OR^a或  ；

其中：L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

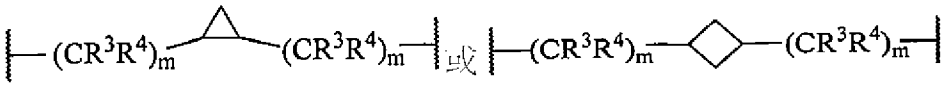
其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b及-C_{3-8}環烷基取代；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}鹵烷基、NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

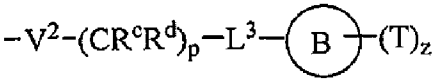
其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代

L^E及L^W各自獨立地為一鍵、-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、-$(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m$-、$C_{2-6}$伸烯基、$C_{2-6}$伸炔基、  ；

各m獨立地為0、1、2、3或4；

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$N^+R^1R^2R^3$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-$C(O)NR^1R^2$、-SO_2R^a、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-

$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或



；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C_{1-6}$烷基OH、$-C_{3-8}$環烷基及$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1獨立地選自H、$-C_{1-8}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-C_{3-6}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基、$-C_{1-6}$烷基雜環基、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-$OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$及-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}

烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a或-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

R^4獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a或-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

R^a獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^b獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個本身為C、N、O或S之環原子組成的環；其中該環視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^f、-C_{1-6}烷基C(O)R^f、-C(O)OR^f、-C_{1-6}烷基C(O)OR^f、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C_{1-6}烷基C(O)NR^fR^g、-SO_2R^f、-C_{1-6}烷基SO_2R^f、-$SO_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$及-$NR^fC(O)R^g$；

R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基

雜環基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

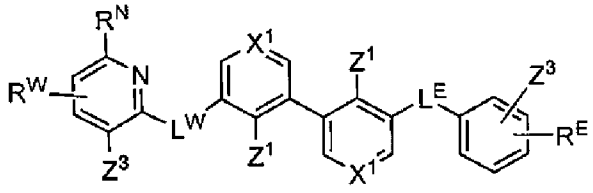
R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；及

R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【0200】 在式(IIb)之一個實施例中，L^W不為-CH_2O-、-$(CH_2)_2$-、-CH=CH-及-C(O)NH-。在式(IIb)之一個實施例中，L^E為-O-CH_2-，其中氧鍵結於Q基團且CH_2鍵結於Ar基團。在式(IIb)之一個實施例中，L^E為一鍵。在式(IIb)之一個實施例中，L^E或L^W中之一或兩者為一鍵或-O-。在式(IIb)之一個實施例中，X^1中之一或兩者為N。在式(IIb)之一個實施例中，R^E或R^W兩者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0201】 在一個實施例中，化合物由式(IIc)表示：



(IIc)

其中

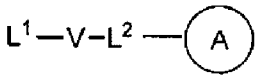
各X^1獨立地為N或CH；

各Z^1獨立地為鹵基、-OR^a、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基或-C_{3-8}環烷基；

各Z^3獨立地為鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^1R^2、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及-C_{3-8}環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)OR^1$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OR^a或


;

其中：L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

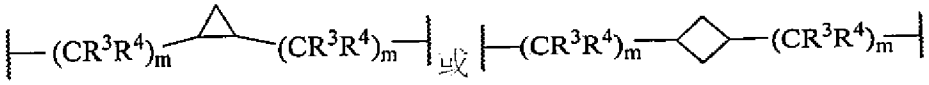
其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b及-C_{3-8}環烷基取代；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}鹵烷基、NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

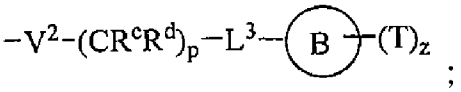
其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代

L^E及L^W各自獨立地為一鍵、-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、-$(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m$-、$C_{2-6}$伸烯基、$C_{2-6}$伸炔基、 
；

各m獨立地為0、1、2、3或4；

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基

NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$N^+R^1R^2R^3$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-$C(O)NR^1R^2$、-SO_2R^a、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或



；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1獨立地選自H、-C_{1-8}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-C_{2-6}烯基C(O)OR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-OC(O)NR^aR^b、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a及-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^4獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^a獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^b獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個本身為C、N、O或S之環原子組成的環；其中該環視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^f$、-$C(O)OR^f$、-

C_{1-6}烷基C(O)OR^f、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C_{1-6}烷基C(O)NR^fR^g、-SO_2R^f、-C_{1-6}烷基SO_2R^f、-$SO_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$及-$NR^fC(O)R^g$；

R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C_{1-6}烷基C(O)NR^fR^g、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；及

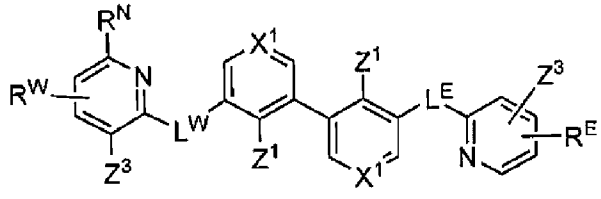
R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【0202】 在式(IIc)之一個實施例中，L^E不為-CH_2O-、-$(CH_2)_2$-、-

CH=CH-及-C(O)NH-。在式(IIc)之一個實施例中，L^W為-O-CH_2-，其中氧鍵結於Q環且CH_2鍵結於Ar環。在式(IIc)之某些實施例中，L^E或L^W中之一或兩者為一鍵或-O-。在式(IIc)之某些實施例中，X^1中之一或兩者為N。在式(IIc)之某些實施例中，R^E或R^W兩者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0203】 在一個實施例中，化合物由式(IId)表示：



(IId)

其中

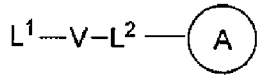
各X^1獨立地為N或CH；

各Z^1獨立地為鹵基、-OR^a、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基或-C_{3-8}環烷基；

各Z^3獨立地為鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^1R^2、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及-C_{3-8}環烷基；且其

中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)OR^1$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OR^a或  ；

其中：L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b及-C_{3-8}環烷基取代；

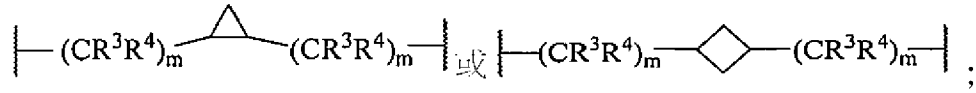
L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}鹵烷基、NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

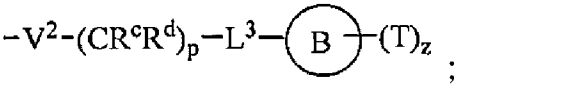
其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代

L^E及L^W各自獨立地為一鍵、-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m$-、-

C(O)-、-$(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m$-、$C_{2-6}$伸烯基、$C_{2-6}$伸炔基、  ;

各m獨立地為0、1、2、3或4；

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$N^+R^1R^2R^3$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-$C(O)NR^1R^2$、-SO_2R^a、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或

 ;

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1獨立地選自H、-C_{1-8}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、$-C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、$-SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aSO_2R^b$、$-NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$及-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-

C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^4獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^a獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^b獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基

雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個本身為C、N、O或S之環原子組成的環；其中該環視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^f$、-$C(O)OR^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^f$、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-SO_2R^f、-C_{1-6}烷基SO_2R^f、-$SO_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$、-$C(O)NR^fSO_2R^g$及-$NR^fC(O)R^g$；

R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；及

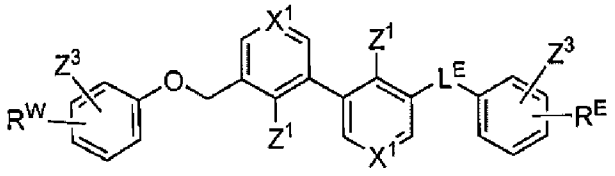
R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環

基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【0204】 在式(IId)之一個實施例中，R^E或R^W兩者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0205】 在一個實施例中，化合物由式(IIe)中之任一者表示：



(IIe)

其中

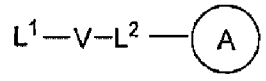
各X^1獨立地為N或CH；

各Z^1獨立地為鹵基、-OR^a、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基或-C_{3-8}環烷基；

各Z^3獨立地為鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^1R^2、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$NR^aSO_2R^b$、-

$SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-OC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OR^a或  ；

其中：L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基取代；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$鹵烷基、NR^aR^b、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

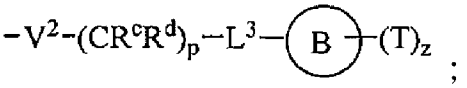
其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$環烷基取代

L^E為一鍵、-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$、

$-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$、$-C(O)-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$、$C_{2-6}$伸烯基、$C_{2-6}$伸炔基、 或 ；

各m獨立地為0、1、2、3或4；

R^E及R^W各自獨立地為$-NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-OC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C(O)NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、$-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、$-SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或

 ；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1獨立地選自H、-C_{1-8}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-$OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$及-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況

經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^4獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^a獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^b獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環

基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個本身為C、N、O或S之環原子組成的環；其中該環視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^f$、-$C(O)OR^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^f$、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-SO_2R^f、-C_{1-6}烷基SO_2R^f、-$SO_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$、-$C(O)NR^fSO_2R^g$及-$NR^fC(O)R^g$；

R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

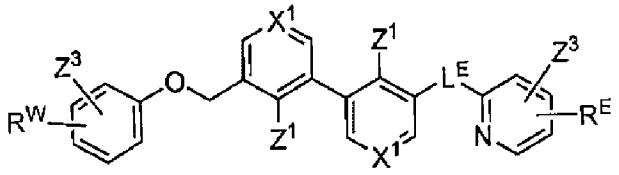
R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；及

R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【0206】 在式(IIe)之一個實施例中，L^E為一鍵、-O-或-O-CH_2-，其中氧鍵結於Q環且CH_2鍵結於Ar環。在式(IIe)之一個實施例中，一個或兩個X^1為N。在式(IIe)之一個實施例中，R^E或R^W兩者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0207】 在一個實施例中，化合物由式(IIf)表示：



(IIf)

其中

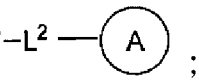
各X^1獨立地為N或CH；

各Z^1獨立地為鹵基、-OR^a、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基或-C_{3-8}環烷基；

各Z^3獨立地為鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^1R^2、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情

況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-OC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OR^a或  ；

其中：L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

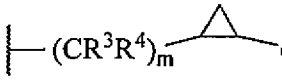
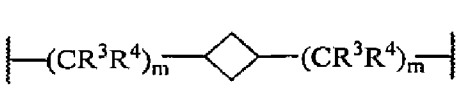
其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基取代；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

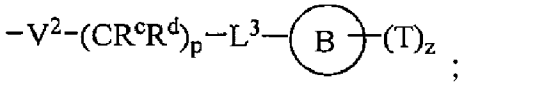
其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$鹵烷基、NR^aR^b、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

L^E為一鍵、-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、-$(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m$-、$C_{2-6}$伸烯基、$C_{2-6}$伸炔基、  或  ；

各m獨立地為0、1、2、3或4；

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$N^+R^1R^2R^3$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-$C(O)NR^1R^2$、-SO_2R^a、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或

 ；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；T獨立地為H、OR^a、

$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1獨立地選自H、-C_{1-8}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、$-C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、$-SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aSO_2R^b$、$-NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、

芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$及-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^4獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^a獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環

基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^b獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個本身為C、N、O或S之環原子組成的環；其中該環視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^f$、-$C(O)OR^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^f$、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-SO_2R^f、-C_{1-6}烷基SO_2R^f、-$SO_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$、-$C(O)NR^fSO_2R^g$及-$NR^fC(O)R^g$；

R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

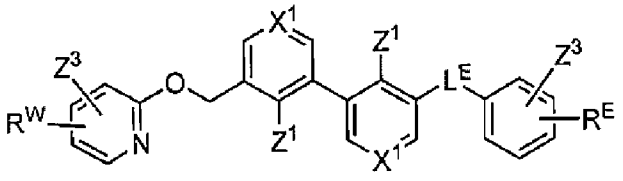
R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；及

R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【0208】 在式(IIf)之一個實施例中，L^E為一鍵、-O-或-O-CH_2-，其中氧鍵結於Q環且CH_2鍵結於Ar環。在式(IIf)之一個實施例中，X^1中之一或兩者為N。在式(IIf)之一個實施例中，R^E或R^W兩者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0209】 在一個實施例中，化合物由式(IIg)表示：



(IIg)

其中

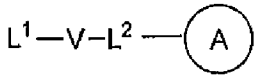
各X^1獨立地為N或CH；

各Z^1獨立地為鹵基、-OR^a、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基或-C_{3-8}環烷基；

各Z^3獨立地為鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^1R^2、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔

基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及-C_{3-8}環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)OR^1$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OR^a或  ；

其中：L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b及-C_{3-8}環烷基取代；

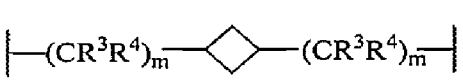
L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}鹵烷基、NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-

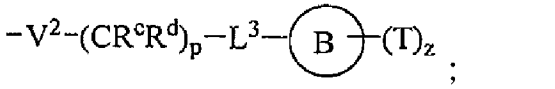
$NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$環烷基取代

L^E為一鍵、-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$、-C(O)-、$-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$、$C_{2-6}$伸烯基、$C_{2-6}$伸炔基、 或  ；

各m獨立地為0、1、2、3或4；

R^E及R^W各自獨立地為$-NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-OC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C(O)NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、$-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、$-SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或

 ；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1獨立地選自H、-C_{1-8}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、$-C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、$-SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基

$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a及-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a或-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

R^4獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳

基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a或-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

R^a獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^b獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個本身為C、N、O或S之環原子組成的環；其中該環視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^f、-C_{1-6}烷基C(O)R^f、-C(O)OR^f、-C_{1-6}烷基C(O)OR^f、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C_{1-6}烷基C(O)NR^fR^g、-SO_2R^f、-C_{1-6}烷基SO_2R^f、-$SO_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$及-$NR^fC(O)R^g$；

R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷

基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

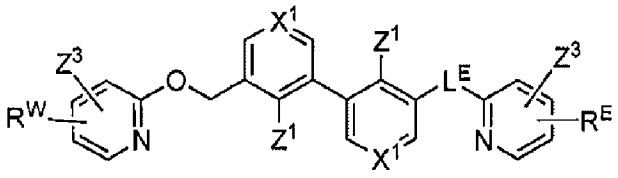
R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；及

R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【0210】 在式(IIg)之一個實施例中，R^E或R^W兩者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0211】 在一個實施例中，化合物由式(IIh)表示：



(IIh)

其中

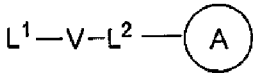
各X^1獨立地為N或CH；

各Z^1獨立地為鹵基、-OR^a、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基或-C_{3-8}環烷基；

各Z^3獨立地為鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^1R^2、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-

$NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-OC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OR^a或  ；

其中：L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基取代；

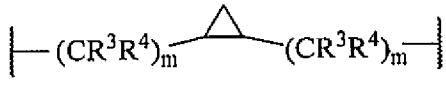
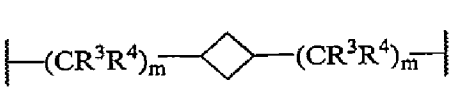
L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$鹵烷基、NR^aR^b、$-C(O)R^a$、

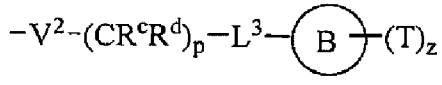
$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$環烷基取代

L^E為一鍵、-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$、-C(O)-、$-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$、$C_{2-6}$伸烯基、$C_{2-6}$伸炔基、  或  ；

各m獨立地為0、1、2、3或4；

R^E及R^W各自獨立地為$-NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-OC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C(O)NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、$-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、$-SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或

 ；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、

$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1獨立地選自H、-C_{1-8}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、$-C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基

$C(O)NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基SO_2R^a、$-SO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2R^b$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aSO_2R^b$、$-NR^aC(O)R^b$及$-C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2獨立地選自H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-C_{3-6}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基、$-C_{1-6}$烷基雜環基、$-C_{2-6}$烷基$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$及$-C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：$-OR^a$、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、$-C_{1-6}$烷基OR^a、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C(O)NR^aR^b$、C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基SO_2R^a、$-SO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2R^b$及$-NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OR^a$、$-C(O)OR^a$、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基OR^a、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基SO_2R^a、$-SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{3-6}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基、$-C_{1-6}$烷基雜環基、$-C_{2-6}$烷基$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$或$-C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$；

R^4獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^a獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^b獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個本身為C、N、O或S之環原子組成的環；其中該環視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^f$、-$C(O)OR^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^f$、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-SO_2R^f、-C_{1-6}烷基SO_2R^f、-$SO_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$、-$C(O)NR^fSO_2R^g$及-$NR^fC(O)R^g$；

R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜

芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；及

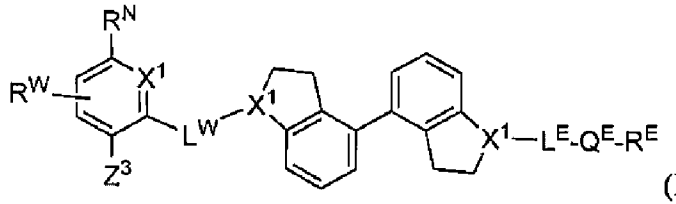
R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【0212】 在式(IIg)之一個實施例中，R^E或R^W兩者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0213】 在式(IIe)、(IIf)、(IIg)或(IIh)之一個實施例中，L^E為-O-CH_2-，其中氧鍵結於Q環且-CH_2-鍵結於Ar環。在式(IIe)、(IIf)、(IIg)或(IIh)之一個實施例中，L^E為一鍵。在式(IIe)、(IIf)、(IIg)或(IIh)之一個實施例中，L^E為-O-CH_2-，R^E或R^W兩者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0214】 在一個實施例中，化合物由式(IIIa)表示：



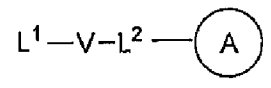
(IIIa)

其中

各X^1獨立地為N或CH；

Z^3為鹵基、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-OC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OR^a或  ；

其中：L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

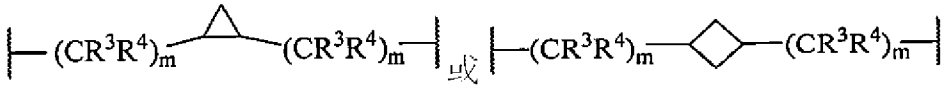
其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基取代；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$鹵烷基、NR^aR^b、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$環烷基取代；

L^E及L^W各自獨立地為一鍵、-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$、-C(O)-、$-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$、$C_{2-6}$伸烯基、$C_{2-6}$伸炔基、  ；

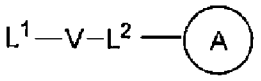
其中各m獨立地為0、1、2、3或4；

Q^E為芳基、雜芳基或雜環基；

其中各芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、側氧基、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜

環基及R^N；且

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；且進一步其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-OC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OR^a或 

；

其中：L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$環烷基取代；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

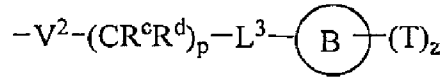
環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$鹵烷基、NR^aR^b、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、-

$NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$環烷基取代；

R^E及R^W各自獨立地為$-NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-OC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C(O)NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、$-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、$-SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或



；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1獨立地選自H、-C_{1-8}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、$-C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、$-SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aSO_2R^b$、$-NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$及-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-

C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^4獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^a獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^b獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基

雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個本身為C、N、O或S之環原子組成的環；其中該環視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^f$、-$C(O)OR^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^f$、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-SO_2R^f、-C_{1-6}烷基SO_2R^f、-$SO_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$、-$C(O)NR^fSO_2R^g$及-$NR^fC(O)R^g$；

R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；及

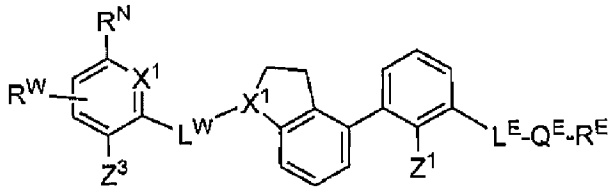
R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環

基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【0215】 在式(IIIa)之一個實施例中，R^E或R^W兩者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0216】 在一個實施例中，化合物由式(IIIb)表示：



(IIIb)

其中

各X^1獨立地為N或CH；

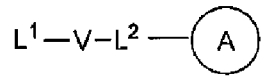
Z^1為鹵基、-OR^a、-NO_2、-CN、-NR^aR^b、-N_3、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}烷基、-OC_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、炔基及環烷基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基及氰基；

Z^3為鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^1R^2、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情

況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-OC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OR^a或  ；

其中：L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

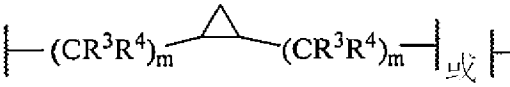
其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基取代；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$鹵烷基、NR^aR^b、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

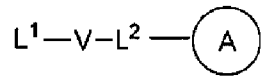
L^E及L^W各自獨立地為一鍵、-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、-$(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m$-、$C_{2-6}$伸烯基、$C_{2-6}$伸炔基、  或 ；

其中各m獨立地為0、1、2、3或4；

Q^E為芳基、雜芳基或雜環基；

其中各芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、側氧基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^1R^2、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；且

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及-C_{3-8}環烷基；且進一步其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)OR^1$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OR^a或  ；

其中：L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

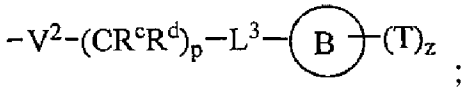
環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}鹵烷基、NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$N^+R^1R^2R^3$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-$C(O)NR^1R^2$、-SO_2R^a、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、-

$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或



；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C_{1-6}$烷基OH、$-C_{3-8}$環烷基及$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1獨立地選自H、$-C_{1-8}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-C_{3-6}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基、$-C_{1-6}$烷基雜

環基、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-C_{2-6}烯基C(O)OR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-OC(O)NR^aR^b、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a及-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-

$C(O)OR^a$、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基OR^a、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基NR^aR^b、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基SO_2R^a、$-SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{3-6}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基、$-C_{1-6}$烷基雜環基、$-C_{2-6}$烷基$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$或$-C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$；

R^4獨立地為H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{3-6}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基、$-C_{1-6}$烷基雜環基、$-C_{2-6}$烷基$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$或$-C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$；

R^a獨立地選自H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基及$-C_{1-6}$烷基雜環基；

R^b獨立地選自H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基雜芳基及$-C_{1-6}$烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個本身為C、N、O或S之環原子組成的環；其中該環視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：$-OR^f$、-CN、鹵基、$-C_{1-6}$烷基OR^f、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-3}$烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^f$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)R^f$、$-C(O)OR^f$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^f$、$-NR^fR^g$、$-C_{1-6}$烷基NR^fR^g、$-C(O)NR^fR^g$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^fR^g$、$-SO_2R^f$、$-C_{1-6}$烷基SO_2R^f、$-SO_2NR^fR^g$、$-C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、$-C(O)NR^fSO_2R^g$及$-NR^fC(O)R^g$；

R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

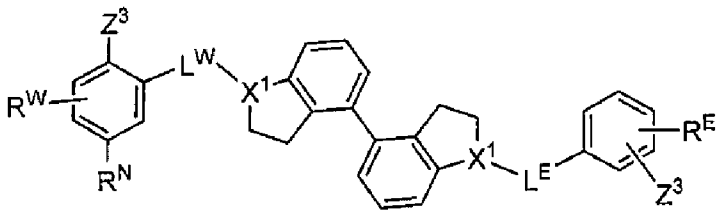
R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；及

R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【0217】 在式(IIIb)之一個實施例中，Q^E、R^E或R^W中之每一者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0218】 在一個實施例中，化合物由式(IVa)表示：



(IVa)

其中

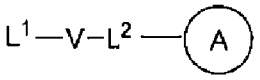
各X^1獨立地為N或CH；

各Z^1獨立地為鹵基、-OR^a、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基或-C_{3-8}環烷基；

各Z^3獨立地為鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^1R^2、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及-C_{3-8}環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)OR^1$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OR^a或


;

其中：L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

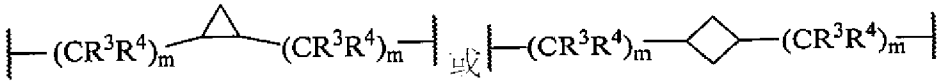
其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}鹵烷基、NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

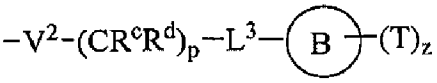
其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基環烷基取代；

L^E及L^W各自獨立地為一鍵、-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、-$(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m$-、$C_{2-6}$伸烯基、$C_{2-6}$伸炔基、 
;

各m獨立地為0、1、2、3或4；

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基

NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$N^+R^1R^2R^3$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-$C(O)NR^1R^2$、-SO_2R^a、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或



；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1獨立地選自H、-C_{1-8}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-C_{2-6}烯基C(O)OR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-OC(O)NR^aR^b、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a及-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^4獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^a獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^b獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個本身為C、N、O或S之環原子組成的環；其中該環視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^f$、-$C(O)OR^f$、-

C_{1-6}烷基C(O)OR^f、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C_{1-6}烷基C(O)NR^fR^g、-SO_2R^f、-C_{1-6}烷基SO_2R^f、-$SO_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$及-$NR^fC(O)R^g$；

R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C_{1-6}烷基C(O)NR^fR^g、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；及

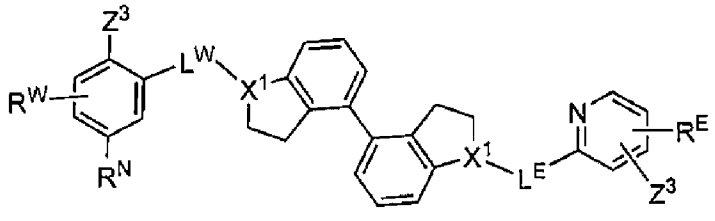
R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【0219】 在式(IVa)之一個實施例中，R^E或R^W兩者均不為視情況經

取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0220】 在一個實施例中，化合物由式(IVb)表示：



(IVb)

其中

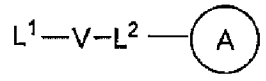
各X^1獨立地為N或CH；

各Z^1獨立地為鹵基、-OR^a、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基或-C_{3-8}環烷基；

各Z^3獨立地為鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^1R^2、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及-C_{3-8}環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基

$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OR^a或  ；

其中：L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

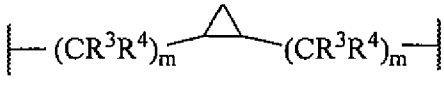
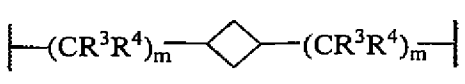
其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$環烷基取代；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

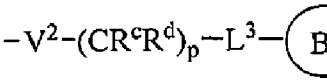
其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$鹵烷基、NR^aR^b、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$環烷基取代

L^E及L^W各自獨立地為一鍵、-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$、-C(O)-、$-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$、$C_{2-6}$伸烯基、$C_{2-6}$伸炔基、  或  ；

各m獨立地為0、1、2、3或4；

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$N^+R^1R^2R^3$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-$C(O)NR^1R^2$、-SO_2R^a、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或



；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-

C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1獨立地選自H、-C_{1-8}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-$OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$及-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^b$及-

$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^4獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^a獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^b獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個本身為C、N、O或S之環原子組成的環；其中該環視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷

基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^f、-C_{1-6}烷基C(O)R^f、-C(O)OR^f、-C_{1-6}烷基C(O)OR^f、-N$R^f$$R^g$、-$C_{1-6}$烷基N$R^f$$R^g$、-C(O)N$R^f$$R^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)N$R^f$$R^g$、-$SO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、-$SO_2NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)N$R^f$$SO_2R^g$及-N$R^f$C(O)$R^g$；

R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-N$R^f$$R^g$、-$C_{1-6}$烷基N$R^f$$R^g$、-C(O)N$R^f$$R^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)N$R^f$$R^g$、-N$HSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$及-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

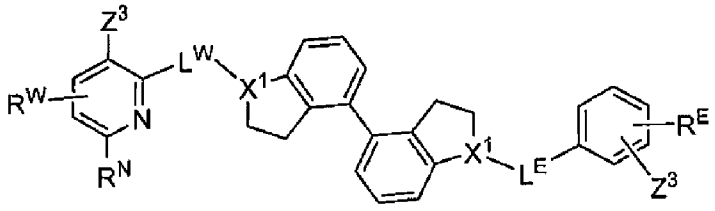
R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；及

R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【0221】 在式(IVb)之一個實施例中，R^E或R^W兩者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0222】 在一個實施例中，化合物由式(IVc)表示：



(IVc)

其中

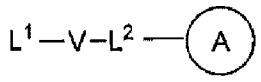
各X^1獨立地為N或CH；

各Z^1獨立地為鹵基、-OR^a、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基或-C_{3-8}環烷基；

各Z^3獨立地為鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^1R^2、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及-C_{3-8}環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基

NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)OR^1$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OR^a或  ；

其中：L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

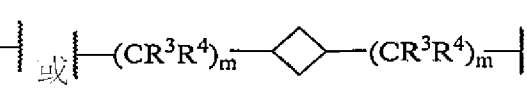
其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

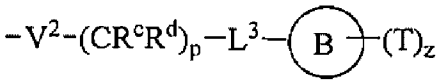
其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}鹵烷基、NR^aR^b、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基環烷基取代；

L^E及L^W各自獨立地為一鍵、-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、-$(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m$-、$C_{2-6}$伸烯基、$C_{2-6}$伸炔基、 或  ；

各m獨立地為0、1、2、3或4；

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$N^+R^1R^2R^3$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-$C(O)NR^1R^2$、-SO_2R^a、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或



；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧

基、OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1獨立地選自H、-C_{1-8}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、$-C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、$-SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aSO_2R^b$、$-NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$及-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、$-C(O)NR^aR^b$、C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、

-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^4獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^a獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^b獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個本身為C、N、O或S之環原子組成的環；其中該環視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-

OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^f$、-$C(O)OR^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^f$、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-SO_2R^f、-C_{1-6}烷基SO_2R^f、-$SO_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$、-$C(O)NR^fSO_2R^g$及-$NR^fC(O)R^g$；

R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；及

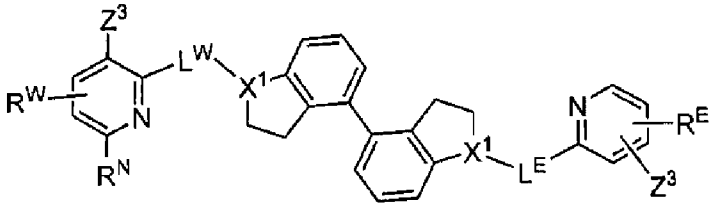
R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變

異構體。

【0223】 在式(IVc)之一個實施例中，R^E或R^W兩者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0224】 在一個實施例中，化合物由式(IVd)表示：



(IVd)

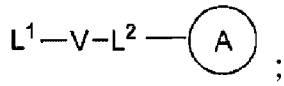
其中

各X^1獨立地為N或CH；

各Z^1獨立地為鹵基、$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基或$-C_{3-8}$環烷基；

各Z^3獨立地為鹵基、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)OR^1$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OR^a或  ;

其中：L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

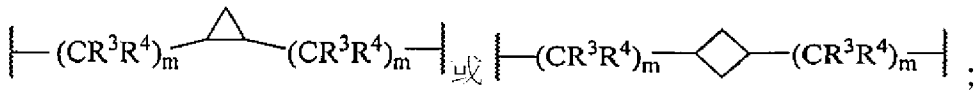
L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}鹵烷基、NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

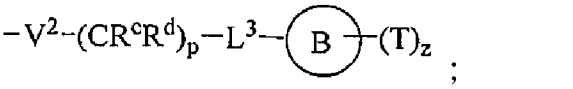
其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代

L^E及L^W各自獨立地為一鍵、-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、-$(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m$-、$C_{2-6}$伸烯基、$C_{2-6}$伸炔基、



各m獨立地為0、1、2、3或4；

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$N^+R^1R^2R^3$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-$C(O)NR^1R^2$、-SO_2R^a、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或



其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3

個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1獨立地選自H、-C_{1-8}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-$OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$及-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-

NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a或-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

R^4獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a或-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

R^a獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^b獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個本身為C、N、O或S之環原子

組成的環；其中該環視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^f$、-$C(O)OR^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^f$、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-SO_2R^f、-C_{1-6}烷基SO_2R^f、-$SO_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$、-$C(O)NR^fSO_2R^g$及-$NR^fC(O)R^g$；

R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

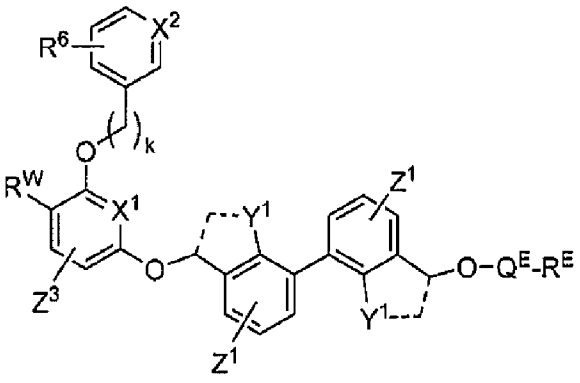
R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；及

R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【0225】 在式(IVd)之一個實施例中，R^E或R^W兩者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0226】 在一個實施例中，化合物由式(Va)表示：



(Va)

其中

點線視情況為單鍵或不存在，以使得當該等點線不存在時，各Y^1獨立地為鹵基、-OR^a、-NO_2、-CN、-NR^aR^b、-N_3、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}烷基、-OC_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、炔基及環烷基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基及氰基；

或該等點線為單鍵且Y^1為CH_2，以使得其形成5員稠環；

k為0、1、2、3、4、5或6；

各X^1獨立地為N或CH；

X^2為N或CH；

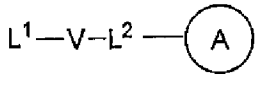
各Z^1獨立地為鹵基、-OR^a、-NO_2、-CN、-NR^aR^b、-N_3、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}烷基、-OC_{1-6}鹵

烷基、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、炔基及環烷基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基及氰基；

各Z^3獨立地為鹵基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^1R^2、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及-C_{3-8}環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)OR^1$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OR^a或  ；

其中：L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、-

NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}鹵烷基、NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代

R^6為-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}鹵烷基、NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

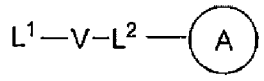
其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

Q^E為芳基、雜芳基或雜環基；

其中各芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、側氧基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^1R^2、-SO_2R^a、-

$SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；且

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；且進一步其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-OC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OR^a或  ；

其中：L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$環烷基取代；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

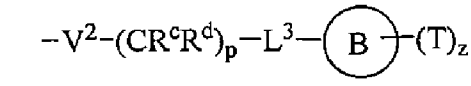
環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自

以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}鹵烷基、NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$N^+R^1R^2R^3$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-$C(O)NR^1R^2$、-SO_2R^a、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或



；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；T獨立地為H、OR^a、

$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1獨立地選自H、-C_{1-8}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、$-C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、$-C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、$-SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aSO_2R^b$、$-NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、

芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$及-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^4獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

R^a獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環

基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^b獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個本身為C、N、O或S之環原子組成的環；其中該環視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^f$、-$C(O)OR^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^f$、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-SO_2R^f、-C_{1-6}烷基SO_2R^f、-$SO_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$、-$C(O)NR^fSO_2R^g$及-$NR^fC(O)R^g$；

R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

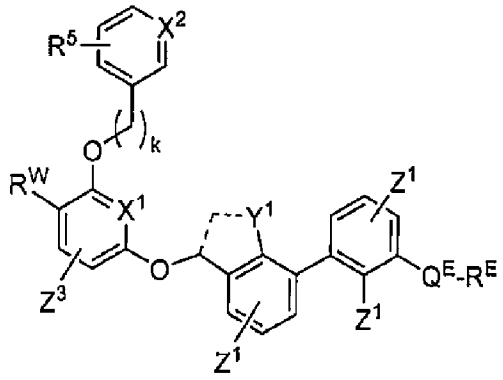
R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；及

R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【0227】 在式(Va)之一個實施例中，R^E或R^W兩者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0228】 在一個實施例中，化合物由式(Vb)表示：



(Vb)

其中

點線視情況為單鍵或不存在，以使得當該等點線不存在時，Y^1為鹵基、-OR^a、-NO_2、-CN、-NR^aR^b、-N_3、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}烷基、-OC_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、炔基及環烷基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基及氰基；

或該等點線為單鍵且Y^1為CH_2，以使得其形成5員稠環；

k為0、1、2、3、4、5或6；

各X^1獨立地為N或CH；

X^2為N或CH；

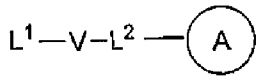
各Z^1獨立地為鹵基、$-OR^a$、$-NO_2$、-CN、$-NR^aR^b$、$-N_3$、$-SO_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$鹵烷基、$-C_{3-8}$環烷基及$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、炔基及環烷基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基及氰基；

各Z^3獨立地為鹵基、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-OC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷

基NR^1R^2、$-NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OR^a或  ;

其中：L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$環烷基取代；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$鹵烷基、NR^aR^b、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$環烷基取代

R^6為$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$鹵烷基、NR^aR^b、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷

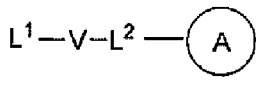
基；

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

Q^E為芳基、雜芳基或雜環基；

其中各芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、側氧基、-OR^a、-N_3、-NO_2、-CN、-NR^1R^2、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；且

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及-C_{3-8}環烷基；且進一步其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)OR^1$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OR^a或 

；

其中：L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

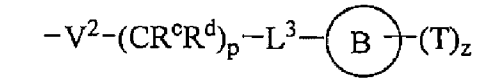
L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OC_{1-6}鹵烷基、NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$N^+R^1R^2R^3$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-$C(O)NR^1R^2$、-SO_2R^a、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或



；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或NR^aSO_2；

環B為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

R^1獨立地選自H、-C_{1-8}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、

-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-OC(O)NR^aR^b、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

R^2獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a及-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳

基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a或-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

R^4獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a或-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

R^a獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^b獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個本身為C、N、O或S之環原子組成的環；其中該環視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^f、-C_{1-6}烷基C(O)R^f、-C(O)OR^f、-C_{1-6}烷基C(O)OR^f、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C_{1-6}烷基C(O)NR^fR^g、-SO_2R^f、-C_{1-6}烷基SO_2R^f、-$SO_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$及-$NR^fC(O)R^g$；

R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基

雜環基；

R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-OC_{3-8}環烷基、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

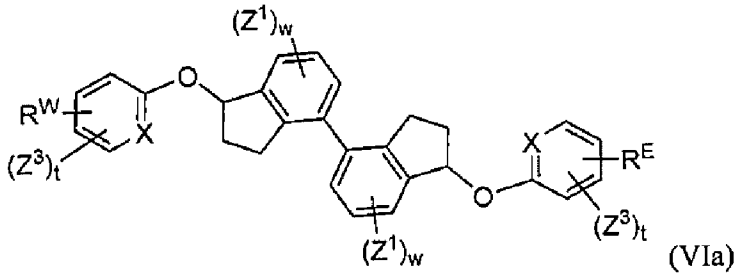
R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；及

R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

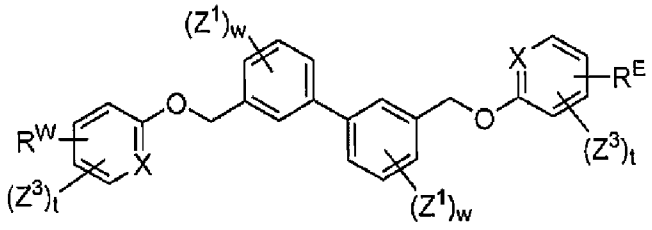
【0229】 在式(Vb)之一個實施例中，R^E或R^W兩者均不為視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0230】 在一個實施例中，提供一種式(VIa)化合物：



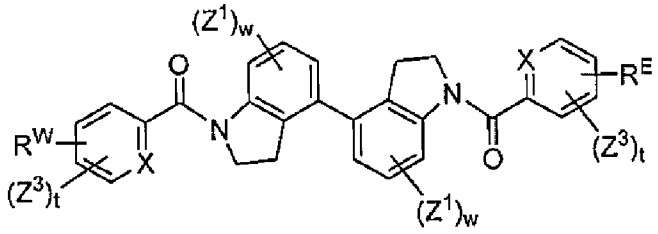
(VIa)

其中R^E、R^W、Z^1及Z^3如本文所定義，各w獨立地為0、1或2，各t獨立地為0、1或2，且各X獨立地為CZ^3、CH或N。在一個實施例中，提供一種式(VIb)化合物：



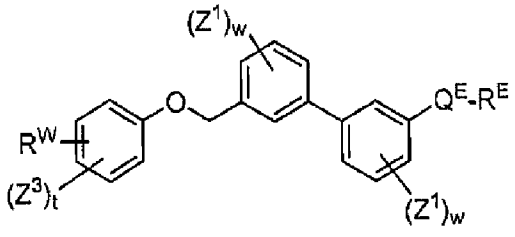
(VIb)

其中R^E、R^W、Z^1及Z^3如本文所定義，各w獨立地為0、1或2，各t獨立地為0、1或2，且各X獨立地為CZ^3、CH或N。在一個實施例中，提供一種式(VIc)化合物：



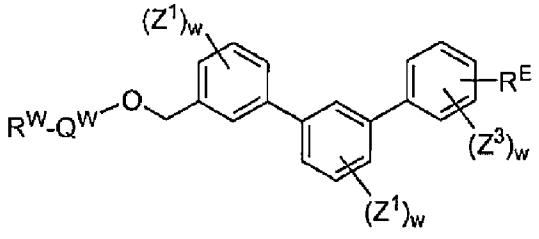
(VIc)

其中R^E、R^W、Z^1及Z^3如本文所定義，各w獨立地為0、1或2，各t獨立地為0、1或2，且各X獨立地為CZ^3、CH或N。在一個實施例中，提供一種式(VId)化合物：



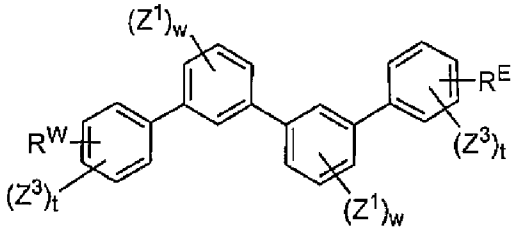
(VId)

其中R^E、R^W、Z^1及Z^3如本文所定義，各w獨立地為0、1或2，各t獨立地為0、1或2，且Q^E為雜芳基。在一個實施例中，提供一種式(VIe)化合物：



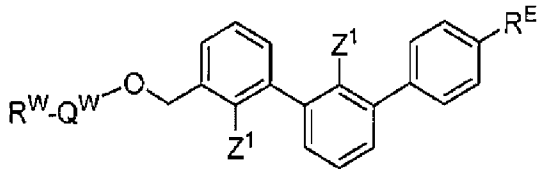
(VIe)

其中R^E、R^W、Z^1、Z^3及Q^W如本文所定義，各w獨立地為0、1或2，各t獨立地為0、1或2。在一個實施例中，提供一種式(VIf)化合物：



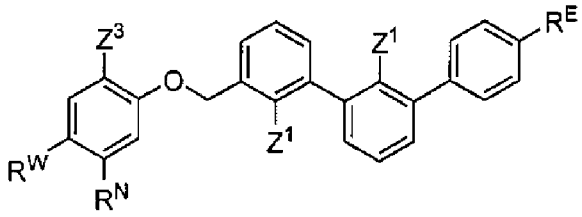
(VIf)

其中R^E、R^W、Z^1及Z^3如本文所定義，各w獨立地為0、1或2，各t獨立地為0、1或2。 在一個實施例中，提供一種式(VIIa)化合物：



(VIIa)

其中R^W、Q^W、Z^1及R^E如本文所定義。在一個實施例中，提供一種式(VIIb)化合物：



(VIIb)

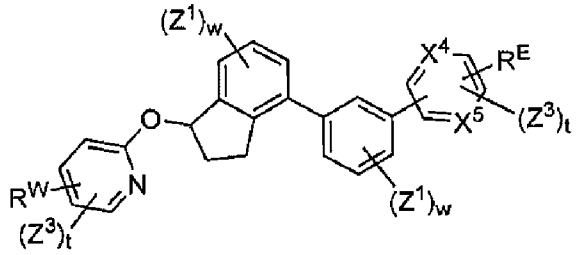
其中R^W、R^N、Z^3、Z^1及R^E如本文所定義。

【0231】 在式(VIa)-(VIf)或式(VIIa)-(VIIb)中之任一者的某些實施例中，各Z^1獨立地為鹵基。在式(VIa)-(VIf)或式(VIIa)-(VIIb)中之任一者的某些實施例中，各Z^3獨立地為C_{1-6}烷氧基。

【0232】 在式(VIa)-(VIf)或式(VIIa)-(VIIb)中之任一者的某些實施例中，各Z^1為氯。在式(VIa)-(VIf)或式(VIIa)-(VIIb)中之任一者的某些實施例中，各Z^3為甲氧基。

【0233】 在式(VIa)-(VIf)或式(VIIa)-(VIIb)之某些實施例中，R^E或R^W兩者均不為經由共價鍵直接結合於Q環的視情況經取代之稠合5,6-芳族或5,6-雜芳族環。

【0234】 在一個實施例中，提供一種式(VIII)化合物：



(VIII)

其中：

X^4及X^5中之每一者均獨立地為N、CH或CZ^3；

各Z^1獨立地為鹵基、$-OR^a$、$-NO_2$、-CN、$-NR^aR^b$、$-N_3$、$-SO_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-O-C_{1-6}$烷基、$-O-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{3-8}$環烷基或$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基；且

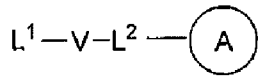
其中各烷基、烯基、炔基及環烷基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基及氰基；

各w獨立地為0、1或2；

各Z^3獨立地為鹵基、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-O-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；且

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-O-C_{1-6}$氰基烷基、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；且進一步其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫

原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^aC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)NR^1R^2$、-OC_{1-6}烷基$C(O)OR^1$、-SC_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OR^a或  ；

其中：L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

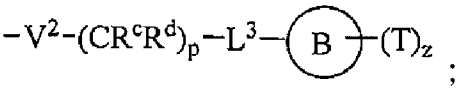
其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-O-C_{1-6}鹵烷基、NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

各t獨立地為0、1或2；

R^E及R^W各自獨立地為-NR^1R^2、-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-O-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、-NR^a-C_{1-6}烷基NR^1R^2、-C_{1-6}烷基

$N^+R^1R^2R^3$、-S-C_{1-6}烷基NR^1R^2、$-C(O)NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、$-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、$-SO_2NR^aC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-NR^aSO_2C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或



；

其中：

V^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、SO_2NR^1或NR^aSO_2；

L^3獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO、SO_2、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、SO_2NR^1或NR^aSO_2；

環B獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

T獨立地為H、OR^a、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

p獨立地為0、1、2、3、4或5；

q獨立地為0、1、2、3、4或5；

u為0、1、2、3或4；

z為0、1、2或3；且

其中R^E或R^W之烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：NR^aR^b、鹵基、氰基、側氧基、OR^a、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C_{1-6}烷基OH、-C_{3-8}環烷基及-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基；

其限制條件為V^2、L^3、環B及T中之至少一者含有氮原子；

各R^1獨立地選自H、-C_{1-8}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-C_{2-6}烯基C(O)OR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-OC(O)NR^aR^b、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

各R^2獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a及-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

各R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$或-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$；

各R^a獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^b獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個本身為C、N、O或S之環原子組成的環；其中該環視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^f$、-$C(O)OR^f$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^f$、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-SO_2R^f、-C_{1-6}烷基SO_2R^f、-$SO_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$、-$C(O)NR^fSO_2R^g$及-$NR^fC(O)R^g$；

各R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

各R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

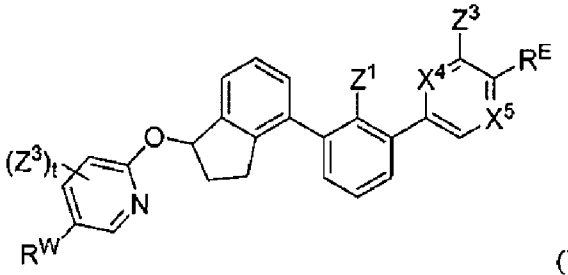
各R^e獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-O-C_{3-8}環烷基、-O-芳基、-O-雜芳基、-O-雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-$C(O)NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-C_{1-6}烷基SO_2R^f及-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$；

各R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；及

各R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

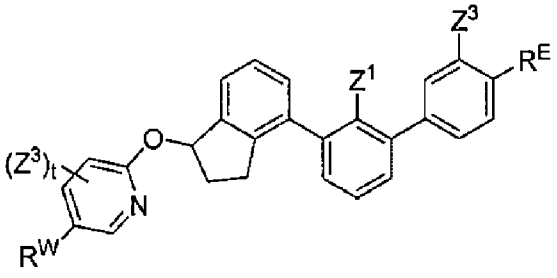
或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體。

【0235】 在一個實施例中，提供一種式(VIIIa)化合物：



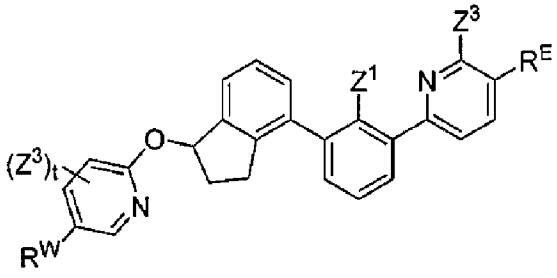
(VIIIa)

其中X^4、X^5、Z^1、Z^3、t、R^W及R^E如本文所定義。在一個實施例中，提供一種式(VIIIb)化合物：



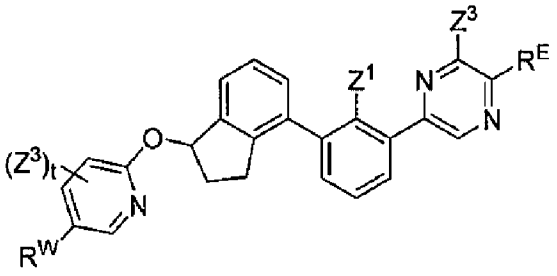
(VIIIb)

其中Z^1、Z^3、t、R^W及R^E如本文所定義。在一個實施例中，提供一種式(VIIIc)化合物：



(VIIIc)

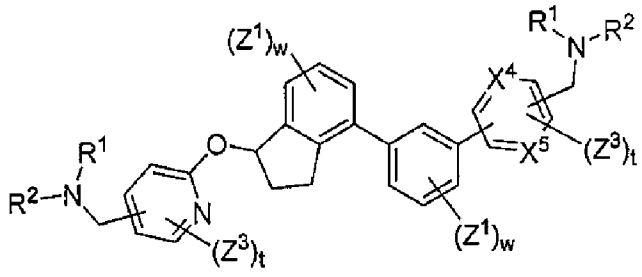
其中Z^1、Z^3、t、R^W及R^E如本文所定義。在一個實施例中，提供一種式(VIIId)化合物：



(VIIId)

其中Z^1、Z^3、t、R^W及R^E如本文所定義。

【0236】 在一個實施例中，提供一種式(VIIIe)化合物：



(VIIIe)

其中：

X^4及X^5中之每一者均獨立地為N、CH或CZ^3；

各Z^1獨立地為鹵基、$-OR^a$、-CN或$-C_{1-6}$烷基；

各w獨立地為0、1或2；

各Z^3獨立地為鹵基、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-O-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$環烷基、$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及R^N；且

其中該烷基、烯基、炔基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、鹵基、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-O-C_{1-6}$氰基烷基、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$及$-C_{3-8}$環烷基；且進一步其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；

R^N獨立地為$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-OC_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OC_{1-6}烷基NR^1R^2、$-NR^a-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-O-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-O-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-S-C_{1-6}$烷基NR^1R^2、$-C_{1-6}$烷基OR^a或 ；

其中：L^1獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

V獨立地選自一鍵、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

其中各烷基、烯基或炔基視情況獨立地經OR^a、鹵基、氰基、-

NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

L^2獨立地為一鍵、O、NR^a、S、SO或SO_2；

環A獨立地為環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

其中各環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-O-C_{1-6}鹵烷基、NR^aR^b、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-OC_{1-6}烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、C_{3-8}環烷基及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；且

其中該烷基、烯基或炔基視情況獨立地經-OR^a、鹵基、氰基、-NR^aR^b或-C_{3-8}環烷基取代；

各t獨立地為0、1或2；

各R^1獨立地選自H、-C_{1-8}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-C_{2-6}烯基$C(O)OR^a$、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^a$及C_{1-6}烷基C_{3-8}環烷基；

其中各烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-$C(O)R^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-C_{1-6}烷基$C(O)OR^a$、-NR^aR^b、-$OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-$C(O)NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$C(O)NR^aR^b$、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基

$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-C_{1-6}烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$及-C_{1-6}烷基$NR^aC(O)R^b$；

各R^2獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a及-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^a、-CN、鹵基、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$及-$NR^aC(O)R^b$；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-OR^a、-C(O)OR^a、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}烷基OR^a、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^a、C_{1-6}烷基C(O)R^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a、-NR^aR^b、-C_{1-6}烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C_{1-6}烷基C(O)NR^aR^b、-SO_2R^a、-C_{1-6}烷基SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$及C_{1-6}烷基$SO_2NR^aR^b$；

各R^3獨立地為H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{3-6}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基、-C_{1-6}烷基雜環基、-C_{2-6}烷基-OR^a、-C_{1-6}烷基C(O)OR^a或-C_{2-6}烯基C(O)OR^a；

各R^a獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環

基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

各R^b獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

或R^a及R^b可組合在一起以形成由3-8個本身為C、N、O或S之環原子組成的環；其中該環視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：-OR^f、-CN、鹵基、-C_{1-6}烷基OR^f、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}鹵烷基、-C_{3-8}環烷基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C(O)R^f、-C_{1-6}烷基C(O)R^f、-C(O)OR^f、-C_{1-6}烷基C(O)OR^f、-NR^fR^g、-C_{1-6}烷基NR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C_{1-6}烷基C(O)NR^fR^g、-SO_2R^f、-C_{1-6}烷基SO_2R^f、-$SO_2NR^fR^g$、-C_{1-6}烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$及-$NR^fC(O)R^g$；

各R^c獨立地選自H、OH、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

R^d獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_3-C_8環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；

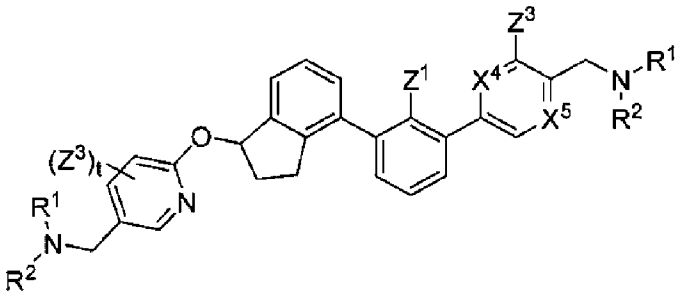
各R^f獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基雜環基；及

各R^g獨立地選自H、-C_{1-6}烷基、-C_{3-8}環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、-C_{1-3}烷基C_{3-8}環烷基、-C_{1-6}烷基芳基、-C_{1-6}烷基雜芳基及-C_{1-6}烷基

雜環基；

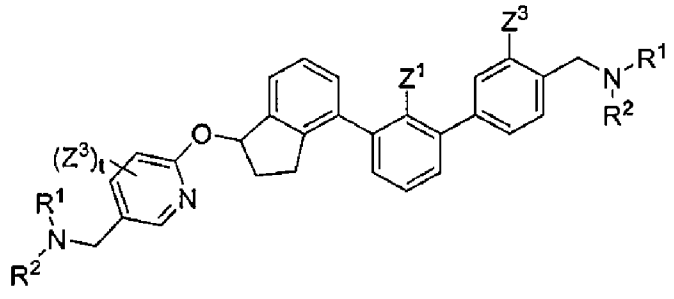
或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物、溶劑合物或互變異構體。

【0237】 在一個實施例中，提供一種式(VIIIf)化合物：



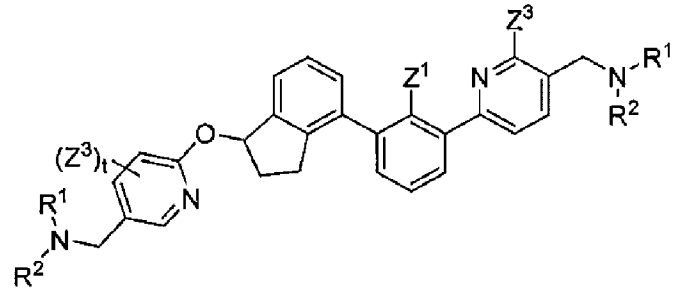
(VIIIf)

其中X^4、X^5、Z^1、Z^3、t、R^1及R^2如本文所定義。在一個實施例中，提供一種式(VIIIg)化合物：



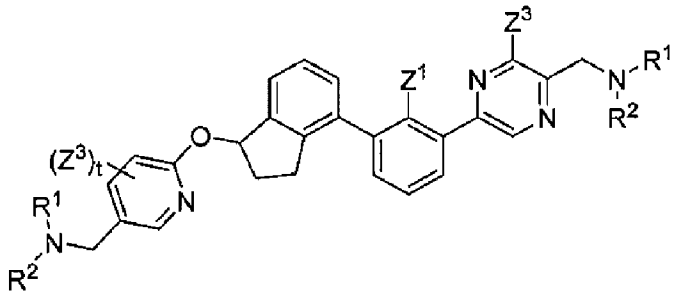
(VIIIg)

其中Z^1、Z^3、t、R^1及R^2如本文所定義。在一個實施例中，提供一種式(VIIIh)化合物：



(VIIIh)

其中Z^1、Z^3、t、R^1及R^2如本文所定義。在一個實施例中，提供一種式(VIIIi)化合物：



(VIIIi)

其中Z^1、Z^3、t、R^1及R^2如本文所定義。

【0238】 在式(VIII)-(VIIIi)中之任一者的某些實施例中，各Z^1獨立地為鹵基。在式(VIII)-(VIIIi)中之任一者的某些實施例中，各Z^3獨立地為鹵基或C_{1-6}烷氧基。

【0239】 在式(VIII)-(VIIIi)中之任一者的某些實施例中，各Z^1獨立地為氯。在式(VIII)-(VIIIi)中之任一者的某些實施例中，各Z^3獨立地為氯或甲氧基。

【0240】 在一個實施例中，提供選自實例637-803之化合物。

【0241】 在某些實施例中，如本文所提供之化合物的分子量為小於約1200 g/mol或小於約1100 g/mol或小於約1000 g/mol或小於約900 g/mol或小於約800 g/mol，或介於約1200至約600 g/mol之間或介於約1000至約700 g/mol之間或介於約1000至約800 g/mol之間。

【0242】 熟習此項技術者知道本文所揭示之基團(例如Ar^E)的各實施例及每個實施例均可與其餘基團(例如Q^E、Ar^W、Q^W等)中之每一者的任何其他實施例組合以產生如本文所揭示之完整式(I)化合物；其中之每一者均認為處於本發明之範圍內。

【0243】

調配物及方法

方法

【0244】 在一個實施例中，本發明提供一種適用作PD-1、PD-L1及

/或PD-1/PD-L1相互作用之抑制劑的式(I)化合物。在一些實施例中，本文所揭示之化合物藉由使PD-L1二聚或藉由誘導PD-L1二聚體形成或使其穩定化來抑制PD-1/PD-L1相互作用。

【0245】 在一個實施例中，本發明提供一種治療癌症之方法，其包含投與式(I)化合物與一或多種選自納武單抗、派立珠單抗及阿特珠單抗之檢驗點抑制劑組合。

【0246】 在一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物及醫藥學上可接受之載劑。

【0247】 在一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體，及至少一種額外抗癌劑及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0248】 本發明提供一種用於療法中之式(I)化合物。

【0249】 在另一個實施例中，本發明提供一種用於製造用於治療癌症之藥劑的式(I)化合物。

【0250】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體，其適用於在患者中治療能夠藉由抑制PD-1、PD-L1或PD-1/PD-L1相互作用而治療之癌症或病狀。可用本文所揭示之式(I)化合物治療的癌症包括胰臟癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前列腺癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、胃癌、食道癌、頭頸癌、黑素瘤、神經內分泌癌、CNS癌、腦癌、骨癌、軟組織肉瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌及結腸癌。

【0251】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接

受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體，其適用於在患者中治療能夠藉由抑制PD-1、PD-L1或PD-1/PD-L1相互作用而治療之癌症或病狀，該癌症或病狀包括(但不限於)淋巴瘤、多發性骨髓瘤及白血病。可治療之額外疾病或病狀包括(但不限於)急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤(MM)、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)、T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤及彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。

【0252】 在一個實施例中，提供一種治療HBV之方法，其包含向有需要之患者投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體

【0253】 「投與」或「投藥」係指向患者遞送一或多種治療劑。在一個實施例中，投藥為單藥療法，其中式(I)化合物為向需要療法之患者投與的唯一活性成分。在另一個實施例中，投藥為共投藥，以使得兩種或超過兩種治療劑在治療時程期間在一起遞送。在一個實施例中，可將兩種或超過兩種治療劑共調配為單個劑型或「組合劑量單元」，或分開地調配且隨後組合為組合劑量單元，如通常用於靜脈內投藥或以單或雙層錠劑或膠囊形式經口投藥。

【0254】 在一個實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以有效量，諸如以每天約0.1 mg至約1000 mg該化合物向有需要之人類患者進行投與。在一個實施例中，有效量為每天約0.1 mg至約200 mg。在一個實施例中，有效量為每天約1 mg至約100 mg。在其他實施例中，有效

量為每天約1 mg、約3 mg、約5 mg、約10 mg、約15 mg、約18 mg、約20 mg、約30 mg、約40 mg、約60 mg、約80 mg或約100 mg。

【0255】在一個實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種額外抗癌劑以有效量之各藥劑，獨立地以每化合物或調配物每天每化合物約0.1 mg至約1000 mg向有需要之人類患者進行投與。在一個實施例中，有效量的式(I)化合物及額外化合物之組合治療獨立地為每天每化合物約0.1 mg至約200 mg。在一個實施例中，有效量的式(I)化合物及額外化合物之組合治療獨立地為每天每化合物約1 mg至約100 mg。在其他實施例中，有效量的式(I)化合物及額外化合物之組合治療為對各組分，每天各自約1 mg、約3 mg、約5 mg、約10 mg、約15 mg、約18 mg、約20 mg、約30 mg、約40 mg、約60 mg、約80 mg、約100 mg、約200 mg或約500 mg。

【0256】在一個實施例中，一日一次投與式(I)化合物及/或該式(I)化合物與額外抗癌劑或其醫藥學上可接受之鹽的組合。在又另一個實施例中，式(I)化合物及/或額外抗癌劑或其醫藥學上可接受之鹽在第一天及每日或隔日或每週以每化合物約10 mg至約500 mg之起始劑量進行投與持續至多一個月，後接式(I)化合物及/或一或多種額外抗癌劑或療法之常規方案。維持劑量對多組分藥物方案之各組分可為每日或每週1-500 mg。合格照護者或治療醫師知道對於特定患者或特定呈現病狀之最佳給藥方案，且將為該患者確定適當治療方案。因此，在另一個實施例中，合格照護者能夠調整如本文所揭示之式(I)化合物及/或額外藥劑的給藥方案以配合患者之特定需要。因此，應理解，實際上投與的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量及額外藥劑之量將通常由醫師鑒於相關情形來決定，該等

相關情形包括待治療之病狀，所選投藥途徑，所投與之實際化合物(例如鹽或游離鹼)及其相對活性，個別患者之年齡、體重及反應，患者之症狀的嚴重程度及其類似情形。

【0257】 共投藥亦可包括投與組分藥物，例如一或多種式(I)化合物及一或多種額外(例如第二、第三、第四或第五)抗癌劑或其他治療劑。視各藥劑或組合之藥物動力學及/或藥效學特性而定，一或多種式(I)化合物及一或多種額外抗癌劑或其他治療劑之此類組合可同時進行投與或依序(一種在另一種之後)在各投藥之合理時間段(例如約1分鐘至24小時)內進行投與。共投藥亦可涉及用固定組合進行之治療，其中治療方案之藥劑可在固定劑量或組合劑量介質(例如固體、液體或氣霧劑)中組合。在一個實施例中，套組可用於投與藥物或藥物組分。

【0258】 因此，本發明之一個實施例為一種治療能夠用PD-1、PD-L1抑制劑或PD-1/PD-L1相互作用抑制劑治療之疾病(例如癌症)的方法，其包含向有需要之患者投與，包括例如經由套組投與治療有效量的一或多種式(I)化合物及一或多種額外抗癌劑之調配物。應理解，合格照護者將投與或導引投與治療有效量的本發明化合物中之任一者或本發明化合物之組合。

【0259】 「靜脈內投藥」為將物質直接投與至靜脈中或「靜脈內」投與。與其他投藥途徑相比，靜脈內(IV)途徑為在全身遞送流體及藥物治療之較快方式。輸注泵可允許對所遞送藥物治療之流動速率及總量進行精確控制。然而，在其中流動速率變化不會具有嚴重後果的情況下，或若泵不可獲得，則常常簡單地藉由將袋子置放在高於患者之水平面處且使用夾具調節速率來使滴注流動。或者，若患者需要高流動速率且IV進入裝置具

有適應其的足夠大之直徑，則可使用快速輸注器。此為置放於袋周圍以迫使流體進入患者之充氣臂帶或亦可加熱輸注之流體的類似電力裝置。當患者僅在某些時間需要藥物治療時，使用不需要額外流體之間歇輸注。其可使用與靜脈內滴注(泵或重力滴注)相同之技術，但在已給予藥物治療之全部劑量之後，自IV進入裝置斷開管。一些藥物治療亦藉由IV推送或推注提供，意謂將注射器連接至IV進入裝置且直接注射藥物治療(若該藥物治療可能刺激靜脈或造成過快效應，則需緩慢)。一旦已將藥品注射至IV管之流體流中，必須存在一些構件以確保其自管流至患者。通常此藉由使流體流正常流動且藉此攜帶藥物進入血流中來實現；然而，在注射後，有時使用第二流體注射(作為「沖洗劑」)以將藥品更迅速推入血流中。因此，在一個實施例中，本文所描述之化合物或化合物組合可藉由IV投藥單獨或與藉由經口或非經腸途徑投與治療方案之某些組分組合來進行投與。

【0260】「經口投藥」為其中物質經由口腔服用之投藥途徑，且包括頰內、唇下及舌下投藥，以及除非例如經由使藥物治療不與任一口腔黏膜直接接觸之管進行，否則包括經腸投藥及經由呼吸道投藥。用於經口投與治療劑之典型形式包括使用錠劑或膠囊。因此，在一個實施例中，本文所描述之化合物或化合物組合可藉由經口途徑單獨或與藉由IV或非經腸途徑投與治療方案之某些組分組合來進行投與。

【0261】

藥物調配物

式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以藥品調配物形式進行投與。由本發明涵蓋之藥物調配物/組合物除載劑以外亦包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽視情況

與諸如伊匹單抗之額外藥劑或其醫藥學上可接受之鹽組合的組合。

【0262】 由本發明涵蓋之藥物調配物/組合物亦可意欲用於藉由注射投與且包括水溶液、油懸浮液、乳液(使用芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油)以及酏劑、甘露糖醇、右旋糖或無菌水溶液，及類似醫藥媒劑。生理鹽水中之水溶液亦習知地用於注射。亦可採用乙醇、甘油、丙二醇、液體聚乙二醇及其類似物(及其適合混合物)、環糊精衍生物及植物油。恰當流動性可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣、在分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。微生物活動之預防可藉由各種抗細菌及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸、硫柳汞及其類似物來實現。

【0263】 無菌可注射溶液藉由以所需量將組分化合物與如上文所列舉或如所需之各種其他成分一起併入適當之溶劑中，後接過濾滅菌來製備。一般而言，分散液藉由將各種滅菌活性成分併入含有基本分散介質及來自上文所列舉之彼等成分之所需其他成分的無菌媒劑中來製備。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末的情況下，較佳製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥技術，其自活性成分的先前無菌過濾之溶液產生該活性成分加任何額外所要成分之粉末。

【0264】 在製造包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽視情況與適用於該目的之額外藥劑/療法或其醫藥學上可接受之鹽組合的醫藥組合物中，活性成分通常由賦形劑或載劑稀釋及/或用此類載劑封裝或與此類載劑混合，該載劑可呈膠囊、藥囊、紙張或其他容器形式。當賦形劑充當稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體材料(如上文所述)，其充當活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，組合物可呈以下形式：錠劑、丸劑、散

劑、口含錠、藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體形式或於液體介質中)、含有例如高達20重量%之活性化合物之軟膏、軟及硬明膠膠囊、無菌可注射溶液及無菌包裝粉末。

【0265】 適合之賦形劑的一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素、無菌水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；濕潤劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及調味劑。

【0266】 可調配本發明之組合物以便在藉由採用此項技術中已知之程序向患者投與之後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。在一個實施例中，使用持續釋放調配物。用於經口投藥之控制釋放藥物遞送系統包括含有經聚合物塗佈之儲集囊或藥物-聚合物基質調配物的滲透泵系統及溶解系統。

【0267】 某些組合物較佳調配為單位劑型。術語「單位劑型」或「組合劑量單元」係指物理上不連續的適用作用於人類個體及其他哺乳動物之單位劑量的單元，各單元含有預定量的一或多種活性材料(例如化合物(I)，視情況與計算為產生所要影響之額外藥劑組合，與適合之醫藥賦形劑締合在例如錠劑、膠囊、用於注射之安瓿或小瓶中。然而，應理解，實際上投與的各活性劑之量將由醫師鑒於相關情形來決定，該等相關情形包括待治療之病狀，所選投藥途徑，所投與之實際化合物及其相對活性，個別患者之年齡、體重及反應，患者之症狀的嚴重程度及其類似情形。

【0268】 對於製備諸如錠劑之固體組合物，將主活性成分與醫藥賦

形劑混合以形成含有本發明化合物之均質混合物的固體預調配組合物。當將此等預調配組合物稱為均質組合物時，其意謂活性成分均勻分散在整個組合物中，以使得該組合物可容易地再分為同等有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。

【0269】 包含本發明之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽視情況與第二藥劑組合的錠劑或丸劑可經包衣或以其他方式混配以提供具有長期起作用之優點的劑型或保護其免受胃之酸性條件的影響。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內部劑量及外部劑量要素，後者呈前者上之包膜形式。在一個實施例中，內部劑量要素可包含化合物(I)，而外部劑量要素可包含第二藥劑或額外藥劑，或反過來。或者，組合劑量單元可呈並排組態，如在膠囊或錠劑中，其中錠劑或膠囊之一部分或一半填充有式(I)化合物之調配物，而錠劑或膠囊之另一部分或另一半包含額外藥劑。

【0270】 各種材料可用於此類腸溶層或腸溶包衣，此類材料包括多種聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素之材料的混合物。一般熟習此項技術者知道用於製造各劑本文所揭示之調配物的技術及材料。

【0271】 「持續釋放調配物」或「延長釋放調配物」為經設計以歷經延長之時間段將治療劑緩慢釋放至身體中的調配物，而「立即釋放調配物」為經設計以歷經縮短之時間段將治療劑快速釋放至身體中的調配物。在一些情況下，立即釋放調配物可經包衣以使得治療劑僅在其到達所要體內目標(例如胃)處時進行釋放。一般熟習此項技術者能夠在不進行不當實驗的情況下開發出本發明所揭示之化合物的持續釋放調配物。因此，在一個實施例中，本文所描述之化合物或化合物組合可經由持續釋放調配物單獨或與藉由經口、IV或非經腸途徑投與治療方案之某些組分組合來進行遞

送。

【0272】 凍乾調配物亦可用於單獨或與額外抗癌劑組合投與式(I)化合物。熟習此項技術者知道如何製造及使用能夠凍乾之藥物的凍乾調配物。

【0273】 噴霧乾燥調配物亦可用於單獨或與額外抗癌劑組合投與式(I)化合物。熟習此項技術者知道如何製造及使用能夠噴霧乾燥之藥物的噴霧乾燥調配物。亦可採用其他已知調配物技術以調配本文所揭示之化合物或化合物組合。

【0274】

組合療法

亦提供以下治療方法，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種額外活性劑或療法組合向患者進行給予。

【0275】 因此，在一個實施例中，一種治療癌症及/或與癌症共呈現或由癌症加重或觸發之疾病或症狀(例如過敏性病症及/或自體免疫疾病及/或發炎性疾病)及/或急性發炎性反應的方法包含向有需要之患者投與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽視情況與可適用於治療癌症、由癌症附帶或與癌症共呈現之過敏性病症及/或自體免疫疾病及/或發炎性疾病及/或急性發炎性反應的額外藥劑(例如第二、第三、第四或第五活性劑)組合。用第二、第三、第四或第五活性劑進行之治療可在用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽進行之治療之前、與其同時或在其之後。在一個實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與另一種活性劑組合在單個劑型中。可與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合使用的適合之抗腫瘤或抗癌治療劑包括(但不限於)化學治療劑，例如絲裂黴素C

(mitomycin C)、卡鉑(carboplatin)、紫杉醇(taxol)、順鉑(cisplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、依託泊苷(etoposide)、小紅莓(doxorubicin)或包含前述化學治療劑中之至少一者的組合。亦可單獨或與化學治療劑組合使用放射性治療抗腫瘤劑。

【0276】 式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可適用作化療敏化劑，且因此可適用於與其他化學治療藥物，尤其誘導細胞凋亡之藥物組合。因此，在一個實施例中，本發明提供一種用於增加癌細胞對化學療法之敏感性的方法，其包含向需要或正經歷化學療法之患者投與化學治療劑與其量足以增加癌細胞對該化學治療劑之敏感性的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽一起。

【0277】 可與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合使用的其他化學治療藥物之實例包括拓樸異構酶I抑制劑(喜樹鹼(camptothesin)或拓朴替康(topotecan))、拓樸異構酶II抑制劑(例如道諾黴素(daunomycin)及依託泊苷)、烷基化劑(例如環磷醯胺、美法侖(melphalan)及BCNU)、微管蛋白導引劑(例如紫杉醇及長春鹼(vinblastine))及生物學藥劑(例如抗體，諸如抗CD20抗體、IDEC 8、免疫毒素及細胞介素)。

【0278】 在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與Rituxan® (利妥昔單抗(Rituximab))及/或藉由選擇性地使CD20+ B細胞耗竭而起作用之其他藥劑組合使用。

【0279】 本文包括以下治療方法，其中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與抗炎劑組合進行投與。抗炎劑包括(但不限於)NSAID、非特異性及COX-2特異性環氧化酶抑制劑、金化合物、皮質類固醇、甲胺喋呤、腫瘤壞死因子受體(TNF)受體拮抗劑、免疫遏制劑及甲胺喋呤。

【0280】 NSAID之實例包括(但不限於)布洛芬(ibuprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、萘普生(naproxen)及萘普生鈉、雙氯芬酸(diclofenac)、雙氯芬酸鈉與迷索前列醇(misoprostol)之組合、舒林酸(sulindac)、噁丙嗪(oxaprozin)、二氟尼柳(diflunisal)、吡羅昔康(piroxicam)、吲哚美辛(indomethacin)、依託度酸(etodolac)、非諾洛芬鈣(fenoprofen calcium)、酮洛芬(ketoprofen)、萘丁美酮鈉(sodium nabumetone)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、托美丁鈉(tolmetin sodium)及羥氯喹(hydroxychloroquine)。NSAID之實例亦包括COX-2特異性抑制劑(亦即抑制COX-2之IC_{50}比COX-1之IC_{50}低至少50倍的化合物)，諸如塞內昔布(celecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)、魯米昔布(lumiracoxib)、依他昔布(etoricoxib)及/或羅非考昔(rofecoxib)。

【0281】 在另一個實施例中，抗炎劑為水楊酸鹽。水楊酸鹽包括(但不限於)乙醯水楊酸或阿司匹靈、水楊酸鈉及水楊酸膽鹼及水楊酸鎂。

【0282】 抗炎劑亦可為皮質類固醇。舉例而言，皮質類固醇可選自皮質酮、地塞米松(dexamethasone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、潑尼龍(prednisolone)、潑尼龍磷酸鈉及潑尼松(prednisone)。

【0283】 在一些實施例中，抗炎治療劑為金化合物，諸如硫代蘋果酸金鈉或金諾芬(auranofin)。

【0284】 在一些實施例中，抗炎劑為代謝抑制劑，諸如二氫葉酸還原酶抑制劑，諸如甲胺喋呤或二氫乳清酸脫氫酶抑制劑，諸如來氟米特(leflunomide)。

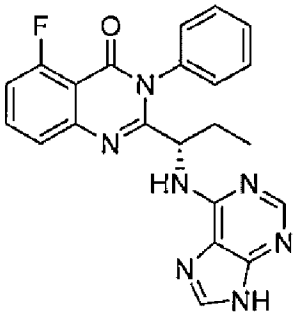
【0285】 在一個實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與至少一種抗炎化合物組合使用，其為抗C5單株抗體(諸如艾庫組單抗

(eculizumab)或培克珠單抗(pexelizumab))、TNF拮抗劑(諸如依那西普(entanercept))或英利昔單抗(infliximab)(其為抗TNF α單株抗體)。

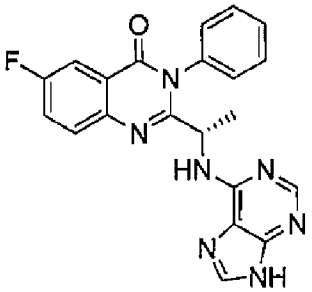
【0286】在一個實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與至少一種活性劑組合使用，該活性劑為免疫遏制化合物諸如甲胺喋呤、來氟米特、環孢黴素(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)、硫唑嘌呤(azathioprine)或黴酚酸嗎啉乙酯。

【0287】在其他實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑組合使用，該等抑制劑包括例如化合物A、B及C (其結構提供於下文)或其醫藥學上可接受之鹽。

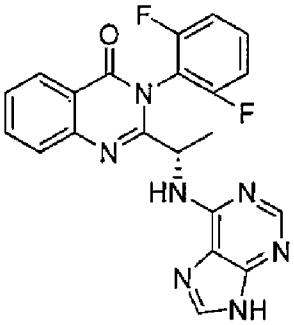
化合物A



化合物B



化合物C



【0288】化合物A、B及C揭示於WO2015/017460及WO2015/100217中。PI3K抑制劑之額外實例包括(但不限於)ACP-319、AEZA-129、AMG-319、AS252424、AZD8186、BAY 10824391、BEZ235、布帕昔布(buparlisib) (BKM120)、BYL719 (alpelisib)、CH5132799、考班昔布(copanlisib) (BAY 80-6946)、杜維昔布(duvelisib)、GDC-0941、GDC-0980、GSK2636771、GSK2269557、艾德昔布(idelalisib) (Zydelig®)、IPI-145、IPI-443、IPI-549、KAR4141、LY294002、LY3023414、MLN1117、OXY111A、PA799、PX-866、RG7604、瑞戈替布(rigosertib)、RP5090、泰尼昔布

(taselisib)、TG100115、TGR-1202、TGX221、WX-037、X-339、X-414、XL147 (SAR245408)、XL499、XL756、渥曼青黴素(wortmannin)、ZSTK474，及WO 2005/113556 (ICOS)、WO 2013/052699 (Gilead Calistoga)、WO 2013/116562 (Gilead Calistoga)、WO 2014/100765 (Gilead Calistoga)、WO 2014/100767 (Gilead Calistoga)及WO 2014/201409 (Gilead Sciences)中所描述之化合物。

【0289】在又另一個實施例中，式(I)化合物可與脾臟酪胺酸激酶(SYK)抑制劑組合使用。SYK抑制劑之實例包括(但不限於) 6-(1H-吲唑-6-基)-N-(4-(N-嗎啉基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺、BAY-61-3606、瑟杜替尼(cerdulatinib) (PRT-062607)、恩妥替尼(entospletinib)、福他替尼(fostamatinib) (R788)、HMPL-523、NVP-QAB 205 AA、R112、R343、塔馬替尼(tamatinib) (R406)及U.S. 8450321 (Gilead Connecticut)中所描述之彼等SYK抑制劑及U.S. 2015/0175616中所描述之彼等SYK抑制劑。

【0290】在又另一個實施例中，式(I)化合物可與酪胺酸激酶抑制劑(TKI)組合使用。TKI可靶向表皮生長因子受體(EGFR)及用於纖維母細胞生長因子(FGF)、血小板衍生生長因子(PDGF)及血管內皮生長因子(VEGF)之受體。TKI之實例包括(但不限於)阿法替尼(afatinib)、ARQ-087、asp5878、AZD3759、AZD4547、伯舒替尼(bosutinib)、布加替尼(brigatinib)、卡博替尼(cabozantinib)、西地尼布(cediranib)、克諾拉尼(crenolanib)、達可替尼(dacomitinib)、達沙替尼(dasatinib)、多韋替尼(dovitinib)、E-6201、厄達非替尼(erdafitinib)、厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、吉特替尼(gilteritinib) (ASP-2215)、FP-1039、

HM61713、埃克替尼(icotinib)、伊馬替尼(imatinib)、KX2-391 (Src)、拉帕替尼(lapatinib)、來他替尼(lestaurtinib)、米哚妥林(midostaurin)、尼達尼布(nintedanib)、ODM-203、奧希替尼(osimertinib) (AZD-9291)、普納替尼(ponatinib)、波齊奧替尼(poziotinib)、喹雜替尼(quizartinib)、拉多替尼(radotinib)、羅西替尼(rociletinib)、索凡替尼(sulfatinib) (HMPL-012)、舒尼替尼(sunitinib)及TH-4000。

【0291】在又其他實施例中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種離胺醯氧化酶樣2 (LOXL)抑制劑或結合於LOXL之物質組合使用，包括例如具有針對人類LOXL2之免疫球蛋白IgG4同型的人類化單株抗體(mAb)。LOXL抑制劑之實例包括(但不限於) WO 2009/017833 (Arresto Biosciences)中所描述之抗體。LOXL2抑制劑之實例包括(但不限於) WO 2009/017833 (Arresto Biosciences)、WO 2009/035791 (Arresto Biosciences)及WO 2011/097513 (Gilead Biologics)中所描述之抗體。

【0292】在又另一個實施例中，式(I)化合物可與類鐸受體8 (TLR8)抑制劑組合使用。TLR8抑制劑之實例包括(但不限於) E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫特(motolimod)、雷西莫特(resiquimod)、VTX-1463及VTX-763。

【0293】在又另一個實施例中，式(I)化合物可與類鐸受體(TLR9)抑制劑組合使用。TLR9抑制劑之實例包括(但不限於) IMO-2055、IMO-2125、勒菲妥莫特(lefitolimod)、利騰莫特(litenimod)、MGN-1601及PUL-042。

【0294】在一個實施例中，式(I)化合物適用於與布魯汀氏酪胺酸激

酶(Bruting's Tyrosine kinase；BTK)抑制劑組合治療癌症。此類BTK抑制劑之實例為美國專利7,405,295中所揭示之化合物。BTK抑制劑之額外實例包括(但不限於) (S)-6-胺基-9-(1-(丁-2-炔醯基)吡咯啶-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮、阿卡拉布魯替尼(acalabrutinib) (ACP-196)、BGB-3111、HM71224、依魯替尼(ibrutinib)、M-2951、泰拉布魯替尼(tirabrutinib) (ONO-4059)、PRN-1008、斯比布魯替尼(spebrutinib) (CC-292)及TAK-020。

【0295】 在一個實施例中，式(I)化合物適用於與BET抑制劑組合治療癌症。此類BET抑制劑實例為WO2014/182929中所揭示之化合物，該文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0296】 在一個實施例中，式(I)化合物適用於與Tank結合激酶(Tank Binding kinase；TBK)抑制劑組合治療癌症。此類TBK抑制劑之實例為WO2016/049211中所揭示之化合物。

【0297】 在一個實施例中，式(I)化合物適用於與OX40抑制劑組合治療癌症。此類OX40抑制劑之實例為U.S. 8,450,460中所揭示之化合物，該文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0298】 在一個實施例中，式(I)化合物適用於與JAK-1抑制劑組合治療癌症。此類JAK-1抑制劑之實例為WO2008/109943中所揭示之化合物。其他JAK抑制劑之實例包括(但不限於) AT9283、AZD1480、巴瑞替尼(baricitinib)、BMS-911543、非達替尼(fedratinib)、費戈替尼(filgotinib) (GLPG0634)、甘多替尼(gandotinib) (LY2784544)、INCB039110、來他替尼(lestaurtinib)、莫羅替尼(momelotinib) (CYT0387)、NS-018、帕瑞替尼(pacritinib) (SB1518)、皮非替尼

(peficitinib) (ASP015K)、蘆可替尼(ruxolitinib)、托法替尼(tofacitinib)(以前塔索替尼(tasocitinib))及XL019。

【0299】在一個實施例中，式(I)化合物適用於與吲哚胺-吡咯-2,3-雙加氧酶(IDO)抑制劑組合治療癌症。此類IDO抑制劑之實例為WO2016/186967中所揭示之化合物。在一個實施例中，式(I)化合物適用於與IDO1抑制劑組合治療癌症，該等IDO1抑制劑包括(但不限於) BLV-0801、艾帕斯塔(epacadostat)、F-001287、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、因多莫得(indoximod)、NKTR-218、基於NLG-919之疫苗、PF-06840003、哌喃并萘醌衍生物(SN-35837)、雷米諾他(resminostat)、SBLK-200802及shIDO-ST。

【0300】在一個實施例中，式(I)化合物適用於與有絲分裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制劑組合治療癌症。適用於與式(I)化合物一起進行之組合治療的MEK抑制劑包括安卓健(antroquinonol)、畢尼替尼(binimetinib)、考比替尼(cobimetinib) (GDC-0973、XL-518)、MT-144、司美替尼(selumetinib) (AZD6244)、索拉非尼(sorafenib)、曲美替尼(trametinib) (GSK1120212)、烏普替布(uprosertib)及曲美替尼(trametinib)。

【0301】在一個實施例中，式(I)化合物適用於與細胞凋亡信號調控激酶(ASK)抑制劑組合治療癌症：ASK抑制劑包括(但不限於) WO 2011/008709 (Gilead Sciences)及WO 2013/112741 (Gilead Sciences)中所描述之彼等ASK抑制劑，包括例如西隆替布(selonsertib)。

【0302】在一個實施例中，式(I)化合物可與分化簇47 (CD47)抑制劑組合。CD47抑制劑之實例包括(但不限於)抗CD47 mAb (Vx-1004)、抗

人類CD47 mAb (CNTO-7108)、CC-90002、CC-90002-ST-001、人類化抗CD47抗體(Hu5F9-G4)、NI-1701、NI-1801、RCT-1938及TTI-621。

【0303】在一個實施例中，式(I)化合物可與週期蛋白依賴型激酶(CDK)抑制劑組合。CDK抑制劑包括CDK 1、2、3、4、6及9之抑制劑，諸如阿貝力布(abemaciclib)、阿昔迪布(alvocidib) (HMR-1275、夫拉平度 (flavopiridol))、AT-7519、FLX-925、LEE001、帕泊昔布(palbociclib)、利伯西利(ribociclib)、瑞戈替布、西林奈索(selinexor)、UCN-01及TG-02

【0304】在一個實施例中，式(I)化合物可與盤狀結構域受體(DDR)抑制劑組合用於治療癌症。DDR抑制劑包括DDR1及/或DDR2之抑制劑。DDR抑制劑之實例包括(但不限於) WO 2014/047624 (Gilead Sciences)、US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical)、US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals)、WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical)及WO 2013/034933 (Imperial Innovations)中所揭示之彼等DDR抑制劑。

【0305】在一個實施例中，式(I)化合物可與組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑組合，諸如美國專利8,575,353及其等效物中所揭示之彼等HDAC抑制劑。HDAC抑制劑之額外實例包括(但不限於)阿貝司他(abexinostat)、ACY-241、AR-42、BEBT-908、貝林諾他(belinostat)、CKD-581、CS-055 (HBI-8000)、CUDC-907、恩替諾特(entinostat)、吉韋諾他(givinostat)、莫塞諾他(mocetinostat)、帕比諾他(panobinostat)、普拉諾他(pracinostat)、奎西諾他(quisinostat) (JNJ-26481585)、雷米諾他(resminostat)、瑞科諾他(ricolinostat)、SHP-141、丙戊酸(valproic acid) (VAL-001)、伏立諾他(vorinostat)。

【0306】 在一個實施例中，式(I)化合物適用於與相應癌症治療中之標準照護組合治療癌症。熟習此項技術者知道在特定癌症療法領域中或關於既定癌症的截至既定日期之標準照護。

【0307】 本申請案之某些實施例包括或使用一或多種額外治療劑。一或多種額外治療劑可為適用於治療癌症、炎症、自體免疫疾病及/或相關病狀之藥劑。一或多種額外治療劑可為化學治療劑、抗血管生成劑、抗纖維化劑、抗炎劑、免疫調節劑、免疫治療劑、治療性抗體、放射性治療劑、抗腫瘤劑、抗癌劑、抗增殖劑或其任何組合。在一些實施例中，本文所描述之化合物可與以下一起使用或組合：化學治療劑、抗血管生成劑、抗纖維化劑、抗炎劑、免疫調節劑、免疫治療劑、治療性抗體、放射性治療劑、抗贅生劑或抗癌劑、抗增殖劑或其任何組合。

【0308】 在一個實施例中，視情況與本文所描述之額外抗癌劑組合的式(I)化合物可與以下一起使用或組合：抗腫瘤劑或抗癌劑、抗纖維化劑、抗抗炎劑或免疫調節劑。

【0309】 在一個實施例中，提供套組，其包含醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(I)化合物或醫藥學上可接受之鹽，或式(I)化合物及至少一種額外抗癌劑或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之載劑。在一個實施例中，套組包含用於在治療癌症或發炎性病狀中使用之說明書。在一個實施例中，套組中之說明書係針對醫藥組合物用於治療癌症之用途，該癌症選自胰臟癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前列腺癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、胃癌、食道癌、頭頸癌、黑素瘤、神經內分泌癌、CNS癌、腦癌、骨癌、軟組織肉瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌及結腸癌。

【0310】本申請案亦提供用於治療正經歷一或多種標準療法之個體的方法，該等標準療法諸如化學療法、放射線療法、免疫療法、手術或其組合，該方法包含向該個體投與或共投與式(I)化合物。因此，一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在投與化學療法、放射線療法、免疫療法、手術或其組合之前、期間或之後進行投與。

【0311】在一個實施例中，個體可為(i)基本上難以用至少一種化學療法治療來治療或(ii)在化學療法治療之後復發或滿足(i)及(ii)兩者之人類。在一些實施例中，個體難以用至少兩種、至少三種或至少四種化學療法治療(包括標準或實驗化學療法)來治療。

【0312】在一個實施例中，個體難以用選自以下之至少一種、至少兩種、至少三種或至少四種化學療法治療(包括標準或實驗化學療法)來治療：氟達拉濱(fludarabine)、利妥昔單抗(rituximab)、歐比托珠單抗(obinutuzumab)、烷基化劑、阿侖單抗(alemtuzumab)及其他化學療法治療，諸如CHOP (環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼、潑尼松)；R-CHOP (利妥昔單抗-CHOP)；高CVAD (高分割環磷醯胺、長春新鹼、小紅莓、地塞米松、甲胺喋呤、阿糖胞苷(cytarabine))；R-高CVAD (利妥昔單抗-高CVAD)；FCM (氟達拉濱、環磷醯胺、米托蒽醌(mitoxantrone))；R-FCM (利妥昔單抗、氟達拉濱、環磷醯胺、米托蒽醌)；硼替佐米(bortezomib)及利妥昔單抗；替西羅莫司(temsirolimus)及利妥昔單抗；替西羅莫司及Velcade®；碘-131托西莫單抗(tositumomab) (Bexxar®)及CHOP；CVP (環磷醯胺、長春新鹼、潑尼松)；R-CVP (利妥昔單抗-CVP)；ICE (異環磷醯胺、卡鉑、依託泊苷)；R-ICE (利妥昔單抗-ICE)；FCR (氟達拉濱、環磷醯胺、利妥昔單抗)；FR (氟達拉濱、利妥昔單

抗)；以及D.T. PACE (地塞米松、沙立度胺(thalidomide)、順鉑、Adriamycin®、環磷醯胺、依託泊苷)。

【0313】 化學療法治療之其他實例(包括標準或實驗化學療法)描述於下文。另外，某些淋巴瘤之治療綜述於Cheson, B.D., Leonard, J.P., 「Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma」 *The New England Journal of Medicine* 2008, 359(6), 第613-626頁；及Wierda, W.G., 「Current and Investigational Therapies for Patients with CLL」 *Hematology* 2006, 第285-294頁中。美國淋巴瘤發生模式剖析於Morton, L.M.等人 「Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001」 *Blood* 2006, 107(1), 第265-276頁中。

【0314】 免疫治療劑之實例包括(但不限於)利妥昔單抗(諸如美羅華(Rituxan))、阿侖單抗(諸如坎帕斯(Campath)、麻布坎帕斯(MabCampath))、抗CD19抗體、抗CD20抗體、抗MN-14抗體、抗TRAIL、抗TRAIL DR4及DR5抗體、抗CD74抗體、阿泊珠單抗(apolizumab)、貝伐單抗(bevacizumab)、CHIR-12.12、依帕珠單抗(epratuzumab) (hLL2抗CD22人類化抗體)、加利昔單抗(galiximab)、ha20、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、魯昔單抗(lumiliximab)、米拉珠單抗(milatuzumab)、奧伐木單抗(ofatumumab)、PRO131921、SGN-40、WT-1模擬肽疫苗、WT1 126-134肽疫苗、托西莫單抗、自體性人類腫瘤源性HSPPC-96及維托珠單抗(veltuzumab)。額外免疫治療劑包括基於個別患者腫瘤之基因組成使用癌症疫苗，諸如淋巴瘤疫苗實例為GTOP-99 (MyVax®)。

【0315】 用於治療淋巴瘤或白血病之化學治療劑的實例包括阿地介

白素(aldesleukin)、阿昔迪布(alvocidib)、抗新普拉通AS2-1、抗新普拉通A10、抗胸腺細胞球蛋白、胺磷汀三水合物、胺基喜樹鹼、三氧化二砷、β阿立辛、Bcl-2家族蛋白質抑制劑、ABT-263、BMS-345541、硼替佐米(Velcade®)、苔蘚蟲素1、白消安、卡鉑、坎帕斯-1H、CC-5103、卡莫司汀(carmustine)、乙酸卡泊芬淨(caspofungin acetate)、氯法拉濱、順鉑、克拉屈濱(Cladribine) (Leustarin)、苯丁酸氮芥(Leukeran)、薑黃素、環孢黴素、環磷醯胺(科洛仙(Cyloxan)、癌得星(Endoxan)、癌得仙(Endoxana)、科洛斯汀(Cyclostin))、阿糖胞苷、地尼介白素迪夫托斯(denileukin diftitox)、地塞米松、DT PACE、多烯紫杉醇、海兔毒素10、小紅莓(Adriamycin®、Adriblastine)、鹽酸小紅莓、恩紮妥林(enzastaurin)、阿法依泊汀(epoetin alfa)、依託泊苷、依維莫司(RAD001)、非瑞替尼(fenretinide)、非格司亭(filgrastim)、美法侖、美司鈉(mesna)、夫拉平度、氟達拉濱(Fludara)、格爾德黴素(17-AAG)、異環磷醯胺、鹽酸伊立替康(irinotecan hydrochloride)、伊沙匹隆(ixabepilone)、來那度胺(Lenalidomide) (Revlimid®、CC-5013)、淋巴激素活化之殺手細胞、美法侖、甲胺喋呤、鹽酸米托蒽醌、莫特沙芬釓、黴酚酸嗎啉乙酯、奈拉濱(nelarabine)、奧利默森(oblimersen) (Genasense)、奧布托克(Obatoclax) (GX15-070)、奧利默森(oblimersen)、乙酸奧曲肽(octreotide acetate)、ω-3脂肪酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、PD0332991、聚乙二醇化脂質體鹽酸小紅莓、派非格司亭(pegfilgrastim)、噴司他汀(Pentstatin) (Nipent)、哌立福新(perifosine)、潑尼松龍、潑尼松、R-羅斯維汀(R-roscovitine) (Selicilib、CYC202)、重組干擾素α、重組介白素-12、重組介白素-11、重組flt3配位體、重組人

類血小板生成素、利妥昔單抗、沙格司亭(sargramostim)、檸檬酸西地那非(sildenafil citrate)、辛伐他汀(simvastatin)、西羅莫司(sirolimus)、苯乙烯基碸、他克莫司、坦螺旋黴素、替西羅莫司(CCl-779)、沙立度胺、治療性同種異體淋巴球、噻替派(thiotepa)、替吡法尼(tipifarnib)、Velcade® (硼替佐米或PS-341)、長春新鹼(Oncovin)、硫酸長春新鹼、酒石酸長春瑞濱(vinorelbine ditartrate)、伏立諾他(SAHA)、伏立諾他、及FR (氟達拉濱、利妥昔單抗)、CHOP (環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼、潑尼松)、CVP (環磷醯胺、長春新鹼及潑尼松)、FCM (氟達拉濱、環磷醯胺、米托蒽醌)、FCR (氟達拉濱、環磷醯胺、利妥昔單抗)、高CVAD (高分割環磷醯胺、長春新鹼、小紅莓、地塞米松、甲胺喋呤、阿糖胞苷)、ICE (異環磷醯胺、卡鉑及依託泊苷)、MCP (米托蒽醌、苯丁酸氮芥及潑尼松龍)、R-CHOP (利妥昔單抗加CHOP)、R-CVP (利妥昔單抗加CVP)、R-FCM (利妥昔單抗加FCM)、R-ICE (利妥昔單抗-ICE)及R MCP (利妥昔單抗-MCP)。

【0316】 在一些實施例中，癌症為黑素瘤。適合與本文所描述之化合物組合使用的藥劑包括(但不限於)達卡巴嗪(dacarbazine) (DTIC)，視情況與諸如卡莫司汀(BCNU)及順鉑之其他化學療法藥物一起；「達特茅斯方案(Dartmouth regimen)」，其由DTIC、BCNU、順鉑及他莫昔芬(tamoxifen)組成；順鉑、長春鹼及DTIC、替莫唑胺或YERVOY™之組合。本文所揭示之化合物亦可與黑素瘤治療中之免疫療法藥物組合，該等藥物包括細胞介素，諸如干擾素α、介白素2及腫瘤壞死因子(TNF)。

【0317】 本文所描述之化合物亦可與黑素瘤治療中之疫苗療法組合。抗黑素瘤疫苗在一些方面類似於用於預防由病毒造成之疾病(諸如脊

髓灰質炎、麻疹及腮腺炎)的抗病毒疫苗。可向患者中注射削弱的黑素瘤細胞或黑素瘤細胞之部分(稱為抗原)以刺激身體免疫系統來破壞黑素瘤細胞。

【0318】 受限於臂部或腿部之黑素瘤亦可使用例如高溫隔離肢體灌注技術用包括一或多種本文所描述之化合物之藥劑的組合來治療。此治療方案使所涉及肢體之循環與身體其餘部分暫時隔離，且向供給該肢體之動脈中注射高劑量之化學療法，因此在不使內臟暴露於此等劑量中(否則其可能引起嚴重副作用)的情況下向腫瘤區域提供高劑量。通常使流體升溫至102°F至104°F。美法侖為最常用於此化學療法程序中之藥物。此可與稱為腫瘤壞死因子(TNF)之另一種藥劑一起且視情況與式(I)化合物組合給予。

【0319】 治療性治療可補充有具有幹細胞移植或治療之任何前述療法或與其組合。經修改之方法的一個實例為放射免疫療法，其中單株抗體與放射性同位素粒子，諸如銦In 111、釔Y 90、碘I-131組合。組合療法之實例包括(但不限於)碘-131托西莫單抗(Bexxar®)、釔-90替伊莫單抗(Zevalin®)、Bexxar®與CHOP。

【0320】 適用於與用式(I)化合物進行之治療組合的其他治療性程序包括周邊血液幹細胞移植、自體造血幹細胞移植、自體骨髓移植、抗體療法、生物療法、酶抑制劑療法、全身照射、幹細胞輸注、幹細胞支持下之骨髓消融、經活體外處理之周邊血液幹細胞移植、臍帶血移植、免疫酶法技術、藥理學研究、低LET鈷-60 γ射線療法、博萊黴素(bleomycin)、習知手術、放射療法及非清髓性同種異體造血幹細胞移植。

【0321】 在一些實施例中，本申請案提供醫藥組合物，其包含式(I)

化合物與MMP9結合蛋白及/或一或多種額外治療劑組合、及醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑或賦形劑。在一個實施例中，醫藥組合物包含MMP9結合蛋白、一或多種額外治療劑、及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含式(I)化合物及抗MMP9抗體AB0045。

【0322】 在一個實施例中，醫藥組合物包含式(I)化合物、抗MMP9抗體AB0045、至少一種本身為免疫調節劑之額外治療劑、及醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑或賦形劑。在某些其他實施例中醫藥組合物包含抗MMP9抗體AB0045、至少一種本身為抗炎劑之額外治療劑、及醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑或賦形劑。在某些其他實施例中，醫藥組合物包含式(I)化合物、抗MMP9抗體AB0045、至少一種本身為抗贅生劑或抗癌劑之額外治療劑、及醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑或賦形劑。在一個實施例中，適用於與式(I)化合物一起進行之組合治療的MMP9化合物包括(但不限於)馬立馬司他(marimastat) (BB-2516)、西馬司他(cipemastat) (Ro 32-3555)及WO 2012/027721 (Gilead Biologics)中所描述之彼等化合物。

【0323】 在一個實施例中，一或多種額外治療劑為免疫調節劑，例如免疫刺激劑或免疫遏制劑。在某些其他實施例中免疫調節劑為能夠改變免疫檢查點之功能的藥劑，該等免疫檢查點包括CTLA-4、LAG-3、B7-H3、B7-H4、Tim3、BTLA、KIR、A2aR、CD200及/或PD-1路徑。在其他實施例中，免疫調節劑為免疫檢查點調節劑。例示性免疫檢查點調節劑包括抗CTLA-4抗體(例如伊匹單抗)、抗LAG-3抗體、抗B7-H3抗體、抗B7-H4抗體、抗Tim3抗體、抗BTLA抗體、抗KIR抗體、抗A2aR抗體、抗CD200抗體、抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體、抗CD28抗體、抗CD80或抗

CD86抗體、抗B7RP1抗體、抗B7-H3抗體、抗HVEM抗體、抗CD137或抗CD137L抗體、抗OX40或抗OX40L抗體、抗CD40或抗CD40L抗體、抗GAL9抗體、抗IL-10抗體及A2aR藥。對於某些此類免疫路徑基因產物，涵蓋使用此類基因產物之拮抗劑或促效劑，亦涵蓋使用此類基因產物之小分子調節劑。在一個實施例中，免疫調節劑為抗PD-1或抗PD-L1抗體。在一些實施例中，免疫調節劑包括能夠改變介體在細胞介素介導之信號傳導路徑中之功能的彼等藥劑。

【0324】 在一些實施例中，一或多種額外療法或抗癌劑為癌症基因療法或細胞療法。癌症基因療法及細胞治療包括將正常基因插入至癌細胞中以替代突變或改變之基因；基因修飾以使突變基因靜默；用以直接殺滅癌細胞之基因方法；包括輸注經設計以替代大部分患者自身免疫系統以增強對癌細胞之免疫反應或使患者自身免疫系統(T細胞或自然殺手細胞)活化以殺滅癌細胞或尋找且殺滅癌細胞的免疫細胞；改變細胞活性以進一步改變對癌症之內源性免疫反應性之基因方法。非限制實例為Algenpantucel-L (2種胰臟細胞株)、Sipuleucel-T、基因p53之SGT-53脂質體奈米級遞送(scL)；T細胞療法，諸如CD19 CAR-T tisagenlecleucel-T (CTL019) WO2012079000、WO2017049166、西卡思羅(axicabtagene ciloleucel) (KTE-C19) US7741465、US6319494、JCAR-015 US7446190、JCAR-014、JCAR-020、JCAR-024、JCAR-023、JTCR-016、JCAR-018 WO2016090190、JCAR-017、(WO2016196388、WO2016033570、WO2015157386)、BPX-501 US9089520、WO2016100236、AU-105、UCART-22、ACTR-087、P-BCMA-101；活化同種異體自然殺手細胞CNDO-109-AANK、FATE-NK100、LFU-835造

血幹細胞。

【0325】 在一個實施例中，一或多種額外治療劑為免疫檢查點抑制劑。腫瘤藉由利用稱為T細胞耗竭之機制來破壞免疫系統，該T細胞耗竭由在抗原中之慢性暴露造成且其特徵在於抑制受體上調。此等抑制受體充當免疫檢查點以便防止不受控制之免疫反應。

【0326】 PD-1及共抑制性受體，諸如細胞毒性T淋巴球抗原4(CTLA-4)、B及T淋巴球衰減因子(BTLA；CD272)、T細胞免疫球蛋白及黏蛋白結構域-3 (Tim-3)、淋巴球活化基因-3 (Lag-3；CD223)及其他常常稱為檢查點調控子。其充當分子決定子以基於細胞外資訊影響細胞週期進程及其他細胞內信號傳導過程是否應進行。

【0327】 除經由T細胞受體(TCR)之特異性抗原識別以外，T細胞活化亦經由在由共刺激受體提供之正信號與負信號之平衡來加以調節。此等表面蛋白質通常為TNF受體或B7超家族之成員。針對活化性共刺激分子之促效抗體及針對陰性共刺激分子之阻斷抗體可增強T細胞刺激以促進腫瘤破壞。

【0328】 55-kD1型跨膜蛋白計劃性細胞死亡蛋白質1 (PD-1或CD279)為T細胞共刺激受體之CD28家族的成員，該家族包括免疫球蛋白超家族成員CD28、CTLA-4、誘導型共刺激子(ICOS)及BTLA。PD-1在活化T細胞及B細胞上高度表現。亦可在記憶T細胞子組上以可變表現量偵測到PD-1表現。已鑑別對PD-1具有特異性之兩種配位體：計劃性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1或CD274)及PD-L2 (亦稱為B7-DC或CD273)。已展示PD-L1及PD-L2在與小鼠及人類系統中之PD-1結合後下調T細胞活化(Okazaki等人, *Int. Immunol.*, 2007; 19: 813-824)。在抗原呈

遞細胞(APC)及樹突狀細胞(DC)上表現的PD-1與其配位體PD-L1及PD-L2之相互作用傳輸負調節性刺激以下調活化T細胞免疫反應。阻斷PD-1遏制此負信號且放大T細胞反應。許多研究指示，癌症微環境操縱PD-L1/PD-1信號傳導路徑，且誘導PD-L1表現與抑制針對癌症之免疫反應相關聯，因此准許癌症進展及癌轉移。由於若干原因，PD-L1/PD-1信號傳導路徑為癌症免疫逃避之主要機制。此路徑參與周邊中所見活化T效應細胞之免疫反應的負調節。PD-L1在癌症微環境中上調，而PD-1亦在活化腫瘤浸潤性T細胞上上調，因此可能增強惡性抑制循環。此路徑亦複雜地參與經由雙向信號傳導之先天性及適應性免疫調節。此等因素使PD-1/PD-L1複合物成為中心點，癌症可經由該複合物操控免疫反應且促進其自身進展。

【0329】 待在臨床試驗中測試之第一免疫檢查點抑制劑為伊匹單抗(Yervoy，Bristol-Myers Squibb)，其為CTLA-4 mAb。CTLA-4屬於受體之免疫球蛋白超家族，其亦包括PD-1、BTLA、TIM-3及T細胞活化之V域免疫球蛋白遏制因子(VISTA)。抗CTLA-4 mAb為強大檢查點抑制劑，其自原初細胞及經歷抗原處理之細胞兩者移除「破壞」。

【0330】 療法增強CD8+ T細胞之抗腫瘤功能，增加CD8+ T細胞與Foxp3+ T調節細胞之比率，且抑制T調節細胞之遏制功能。TIM-3已鑑別為由耗竭之CD8+ T細胞表現的另一種重要抑制性受體。在癌症之小鼠模型中，已展示功能最異常之腫瘤浸潤性CD8+ T細胞實際上共表現PD-1及LAG-3。LAG-3為另一種最近鑑別的用以限制效應T細胞功能且強化T調節細胞遏制活性之抑制性受體。最近已揭露，PD-1及LAG-3由小鼠中之腫瘤浸潤性T細胞充分共表現，且經組合之PD-1及LAG-3阻斷在癌症之小鼠模型中引起強效協同性抗腫瘤免疫反應。

【0331】 因此，在一個實施例中，本發明提供與一或多種額外免疫檢查點抑制劑組合使用本文所揭示之式(I)免疫檢查點抑制劑。在一個實施例中，本發明提供與一或多種額外免疫檢查點抑制劑及抗MMP9抗體或其抗原結合片段組合使用本文所揭示之式(I)免疫檢查點抑制劑以治療或預防癌症。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑可為抗PD-1及/或抗PD-L1抗體或抗PD-1/PD-L1相互作用抑制劑。在一些實施例中，抗PD-L1抗體可為B7-H1抗體、BMS 936559抗體、MPDL3280A (阿特珠單抗)抗體、MEDI-4736抗體、MSB0010718C抗體或其組合。根據另一個實施例，抗PD-1抗體可為納武單抗抗體、派立珠單抗抗體、皮立珠單抗(pidilizumab)抗體或其組合。

【0332】 另外，PD-1亦可由AMP-224靶向，該AMP-224為PD-L2-IgG重組融合蛋白。免疫反應中抑制性路徑之額外拮抗劑包括IMP321，其為可溶性LAG-3 Ig融合蛋白及MHC II類促效劑，用於增加針對腫瘤之免疫反應。利瑞路單抗(lirilumab)為針對KIR受體之拮抗劑，且BMS 986016為LAG3之拮抗劑。TIM-3-半乳糖凝集素-9路徑為另一種抑制性檢查點路徑，且亦為有前景的檢查點抑制目標。RX518靶向且活化糖皮質激素誘導之腫瘤壞死因子受體(GITR)，該受體為在多種類型之免疫細胞之表面上表現的TNF受體超家族之成員，該等免疫細胞包括調節性T細胞、效應T細胞、B細胞、自然殺手(NK)，及活化樹突狀細胞。因此，在一個實施例中，式(I)化合物可與IMP321、利瑞路單抗及/或BMS 986016組合使用。

【0333】 可用於本文所描述之組合物及方法中的抗PD-1抗體包括(但不限於)：全人類lgG4 抗PD-1單株抗體納武單抗/MDX-1106/BMS-

936558/ONO1152；人類化lgG1單株抗體皮立珠單抗(MDV9300/CT-011)；人類化單株IgG4抗體派立珠單抗(MK-3475/派立珠單抗/拉立珠單抗(lambrolizumab))；德瓦魯單抗(durvalumab) (MEDI-4736)及阿特珠單抗。可用於本文所描述之組合物及方法中的抗PD-L1抗體包括(但不限於)：艾維路單抗(avelumab)；全人類IgG4抗體BMS-936559；人類單株抗體阿特珠單抗(MPDL3280A/RG-7446)；MEDI4736；MSB0010718C及MDX1105-01。

【0334】在一個實施例中，式(I)化合物與抗PD-1抗體納武單抗、派立珠單抗及/或皮立珠單抗組合向有需要之患者進行投與。在一個實施例中，適用於與式(I)化合物一起進行之組合治療的抗PD-L1抗體為BMS-936559、阿特珠單抗或艾維路單抗。在一個實施例中，免疫調節劑抑制免疫檢查點路徑。在另一個實施例中，免疫檢查點路徑係選自CTLA-4、LAG-3、B7-H3、B7-H4、Tim3、BTLA、KIR、A2aR、CD200及PD-1。可與式(I)化合物組合用於本文所描述之組合物及方法中的額外抗體包括美國專利第8,008,449號及第7,943,743號中分別揭示之抗PD-1及抗PD-L1抗體。

【0335】在一個實施例中，一或多種額外治療劑為抗炎劑。在某些其他實施例中，抗炎劑為腫瘤壞死因子α (TNF-α)抑制劑。如本文所使用，術語「TNF α」、「TNF-α」及「TNFα」可互換。TNF-α為主要由巨噬細胞且亦由多種其他細胞類型分泌之促炎性細胞介素，該等其他細胞類型包括淋巴細胞、肥大細胞、內皮細胞、心肌細胞、脂肪組織、纖維母細胞及神經元組織。TNF-α亦稱為血清中之內毒素誘導因子、惡病質素及分化誘導性因子。腫瘤壞死因子(TNF)家族包括TNF α、TNF β、CD40配位

體(CD40L)、Fas配位體(FasL)、TNF相關細胞凋亡誘導性配位體(TRAIL)及LIGHT (與淋巴毒素同源，展現誘導型表現，且與HSV糖蛋白D競爭HVEM，該HVEM為由T淋巴球表現之受體)，參與系統炎症、腫瘤溶解、細胞凋亡及急性期反應起始以及其他生理學過程的一些最重要細胞介素。

【0336】 當與本文所揭示之化合物組合使用時，上文治療劑可以例如在所參考手冊(例如醫師桌面參考(Physicians Desk Reference))中所指示之彼等量或以合格照護者(亦即一般熟習此項技術者)已知之量使用。在本發明之方法中，此類其他治療劑可在投與式(I)化合物之前、與其同時或在其之後進行投與。某些其他治療劑可在能夠如此組合時組合為單個調配物或套組。舉例而言，錠劑、膠囊或液體調配物可與其他錠劑、膠囊或液體調配物組合為一種固定或組合劑量調配物或方案。其他組合可分開地、同期或以其他方式進行給予。

【0337】 在一個實施例中，說明書係針對使用醫藥組合物用於治療癌症，包括例如白血病或淋巴瘤。在具體實施例中，癌症為急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤(MM)、惰性非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)、難治性iNHL、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)、T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤及彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。在一個實施例中，癌症為T細胞急性淋巴母細胞性白血病(T-ALL)或B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)。非霍奇金淋巴瘤涵蓋惰性B細胞疾病，其包括例如濾泡性淋巴瘤、淋巴漿細胞性淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症及邊緣

區淋巴瘤；以及侵襲性淋巴瘤，其包括例如伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)及套細胞淋巴瘤(MCL)。在一個實施例中，癌症為惰性非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)

【0338】 在一種特定變化中，說明書係針對使用醫藥組合物用於治療自體免疫疾病。自體免疫疾病之具體實施例包括哮喘、類風濕性關節炎、多發性硬化症及狼瘡。

【0339】

用於HBV之組合療法

在某些實施例中提供一種用於在具有感染或具有感染之風險的人類中治療或預防HBV感染之方法，其包含向該人類投與治療有效量的本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與治療有效量的一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一或兩種、一至三種或一至四種)額外治療劑組合。在一個實施例中，提供一種用於在具有感染或具有感染之風險的人類中治療HBV感染之方法，其包含向該人類投與治療有效量的本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與治療有效量的一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一或兩種、一至三種或一至四種)額外治療劑組合。

【0340】 在某些實施例中，本發明提供一種用於治療HBV感染之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量的本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與治療有效量的一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一或兩種、一至三種或一至四種)適合於治療HBV感染之額外治療劑組合。

【0341】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接

受之鹽與一種、兩種、三種、四種或超過四種額外治療劑組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與兩種額外治療劑組合。在其他實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與三種額外治療劑組合。在其他實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與四種額外治療劑組合。一種、兩種、三種、四種或超過四種額外治療劑可為選自相同類別之治療劑的不同治療劑，及/或其可選自不同類別之治療劑。

【0342】

HBV組合療法之投藥

在某些實施例中，當本文所揭示之化合物與一或多種如上文所描述之額外治療劑組合時，組合物之組分以同時或依序方案投與。當依序投與時，該組合可以兩次或超過兩次投藥形式投與。

【0343】 共投與本文所揭示之化合物與一或多種額外治療劑一般係指同時或依序投與本文所揭示之化合物及一或多種額外治療劑，以使得在患者體內存在治療有效量之各藥劑。

【0344】 共投藥包括在投與單位劑量之一或多種額外治療劑之前或之後投與單位劑量的本文所揭示之化合物。本文所揭示之化合物可在投與一或多種額外治療劑的數秒、數分鐘或數小時內進行投與。舉例而言，在一些實施例中，首先投與單位劑量的本文所揭示之化合物，後接在數秒或數分鐘內投與單位劑量之一或多種額外治療劑。或者，在其他實施例中，首先投與單位劑量之一或多種額外治療劑，後接在數秒或數分鐘內投與單位劑量本文所揭示之化合物。在一些實施例中，首先投與單位劑量的本文所揭示之化合物，後接在數小時(例如1-12小時)之時段之後投與單位劑量

之一或多種額外治療劑。在其他實施例中，首先投與單位劑量之一或多種額外治療劑，後接在數小時(例如1-12小時)之時段之後投與單位劑量的本文所揭示之化合物。

【0345】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物與一或多種額外治療劑以單一劑型組合用於向患者同時投與，例如以用於經口投與之固體劑型投與。

【0346】 在某些實施例中，式(I)化合物調配為錠劑，其可視情況含有一或多種適用於治療HBV之其他化合物。在某些實施例中，錠劑可含有另一種用於治療HBV之活性成分。

【0347】 在某些實施例中，此類錠劑適用於每天一次給藥。

【0348】 本文所描述之化合物可與以下中之一或多者一起使用或組合：化學治療劑、免疫調節劑、免疫治療劑、治療性抗體、治療性疫苗、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白質(諸如DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物)、抗體-藥物結合物(ADC)、基因修飾劑或基因編輯劑(諸如CRISPR Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸內切酶、合成核酸酶、TALEN)、細胞療法(諸如CAR-T (嵌合抗原受體T細胞)及TCR-T (工程改造T細胞受體)藥劑)或其任何組合。

【0349】 在上文實施例中，額外治療劑可為抗HBV藥劑。舉例而言，額外治療劑可選自由以下組成之群：HBV組合藥物、用於治療HBV之其他藥物、3-雙加氧酶(IDO)抑制劑、靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸、脂蛋白元A1調節劑、精胺酸酶抑制劑、B及T淋巴球衰減因子抑制劑、布魯東氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase；BTK)抑制劑、CCR2趨化激素拮抗劑、CD137抑制劑、CD160抑制劑、CD305抑制劑、CD4促

效劑及調節劑、靶向HBcAg之化合物、靶向B型肝炎核心抗原(HBcAg)之化合物、共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑、親環蛋白抑制劑、細胞介素、細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (ipi4)抑制劑、DNA聚合酶抑制劑、核酸內切酶調節劑、表觀遺傳修飾劑、法尼醇X受體促效劑、基因修飾劑或編輯劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV抗體、HBV DNA聚合酶抑制劑、HBV複製抑制劑、HBV RNA酶抑制劑、HBV疫苗、HBV病毒進入抑制劑、HBx抑制劑、B型肝炎大包膜蛋白調節劑、B型肝炎大包膜蛋白刺激劑、B型肝炎結構蛋白調節劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌或組裝抑制劑、B型肝炎病毒E抗原抑制劑、B型肝炎病毒複製抑制劑、肝炎病毒結構蛋白抑制劑、HIV-1逆轉錄酶抑制劑、玻尿酸酶抑制劑、IAPs抑制劑、IL-2促效劑、IL-7促效劑、免疫球蛋白促效劑、免疫球蛋白G調節劑、免疫調節劑、吲哚胺-2、核糖核苷酸還原酶抑制劑、干擾素促效劑、干擾素α1配位體、干擾素α2配位體、干擾素α5配位體調節劑、干擾素α配位體、干擾素α配位體調節劑、干擾素α受體配位體、干擾素β配位體、干擾素配位體、干擾素受體調節劑、介白素-2配位體、ipi4抑制劑、離胺酸脫甲基酶抑制劑、組蛋白脫甲基酶抑制劑、KDM5抑制劑、KDM1抑制劑、殺手細胞凝集素樣受體亞家族G成員1抑制劑、淋巴球活化基因3抑制劑、淋巴毒素β受體活化劑、微RNA (miRNA)基因治療劑、Axl調節劑、B7-H3調節劑、B7-H4調節劑、CD160調節劑、CD161調節劑、CD27調節劑、CD47調節劑、CD70調節劑、GITR調節劑、HEVEM調節劑、ICOS調節劑、Mer調節劑、NKG2A調節劑、NKG2D調節劑、OX40調節劑、SIRPα調節劑、TIGIT調節劑、Tim-4調節劑、Tyro調節劑、牛磺膽酸鈉共輸送多肽

(NTCP)抑制劑、自然殺手細胞受體2B4抑制劑、NOD2基因刺激劑、核蛋白抑制劑、核蛋白調節劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、PEG-干擾素λ、肽基脯胺醯異構酶抑制劑、磷脂醯肌醇-3激酶(PI3K)抑制劑、重組清除劑受體A (SRA)蛋白質、重組胸腺素α-1、視黃酸誘導型基因1刺激劑、逆轉錄酶抑制劑、核糖核酸酶抑制劑、RNA DNA聚合酶抑制劑、短干擾RNA (siRNA)、短合成髮夾RNA(sshRNA)、SLC10A1基因抑制劑、SMAC模擬物、Src酪胺酸激酶抑制劑、干擾素基因刺激劑(STING)促效劑、NOD1刺激劑、T細胞表面糖蛋白CD28抑制劑、T細胞表面糖蛋白CD8調節劑、胸腺素促效劑、胸腺素α1配位體、Tim-3抑制劑、TLR-3促效劑、TLR-7促效劑、TLR-9促效劑、TLR9基因刺激劑、類鐸受體(TLR)調節劑、病毒核糖核苷酸還原酶抑制劑、鋅指核酸酶或合成核酸酶(TALEN)及其組合。

【0350】 在某些實施例中，式(I)化合物調配為錠劑，其可視情況含有一或多種適用於治療HBV之其他化合物。在某些實施例中，錠劑可含有另一種用於治療HBV之活性成分，諸如3-雙加氧酶(IDO)抑制劑、脂蛋白元A1調節劑、精胺酸酶抑制劑、B及T淋巴球衰減因子抑制劑、布魯東氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑、CCR2趨化激素拮抗劑、CD137抑制劑、CD160抑制劑、CD305抑制劑、CD4促效劑及調節劑、靶向HBcAg之化合物、靶向B型肝炎核心抗原(HBcAg)之化合物、核心蛋白變構調節劑、共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑、親環蛋白抑制劑、細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (ipi4)抑制劑、DNA聚合酶抑制劑、核酸內切酶調節劑、表觀遺傳修飾劑、法尼醇X受體促效劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV DNA聚合酶抑制劑、HBV複製抑制劑、HBV RNA酶抑制劑、HBV病毒進入抑制劑、HBx抑制劑、B型肝炎大包膜蛋白調節劑、B

型肝炎大包膜蛋白刺激劑、B型肝炎結構蛋白調節劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌或組裝抑制劑、B型肝炎病毒E抗原抑制劑、B型肝炎病毒複製抑制劑、肝炎病毒結構蛋白抑制劑、HIV-1逆轉錄酶抑制劑、玻尿酸酶抑制劑、IAPs抑制劑、IL-2促效劑、IL-7促效劑、免疫調節劑、吲哚胺-2、核糖核苷酸還原酶抑制劑、介白素-2配位體、ipi4抑制劑、離胺酸脫甲基酶抑制劑、組蛋白脫甲基酶抑制劑、KDM5抑制劑、KDM1抑制劑、殺手細胞凝集素樣受體亞家族G成員1抑制劑、淋巴球活化基因3抑制劑、淋巴毒素β受體活化劑、Axl調節劑、B7-H3調節劑、B7-H4調節劑、CD160調節劑、CD161調節劑、CD27調節劑、CD47調節劑、CD70調節劑、GITR調節劑、HEVEM調節劑、ICOS調節劑、Mer調節劑、NKG2A調節劑、NKG2D調節劑、OX40調節劑、SIRPα調節劑、TIGIT調節劑、Tim-4調節劑、Tyro調節劑、牛磺膽酸鈉共輸送多肽(NTCP)抑制劑、自然殺手細胞受體2B4抑制劑、NOD2基因刺激劑、核蛋白抑制劑、核蛋白調節劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、肽基脯胺醯異構酶抑制劑、磷脂醯肌醇-3激酶(PI3K)抑制劑、視黃酸誘導型基因1刺激劑、逆轉錄酶抑制劑、核糖核酸酶抑制劑、RNA DNA聚合酶抑制劑、SLC10A1基因抑制劑、SMAC模擬物、Src酪胺酸激酶抑制劑、干擾素基因刺激劑(STING)促效劑、NOD1刺激劑、T細胞表面糖蛋白CD28抑制劑、T細胞表面糖蛋白CD8調節劑、胸腺素促效劑、胸腺素α1配位體、Tim-3抑制劑、TLR-3促效劑、TLR-7促效劑、TLR-9促效劑、TLR9基因刺激劑、類鐸受體(TLR)調節劑、病毒核糖核苷酸還原酶抑制劑及其組合。

【0351】 在某些實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽

與一種、兩種、三種、四種或超過四種選自以下之額外治療劑組合：HBV組合藥物、HBV疫苗、HBV DNA聚合酶抑制劑、免疫調節劑、類鐸受體(TLR)調節劑、干擾素α受體配體、玻尿酸酶抑制劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑、細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (ipi4)抑制劑、親環蛋白抑制劑、HBV病毒進入抑制劑、靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸、短干擾RNA (siRNA)及ddRNAi、核酸內切酶調節劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、HBV E抗原抑制劑、共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑、法尼酯X受體促效劑、HBV抗體、CCR2趨化激素拮抗劑、胸腺素促效劑、細胞介素、核蛋白調節劑、視黃酸誘導型基因1刺激劑、NOD2刺激劑、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、吲哚胺-2,3-雙加氧酶(IDO)路徑抑制劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、重組胸腺素α-1、布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑、KDM抑制劑、HBV複製抑制劑、精胺酸酶抑制劑及其他HBV藥物。

【0352】

HBV組合藥物

用於治療HBV之組合藥物的實例包括TRUVADA® (反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)及安卓西他賓(emtricitabine))；ABX-203、拉米夫定(lamivudine)及PEG-IFN-α；ABX-203阿德福韋(adefovir)及PEG-IFNα；及INO-1800 (INO-9112及RG7944)。

【0353】

其他HBV藥物

用於治療HBV之其他藥物的實例包括α-羥基苯酚酮、氨多索韋

(amdoxovir)、β-羥基胞嘧啶核苷、AL-034、CCC-0975、艾夫他濱(elvucitabine)、依澤替米貝(ezetimibe)、環孢素A、龍膽苦苷(gentiopicrin/gentiopicroside)、JNJ-56136379、硝唑尼特(nitazoxanide)、比林納潘特(birinapant)、NJK14047、NOV-205 (莫里克桑(molixan)，BAM-205)、寡苷酸、米沃替酯(mivotilate)、菲隆(feron)、GST-HG-131、左旋咪唑(levamisole)、卡舒寧(Ka Shu Ning)、阿洛菲隆(alloferon)、WS-007、Y-101 (替芬泰(Ti Fen Tai))、rSIFN-co、PEG-IIFNm、KW-3、BP-Inter-014、齊墩果酸(oleanolic acid)、HepB-nRNA、cTP-5 (rTP-5)、HSK-II-2、HEISCO-106-1、HEISCO-106、赫普巴納(Hepbarna)、IBPB-006IA、和普印芬(Hepuyinfen)、DasKloster 0014-01、ISA-204、將安泰(Jiangantai)(肝西康(Ganxikang))、MIV-210、OB-AI-004、PF-06、胡黃連苷(picroside)、DasKloster-0039、和普蘭太(hepulantai)、IMB-2613、TCM-800B、還原麩胱甘肽、RO-6864018、RG-7834、UB-551及ZH-2N，及US20150210682 (Roche)、US 2016/0122344 (Roche)、WO2015173164、WO2016023877、US2015252057A (Roche)、WO16128335A1 (Roche)、WO16120186A1 (Roche)、US2016237090A (Roche)、WO16107833A1 (Roche)、WO16107832A1 (Roche)、US2016176899A (Roche)、WO16102438A1 (Roche)、WO2016012470A1 (Roche)、US2016220586A (Roche)及US2015031687A (Roche)中所揭示之化合物。

【0354】

HBV疫苗

HBV疫苗包括預防性及治療性疫苗兩者。HBV預防性疫苗之實例包括Vaxelis、Hexaxim、Heplisav、Mosquirix、DTwP-HBV疫苗、Bio-Hep-B、D/T/P/HBV/M (LBVP-0101；LBVW-0101)、DTwP-Hepb-Hib-IPV疫苗、Heberpenta L、DTwP-HepB-Hib、V-419、CVI-HBV-001、Tetrabhay、B型肝炎預防性疫苗(Advax Super D)、Hepatrol-07、GSK-223192A、ENGERIX B®、重組B型肝炎疫苗(肌肉內，Kangtai Biological Products)、重組B型肝炎疫苗(漢遜多形酵母(Hansenual polymorpha yeast)，肌肉內，Hualan Biological Engineering)、重組B型肝炎表面抗原疫苗、Bimmugen、Euforavac、Eutravac、anrix-DTaP-IPV-Hep B、HBAI-20、Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib、Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib、Comvac 4、Twinrix、Euvax-B、Tritanrix HB、Infanrix Hep B、Comvax、DTP-Hib-HBV疫苗、DTP-HBV疫苗、Yi Tai、Heberbiovac HB、Trivac HB、GerVax、DTwP-Hep B-Hib疫苗、Bilive、Hepavax-Gene、SUPERVAX、Comvac5、Shanvac-B、Hebsulin、Recombivax HB、Revac B mcf、Revac B+、Fendrix、DTwP-HepB-Hib、DNA-001、Shan5、Shan6、rhHBsAG疫苗、HBI五價疫苗、LBVD、Infanrix HeXa及DTaP-rHB-Hib疫苗。

【0355】HBV治療性疫苗之實例包括HBsAG-HBIG複合物、ARB-1598、Bio-Hep-B、NASVAC、abi-HB (靜脈內)、ABX-203、Tetrabhay、GX-110E、GS-4774、肽疫苗(ε PA-44)、Hepatrol-07、NASVAC (NASTERAP)、IMP-321、BEVAC、Revac B mcf、Revac B+、MGN-1333、KW-2、CVI-HBV-002、AltraHepB、VGX-6200、FP-02、FP-02.2、TG-1050、NU-500、HBVax、im/TriGrid/抗原疫苗、

Mega-CD40L-有佐劑疫苗、HepB-v、RG7944 (INO-1800)、基於重組VLP之治療性疫苗(HBV感染，VLP Biotech)、AdTG-17909、AdTG-17910、AdTG-18202、ChronVac-B、TG-1050及Lm HBV。

【0356】

HBV DNA聚合酶抑制劑

HBV DNA聚合酶抑制劑之實例包括阿德福韋(adefovir) (HEPSERA®)、安卓西他賓(EMTRIVA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate) (VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋二特戊醯氧甲酯(tenofovir dipivoxil)、反丁烯二酸替諾福韋二特戊醯氧甲酯、替諾福韋十八烷氧基乙酯、CMX-157、拜斯福韋(besifovir)、恩替卡韋(entecavir) (BARACLUDE®)、順丁烯二酸恩替卡韋、替比夫定(telbivudine) (TYZEKA®)、帕拉德福韋(pradefovir)、克來夫定(clevudine)、利巴韋林(ribavirin)、拉米夫定(EPIVIR-HBV®)、疊氮膦(phosphazide)、泛昔洛韋(famciclovir)、弗索林(fusolin)、美他卡韋(metacavir)、SNC-019754、FMCA、AGX-1009、AR-II-04-26、HIP-1302、天冬胺酸替諾福韋二吡呋酯、乳清酸替諾福韋二吡呋酯及HS-10234。

【0357】

免疫調節劑

免疫調節劑之實例包括瑞他立德(rintatolimod)、鹽酸艾咪朵爾(imidol hydrochloride)、ingaron、dermaVir、羥氯喹(plaquenil)(羥氯奎

寧(hydroxychloroquine))、普留淨(proleukin)、羥基脲、黴酚酸嗎啉乙酯(MPA)及其酯衍生物黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil，MMF)、WF-10、利巴韋林、IL-12、INO-9112、聚合物聚伸乙基亞胺(PEI)、Gepon、VGV-1、MOR-22、BMS-936559、RO-7011785、RO-6871765、AIC-649及IR-103。

【0358】

類鐸受體(TLR)調節劑

TLR調節劑包括TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12及TLR13之調節劑。TLR3調節劑之實例包括瑞他立德、聚ICLC、RIBOXXON®、阿伯辛(Apoxxim)、RIBOXXIM®、IPH-33、MCT-465、MCT-475、GS-9688及ND-1.1。

【0359】TLR7調節劑之實例包括GS-9620、GSK-2245035、咪喹莫特(imiquimod)、雷西莫特、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、Limtop、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7795、RG-7854，及US20100143301(Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences)及US20090047249 (Gilead Sciences)中所揭示之化合物。

【0360】TLR8調節劑之實例包括莫托莫特、雷西莫特、3M-051、3M-052、MCT-465、IMO-4200、VTX-763、VTX-1463及以下專利中所揭示之化合物：US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、

WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)及US20130251673 (Novira Therapeutics)。

【0361】TLR9調節劑之實例包括BB-001、BB-006、CYT-003、IMO-2055、IMO-2125、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿托莫特(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、利福莫特(leftolimod) (MGN-1703)、利騰莫特(litenimod)及CYT-003-QbG10。

【0362】

干擾素α受體配位體

干擾素α受體配體之實例包括干擾素α-2b (INTRON A®)、聚乙二醇化干擾素α-2a (PEGASYS®)、聚乙二醇化干擾素α-1b、干擾素α 1b (HAPGEN®)、Veldona、Infradure、Roferon-A、YPEG-干擾素α-2a (YPEG-rhIFNα-2a)、P-1101、Algeron、Alfarona、Ingaron (干擾素γ)、rSIFN-co (重組高效複合干擾素)、Ypeg干擾素α-2b (YPEG-rhIFNα-2b)、MOR-22、peg干擾素α-2b (PEG-INTRON®)、Bioferon、Novaferon、Inmutag (Inferon)、MULTIFERON®、干擾素α-n1 (HUMOFERON®)、干擾素β-1a (AVONEX®)、Shaferon、干擾素α-2b (Axxo)、Alfaferone、干擾素α-2b (BioGeneric Pharma)、干擾素-α 2 (CJ)、Laferonum、

VIPEG、BLAUFERON-A、BLAUFERON-B、Intermax α、Realdiron、Lanstion、Pegaferon、PDferon-B PDferon-B、干擾素α-2b (IFN，Laboratorios Bioprofarma)、α干擾素2b、Kalferon、Pegnano、Feronsure、PegiHep、干擾素α 2b (Zydus-Cadila)、干擾素α 2a、Optipeg A、Realfa 2B、Reliferon、干擾素α-2b (Amega)、干擾素α-2b (Virchow)、ropeg干擾素α-2b、rHSA-IFN α-2a (重組人血清白蛋白干擾素α 2a融合蛋白)、rHSA-IFN α 2b、重組人類干擾素α-(1b、2a、2b)、peg干擾素α-2b (Amega)、peg干擾素α-2a、Reaferon-EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、干擾素α-2b (Changchun Institute of Biological Products)、Anterferon、Shanferon、Layfferon、上生雷泰(Shang Sheng Lei Tai)、INTEFEN、SINOGEN、福康泰(Fukangtai)、Pegstat、rHSA-IFN α-2b、SFR-9216及Interapo (Interapa)。

【0363】

玻尿酸酶抑制劑

玻尿酸酶抑制劑之實例包括阿斯君默(astodrimer)。

【0364】

B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑

HBsAg抑制劑之實例包括HBF-0259、PBHBV-001、PBHBV-2-15、PBHBV-2-1、REP-9AC、REP-9C、REP-9、REP-2139、REP-2139-Ca、REP-2165、REP-2055、REP-2163、REP-2165、REP-2053、REP-2031及REP-006及REP-9AC'。

【0365】 HBsAg分泌抑制劑之實例包括BM601。

【0366】

細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (ipi4)抑制劑

細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (ipi4)抑制劑之實例包括AGEN-2041、AGEN-1884、伊匹魯密單抗(ipilumimab)、貝拉西普(belatacept)、PSI-001、PRS-010、Probody mAb、曲美單抗(tremelimumab)及JHL-1155。

【0367】

親環蛋白抑制劑

親環蛋白抑制劑之實例包括CPI-431-32、EDP-494、OCB-030、SCY-635、NVP-015、NVP-018、NVP-019、STG-175，及US8513184 (Gilead Sciences)、US20140030221 (Gilead Sciences)、US20130344030 (Gilead Sciences)及US20130344029 (Gilead Sciences)中所揭示之化合物。

【0368】

HBV病毒進入抑制劑

HBV病毒進入抑制劑之實例包括Myrcludex B。

【0369】

靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸

靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸的實例包括ISIS-HBVRx、IONIS-HBVRx、IONIS-GSK6-LRx、GSK-3389404、RG-6004。

【0370】

短干擾RNA (siRNA)及ddRNAi

siRNA之實例包括TKM-HBV (TKM-HepB)、ALN-HBV、SR-008、HepB-nRNA,及ARC-520、ARC-521、ARB-1740、ARB-1467。

【0371】 DNA導引之RNA干擾(ddRNAi)的實例包括BB-HB-331。

【0372】

核酸內切酶調節劑

核酸內切酶調節劑之實例包括PGN-514。

【0373】

核糖核苷酸還原酶抑制劑

核糖核苷酸還原酶抑制劑之實例包括Trimidox。

【0374】

HBV E抗原抑制劑

HBV E抗原抑制劑之實例包括漢黃芩素(wogonin)。

【0375】

共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑

cccDNA抑制劑之實例包括BSBI-25及CHR-101。

【0376】

法尼醇X受體促效劑

法尼醇X受體促效劑之實例諸如EYP-001。

【0377】

HBV抗體

靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體的實例包括GC-1102、XTL-17、XTL-19、KN-003、IV Hepabulin SN及全人類單株抗體療法(B型肝炎病毒感染，Humabs BioMed)。包括單株抗體及多株抗體之HBV抗體的實例包括Zutectra、上生甘迪(Shang Sheng Gan Di)、Uman Big (B型肝炎高免疫)、Omri-Hep-B、Nabi-HB、Hepatect CP、HepaGam B、igantibe、Niuliva、CT-P24、B型肝炎免疫球蛋白(靜脈內，pH4，HBV感

染，Shanghai RAAS Blood Products)及Fovepta (BT-088)。全人類單株抗體諸如HBC-34。

【0378】

CCR2趨化激素拮抗劑

CCR2趨化激素拮抗劑之實例包括丙帕鍺(propagermanium)。

【0379】

胸腺素促效劑

胸腺素促效劑之實例包括胸腺法新(Thymalfasin)，重組胸腺素α 1 (GeneScience)。

【0380】

細胞介素

細胞介素之實例包括重組IL-7、CYT-107、介白素-2 (IL-2，Immunex)、重組人類介白素-2 (Shenzhen Neptunus)、IL-15、IL-21、IL-24及西莫介白素(celmoleukin)。

【0381】

核蛋白調節劑

核蛋白調節劑可為HBV核心或衣殼蛋白抑制劑。核蛋白調節劑之實例包括AB-423、AT-130、GLS4、NVR-1221、NVR-3778、BAY 41-4109、甲磺酸莫非賽定(morphothiadine mesilate)、JNJ-379、RG-7907、ABI-H0731,ABI-H2158及DVR-23。

【0382】衣殼抑制劑之實例包括以下專利中所揭示之化合物：US20140275167 (Novira Therapeutics)、US20130251673 (Novira Therapeutics)、US20140343032 (Roche)、WO2014037480 (Roche)、

US20130267517 (Roche)、WO2014131847 (Janssen)、WO2014033176 (Janssen)、WO2014033170 (Janssen)、WO2014033167 (Janssen)、WO2015/059212 (Janssen)、WO2015118057 (Janssen)、WO2015011281 (Janssen)、WO2014184365 (Janssen)、WO2014184350 (Janssen)、WO2014161888 (Janssen)、WO2013096744 (Novira)、US20150225355 (Novira)、US20140178337 (Novira)、US20150315159 (Novira)、US20150197533 (Novira)、US20150274652 (Novira)、US20150259324、(Novira)、US20150132258 (Novira)、US9181288 (Novira)、WO2014184350 (Janssen)、WO2013144129 (Roche)。

【0383】

視黃酸誘導型基因1刺激劑

視黃酸誘導型基因1刺激劑之實例包括SB-9200、SB-40、SB-44、ORI-7246、ORI-9350、ORI-7537、ORI-9020、ORI-9198及ORI-7170、RGT-100。

【0384】

NOD2刺激劑

NOD2刺激劑之實例包括SB-9200。

【0385】

磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑

PI3K抑制劑之實例包括艾德昔布(idelalisib)、ACP-319、AZD-8186、AZD-8835、布帕昔布(buparlisib)、CDZ-173、 CLR-457、皮克昔布(pictilisib)、來那替尼(neratinib)、瑞戈替布(rigosertib)、瑞戈替布鈉、EN-3342、TGR-1202、艾培昔布(alpelisib)、杜維昔布(duvelisib)、

IPI-549、UCB-5857、泰尼昔布(taselisib)、XL-765、吉達昔布(gedatolisib)、ME-401、VS-5584、考班昔布(copanlisib)、乳清酸CAI、哌立福新(perifosine)、RG-7666、GSK-2636771、DS-7423、帕努昔布(panulisib)、GSK-2269557、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-40093、皮拉昔布(pilaralisib)、BAY-1082439、甲磺酸普喹替尼(puquitinib mesylate)、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、索諾昔布(sonolisib)、LY-3023414、SAR-260301,TAK-117、HMPL-689、特納昔布(tenalisib)、沃塔昔布(voxtalisib)及CLR-1401。

【0386】

吲哚胺-2,3-雙加氧酶(IDO)路徑抑制劑

IDO抑制劑之實例包括艾帕斯塔(INCB24360)、雷米諾他(4SC-201)、因多莫得、F-001287、SN-35837、NLG-919、GDC-0919、GBV-1028、GBV-1012、NKTR-218，及US20100015178 (Incyte)、US2016137652 (Flexus Biosciences、Inc.)、WO2014073738 (Flexus Biosciences、Inc.)及WO2015188085 (Flexus Biosciences、Inc.)中所揭示之化合物。

【0387】

PD-1抑制劑

PD-1抑制劑之實例包括納武單抗、派立珠單抗、皮立珠單抗(pidilizumab)、BGB-108、SHR-1210、PDR-001、PF-06801591、IBI-308、GB-226、STI-1110及mDX-400。

【0388】

PD-L1抑制劑

PD-L1抑制劑之實例包括阿特珠單抗、艾維路單抗、AMP-224、MEDI-0680、RG-7446、GX-P2、德瓦魯單抗、KY-1003、KD-033、MSB-0010718C、TSR-042、ALN-PDL、STI-A1014、CX-072及BMS-936559。

【0389】在一個特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與諸如以下專利中所揭示之彼等的化合物組合：WO2018026971、US20180044329、US20180044305、US20180044304、US20180044303、US20180044350、US20180057455、US20180057486、US20180045142、WO20180044963、WO2018044783、WO2018009505、WO20180044329、WO2017066227、WO2017087777、US20170145025、WO2017079669、WO2017070089、US2017107216、WO2017222976、US20170262253、WO2017205464、US20170320875、WO2017192961、WO2017112730、US20170174679、WO2017106634、WO2017202744、WO2017202275、WO2017202273、WO2017202274、WO2017202276、WO2017180769、WO2017118762、WO2016041511、WO2016039749、WO2016142835、WO2016142852、WO2016142886、WO2016142894及WO2016142833。

【0390】

重組胸腺素α-1

重組胸腺素α-1之實例包括NL-004及聚乙二醇化胸腺素α-1。

【0391】

布魯東氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑

BTK抑制劑之實例包括ABBV-105、阿卡拉布魯替尼(acalabrutinib)(ACP-196)、ARQ-531、BMS-986142、達沙替尼(dasatinib)、依魯替尼(ibrutinib)、GDC-0853、PRN-1008、SNS-062、ONO-4059、BGB-3111、ML-319、MSC-2364447、RDX-022、X-022、AC-058、RG-7845、斯比布魯替尼(spebrutinib)、TAS-5315、TP-0158、TP-4207、HM-71224、KBP-7536、M-2951、TAK-020、AC-0025，及US20140330015 (Ono Pharmaceutical)、US20130079327 (Ono Pharmaceutical)及US20130217880 (Ono Pharmaceutical)中所揭示之化合物。

【0392】

KDM抑制劑

KDM5抑制劑之實例包括以下專利中所揭示之化合物：WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195 (Epitherapeutics)及US20140371214 (Epitherapeutics)、US20160102096 (Epitherapeutics)、US20140194469 (Quanticel)、US20140171432、US20140213591 (Quanticel)、US20160039808 (Quanticel)、US20140275084 (Quanticel)、WO2014164708 (Quanticel)。

【0393】KDM1抑制劑之實例包括US9186337B2 (Oryzon Genomics)中所揭示之化合物及GSK-2879552、RG-6016、ORY-2001。

【0394】

HBV複製抑制劑

B型肝炎病毒複製抑制劑之實例包括異噻氟定(isothiafludine)、IQP-HBV、RM-5038及Xingantie。

【0395】

精胺酸酶抑制劑

精胺酸酶抑制劑之實例包括CB-1158、C-201及雷米諾他。

【0396】

基因療法及細胞療法

基因療法及細胞療法包括用於使基因靜默之基因修飾；用於直接殺滅感染細胞之基因方法；輸注經設計以替代大部分患者自身免疫系統以增強對感染細胞之免疫反應或使患者自身免疫系統活化以殺滅感染細胞或尋找且殺滅感染細胞的免疫細胞；用於改變細胞活性以進一步改變針對感染之內源性免疫反應性的基因方法。

【0397】

基因編輯劑

基因組編輯系統係選自由以下組成之群：CRISPR/Cas9系統、鋅指核酸酶系統、TALEN系統、歸巢核酸內切酶系統及大範圍核酸酶系統；例如經由目標裂解進行cccDNA消除及改變一或多種B型肝炎病毒(HBV)病毒基因。改變(例如基因剔除及/或阻斷基因表現) *PreC*、C、*X*、*PreSI*、*PreS2*、S、*P或SP*基因係指(1)減少或消除*PreC*、C、*X*、*PreSI*、*PreS2*、S、*P或SP*基因表現，(2)干擾前核蛋白(Precore)、核心蛋白(Core)、X蛋白質、長表面蛋白質、中表面蛋白質、S蛋白質(亦稱為HBs

抗原及HBsAg)、聚合酶蛋白質及/或B型肝炎剪接蛋白質功能(HBe、HBc、HBx、PreS1、PreS2、S、Pol及/或HBSP或(3)減少或消除細胞內、血清及/或腦實質內的HBe、HBc、HBx、LHBs、MHBs、SHBs、Pol及/或HBSP蛋白質含量。*PreC*、C、*X*、*PreSI*、*PreS2*、S、*P*及/或*SP*基因中之一或多者的基因表現阻斷藉由靶向處於HBV cccDNA及/或整合式HBV DNA內之基因來執行。

【0398】

CAR-T細胞療法

免疫效應細胞群體經工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)，其中CAR包含HBV抗原結合域。免疫效應細胞為T細胞或NK細胞。在一些實施例中，T細胞為CD4+、CD8+ T細胞或其組合。細胞可為自體或同種異體的。

【0399】

TCR-T細胞療法

T細胞表現HBV特異性T細胞受體。TCR-T細胞經工程改造以靶向存在於病毒感染細胞之表面上的HBV衍生肽。

【0400】 T細胞表現HBV表面抗原(HBsAg)特異性TCR。

【0401】 TCR-T療法針對於治療HBV，諸如LTCR-H2-1

【0402】

HBV組合療法

在一個特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一種、二種、三種或四種選自由以下組成之群的額外治療劑組合：阿德福韋(HEPSERA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福

韋艾拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)。在一個特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與選自由以下組成之群的第一額外治療劑組合：阿德福韋(HEPSERA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)。在一個實施例中，提供醫藥組合物，其包含本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一或兩種或一至三種或一至四種)額外治療劑組合、及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【0403】

HBV DNA聚合酶抑制劑組合療法

在一個具體實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與HBV DNA聚合酶抑制劑組合。在另一個具體實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與HBV DNA聚合酶抑制劑及至少一種選自由以下組成之群的額外治療劑組合：免疫調節劑、TLR調節劑、干擾素α受體配體、玻尿酸酶抑制劑、重組IL-7、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、靶向HBcAg之化合物、親環蛋白抑制劑、HBV疫苗、HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸、siRNA、miRNA基因治療劑、核酸內切酶調節劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、B型肝炎病毒E抗原抑制劑、重組SRA蛋白、src激酶抑制劑、HBx

抑制劑、cccDNA抑制劑、sshRNA、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體)及「抗體樣」治療蛋白(諸如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR樣抗體)、CCR2趨化激素拮抗劑、胸腺素促效劑、細胞介素、核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白調節劑)、視黃酸誘導型基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、NOD2刺激劑、NOD1刺激劑、精胺酸酶抑制劑、STING促效劑、PI3K抑制劑、淋巴毒素β受體活化劑、自然殺手細胞受體2B4抑制劑、淋巴球活化基因3抑制劑、CD160抑制劑、細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (ipi4)抑制劑、CD137抑制劑、殺手細胞凝集素樣受體亞家族G成員1抑制劑、TIM-3抑制劑、B及T淋巴球衰減因子抑制劑、CD305抑制劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、PEG-干擾素λ、重組胸腺素α-1、BTK抑制劑、TIGIT調節劑、CD47調節劑、SIRPα調節劑、ICOS調節劑、CD27調節劑、CD70調節劑、OX40調節劑、表觀遺傳修飾劑、NKG2D調節劑、Tim-4調節劑、B7-H4調節劑、B7-H3調節劑、NKG2A調節劑、GITR調節劑、CD160調節劑、HEVEM調節劑、CD161調節劑、Axl調節劑、Mer調節劑、Tyro調節劑、基因修飾劑或編輯劑(諸如CRISPR (包括CRISPR Cas9)、鋅指核酸酶或合成核酸酶(TALEN))、IAPs抑制劑、SMAC模擬物、KDM5抑制劑、IDO抑制劑及B型肝炎病毒複製抑制劑。

【0404】在另一個具體實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與以下組合：HBV DNA聚合酶抑制劑；一或兩種選自由以下組成之群的額外治療劑：免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體)及「抗體樣」治療蛋白(諸如

DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR樣抗體)、親環蛋白抑制劑、視黃酸誘導型基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑及NOD2刺激劑；及一或兩種選自由以下組成之群的額外治療劑：HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因治療劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白調節劑)。

【0405】 在另一個具體實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與HBV DNA聚合酶抑制劑及至少一種選自由以下組成之群的第二額外治療劑組合：免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體)及「抗體樣」治療蛋白(諸如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR樣抗體)、親環蛋白抑制劑、視黃酸誘導型基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑及NOD2刺激劑。

【0406】 在另一個具體實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與HBV DNA聚合酶抑制劑及至少一種選自由以下組成之群的第二額外治療劑組合：HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因治療劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白抑制劑)。

【0407】

HBV藥物組合療法

在一個特定實施例中本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與以下組合：選自由以下組成之群的第一額外治療劑：阿德福韋(HEPSERA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)；及至少一種選自由以下組成之群的第二額外治療劑：免疫調節劑、TLR調節劑、干擾素α受體配體、玻尿酸酶抑制劑、重組IL-7、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、靶向HBcAg之化合物、親環蛋白抑制劑、HBV疫苗、HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸、siRNA、miRNA基因治療劑、核酸內切酶調節劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、B型肝炎病毒E抗原抑制劑、重組SRA蛋白、src激酶抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、sshRNA、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體)及「抗體樣」治療蛋白(諸如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物及TCR樣抗體)、CCR2趨化激素拮抗劑、胸腺素促效劑、細胞介素、核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白調節劑)、視黃酸誘導型基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、NOD2刺激劑、NOD1刺激劑、IDO抑制劑、重組胸腺素α-1、精胺酸酶抑制劑、STING促效劑、PI3K抑制劑、淋巴毒素β受體活化劑、自然殺手細胞受體2B4抑制劑、淋巴球活化基因3抑制劑、CD160抑制劑、ipi4抑制劑、CD137抑制劑、殺手細胞凝集素樣受體亞家族G成員1抑制劑、TIM-3抑制

劑、B及T淋巴細胞衰減因子抑制劑、表觀遺傳修飾劑、CD305抑制劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、PEG-干擾素λ、BTK抑制劑、TIGIT調節劑、CD47調節劑、SIRPα調節劑、ICOS調節劑、CD27調節劑、CD70調節劑、OX40調節劑、NKG2D調節劑、Tim-4調節劑、B7-H4調節劑、B7-H3調節劑、NKG2A調節劑、GITR調節劑、CD160調節劑、HEVEM調節劑、CD161調節劑、Axl調節劑、Mer調節劑、Tyro調節劑、基因修飾劑或編輯劑(諸如CRISPR (包括CRISPR Cas9)、鋅指核酸酶或合成核酸酶(TALEN))、IAPs抑制劑、SMAC模擬物、KDM5抑制劑及B型肝炎病毒複製抑制劑。

【0408】 在一個特定實施例中本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與以下組合：選自由以下組成之群的第一額外治療劑：阿德福韋(HEPSERA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)；及至少一種選自由以下組成之群的第二額外治療劑：peg干擾素α-2b (PEG-INTRON®)、MULTIFERON®、干擾素α 1b (HAPGEN®)、干擾素α-2b(INTRON A®)、聚乙二醇化干擾素α-2a (PEGASYS®)、干擾素α-n1 (HUMOFERON®)、利巴韋林、干擾素β-1a (AVONEX®)、Bioferon、Ingaron、Inmutag (Inferon)、Algeron、Roferon-A、Oligotide、Zutectra、Shaferon、干擾素α-2b (AXXO)、Alfaferone、干擾素α-2b (BioGeneric Pharma)、Feron、干擾素-α 2(CJ)、BEVAC、Laferonum、VIPEG、BLAUFERON-B、BLAUFERON-A、Intermax α、Realdiron、Lanstion、Pegaferon、

PDferon-B、干擾素α-2b (IFN，Laboratorios Bioprofarma)、α干擾素2b、Kalferon、Pegnano、Feronsure、PegiHep、干擾素α 2b(Zydus-Cadila)、Optipeg A、Realfa2B、Reliferon、干擾素α-2b (Amega)、干擾素α-2b (Virchow)、peg干擾素α-2b (Amega)、Reaferon-EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、干擾素α-2b (Changchun Institute of Biological Products)、Anterferon、Shanferon、MOR-22、介白素-2 (IL-2，Immunex)、重組人類介白素-2 (Shenzhen Neptunus)、Layfferon、卡舒寧、上生雷泰、INTEFEN、SINOGEN、福康泰、Alloferon及西莫介白素。

【0409】在一個特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與以下組合：選自由以下組成之群的第一額外治療劑：阿德福韋(HEPSERA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)；及至少一種選自由以下組成之群的第二額外治療劑：免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體)及「抗體樣」治療蛋白(諸如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR樣抗體)、親環蛋白抑制劑、視黃酸誘導型基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、IDO抑制劑及NOD2刺激劑。

【0410】在一個特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上

可接受之鹽與以下組合：選自由以下組成之群的第一額外治療劑：阿德福韋(HEPSERA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)；及至少一種選自由以下組成之群的第二額外治療劑：HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因治療劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白調節劑)。

【0411】 在一個特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與以下組合：選自由以下組成之群的第一額外治療劑：阿德福韋(HEPSERA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)；一種、兩種或三種選自由以下組成之群的額外治療劑：免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體)及「抗體樣」治療蛋白(諸如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR樣抗體)、親環蛋白抑制劑、視黃酸誘導型基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑及NOD2刺激劑；及一或兩種選自由以下組成之群的額外治療劑：HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑

制劑、靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因治療劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白調節劑)。

【0412】在一個特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與以下組合：選自由以下組成之群的第一額外治療劑：阿德福韋(HEPSERA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)；一或兩種選自由以下組成之群的額外治療劑：免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體)及「抗體樣」治療蛋白(諸如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR樣抗體)、親環蛋白抑制劑、視黃酸誘導型基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑及NOD2刺激劑；及一或兩種選自由以下組成之群的額外治療劑：HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因治療劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白調節劑)。

【0413】在一個特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與以下組合：選自由以下組成之群的第一額外治療劑：阿德福韋(HEPSERA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、

半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩替卡韋(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)；及一種、二種、三種或四種選自由以下組成之群的額外治療劑：免疫調節劑、TLR7調節劑、TLR8調節劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒表面抗原之HBV抗體及雙特異性抗體)及「抗體樣」治療蛋白(諸如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR樣抗體)、親環蛋白抑制劑、視黃酸誘導型基因1刺激劑、RIG-I樣受體刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑及NOD2刺激劑、HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、siRNA、miRNA基因治療劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白調節劑)。

【0414】在一個特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與以下組合：化合物，諸如美國公開案第2010/0143301號(Gilead Sciences)、美國公開案第2011/0098248號(Gilead Sciences)、美國公開案第2009/0047249號(Gilead Sciences)、美國專利第8722054號(Gilead Sciences)、美國公開案第2014/0045849號(Janssen)、美國公開案第2014/0073642號(Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、美國公開案第2014/0350031號(Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、美國公開案第2008/0234251號(Array Biopharma)、美國公開案第2008/0306050號(Array Biopharma)、美國公開案第2010/0029585號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2011/0092485號(Ventirx Pharma)、US2011/0118235 (Ventirx

Pharma)、美國公開案第2012/0082658號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2012/0219615號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2014/0066432號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2014/0088085號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2014/0275167號(Novira Therapeutics)、美國公開案第2013/0251673號(Novira Therapeutics)、美國專利第8513184號(Gilead Sciences)、美國公開案第2014/0030221號(Gilead Sciences)、美國公開案第2013/0344030號(Gilead Sciences)、美國公開案第2013/0344029號(Gilead Sciences)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、US20130251673 (Novira Therapeutics),美國公開案第2014/0343032號(Roche)、WO2014037480 (Roche)、美國公開案第2013/0267517號(Roche)、WO2014131847 (Janssen)、WO2014033176 (Janssen)、WO2014033170 (Janssen)、WO2014033167 (Janssen)、WO2015/059212 (Janssen)、WO2015118057 (Janssen)、WO2015011281 (Janssen)、WO2014184365 (Janssen)、WO2014184350 (Janssen)、WO2014161888 (Janssen)、WO2013096744 (Novira)、US20150225355 (Novira)、US20140178337 (Novira)、US20150315159 (Novira)、US20150197533 (Novira)、US20150274652 (Novira)、US20150259324、(Novira)、US20150132258 (Novira)、US9181288 (Novira)、WO2014184350 (Janssen)、WO2013144129 (Roche)、US20100015178 (Incyte)、US2016137652 (Flexus Biosciences、Inc.)、WO2014073738 (Flexus Biosciences、Inc.)、WO2015188085 (Flexus Biosciences、Inc.)、美國公開案第2014/0330015號(Ono Pharmaceutical)、美國公開案第2013/0079327號(Ono Pharmaceutical)、

美國公開案第2013/0217880號(Ono pharmaceutical)、WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195 (Epitherapeutics)及US20140371214 (Epitherapeutics).、US20160102096 (Epitherapeutics)、US20140194469 (Quanticel)、US20140171432、US20140213591 (Quanticel)、US20160039808 (Quanticel)、US20140275084 (Quanticel)、WO2014164708 (Quanticel)、US9186337B2 (Oryzon Genomics)中所揭示之彼等化合物，及用於治療HBV之其他藥物及其組合。

【0415】 在某些實施例中，如本文所揭示之化合物(例如任何式I化合物)可以任何式(I)化合物劑量(例如10 mg至1000 mg化合物)與一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一或兩種、一至三種或一至四種)額外治療劑組合。

【0416】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與5-30 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與5-10；5-15；5-20；5-25；25-30；20-30；15-30；或10-30 mg之反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與10 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與25 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺組

合。如本文所揭示之化合物(例如式I化合物)可以任何化合物劑量(例如50 mg至500 mg化合物)與本文所提供之藥劑組合，如同各劑量組合具體且個別地列出一般。

【0417】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與100-400 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯組合。在某些實施例中本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與100 mg至150 mg；100 mg至200 mg；100 mg至250 mg；100 mg至300 mg；100 mg至350 mg；150 mg至200 mg；150 mg至250 mg；150 mg至300 mg；150 mg至350 mg；150 mg至400 mg；200 mg至250 mg；200 mg至300 mg；200 mg至350 mg；200 mg至400 mg；250 mg至350 mg；250 mg至400 mg；350 mg至400或300 mg至400 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與300 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與250 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與150 mg反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯或替諾福韋二吡呋酯組合。如本文所揭示之化合物(例如式I化合物)可以任何化合物劑量(例如50 mg至500 mg化合物)與本文所提供之藥劑組合，如同各劑量組合具體且個別地列出一般。

【0418】 在一個實施例中，提供套組，其包含本文所揭示之化合物

或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一或兩種或一至三種或一至四種)額外治療劑組合。

【0419】 在本說明書中所提及之所有美國專利、美國專利申請公開案、美國專利申請案、外國專利、外國專利申請案及非專利出版物均以全文引用之方式併入本文中，其併入程度不與本發明描述相互矛盾。

【0420】 本發明中所提供之任何醫藥組合物均可用於套組中，如同各個及每個組合物均具體且個別地列出以用於套組中一般。

【0421】

製品

提供包含容器之製品，在該容器中含有式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑。製品可為含有本發明中所提供之醫藥組合物的瓶子、小瓶、安瓿、單次使用可棄式施用器或其類似物。容器可由諸如玻璃或塑膠之多種材料形成，且在一個態樣中亦含有標籤，該標籤處於指示用於治療癌症或發炎性病狀之使用說明的容器上或與其相關聯。

【0422】 應理解，活性成份可包裝於能夠提供合理化學及物理穩定性之任何材料(諸如鋁箔袋)中。

【0423】 亦提供醫藥組合物之單位劑型，該醫藥組合物包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0424】 本發明中所提供之任何醫藥組合物均可用於製品中，如同各個及每個組合物均具體且個別地列出以用於製品一般。

【0425】 亦提供一種套組，其包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體；標籤及/或用於在

治療由PD-1、PD-L1活性或PD-1/PD-L1相互作用介導之疾病或病狀中使用該化合物的說明書。

【0426】 亦提供一種製品，其包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物；及容器。在一個實施例中，該容器可為小瓶、廣口瓶、安瓿、預裝載注射器或靜脈內袋。

【0427】 本發明之化合物的調配物，亦即式(I)化合物或式(I)化合物及額外藥劑之組合可藉由將該等化合物或其鹽與一或多種醫藥學上可接受之無毒性媒劑、載劑及/或稀釋劑及/或佐劑(在本文中共同地稱為賦形劑或載劑材料)摻合來實現。本發明之化合物可藉由任何適合之途徑，較佳地以適於此類途徑之醫藥組合物的形式且以治療學上有效劑量進行投與。用於本發明之化合物或化合物組合可以含有習知藥物賦形劑之劑型經口、經黏膜、非經腸，包括血管內、靜脈內、腹膜內、皮下、肌肉內及鼻內進行遞送。

【0428】 在一個實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及適用於治療癌症之額外藥劑的組合可以固定劑量或組合劑量調配物形式調配為錠劑、膠囊或預混合IV溶液。在另一個實施例中，固定劑量組合較佳地包含式(I)化合物及額外抗癌劑。其他固定劑量調配物可包含預混合液體、懸浮液、酏劑、氣霧化噴霧劑或貼片呈遞。如本文所使用，在同時共投與化合物(I)及至少一種額外藥劑之活性成分的情況下，固定劑量或組合劑量調配物同義。

【0429】

合成

本發明之化合物可使用本文所揭示之方法及鑒於本文揭示內容及此

項技術中熟知之方法而將顯而易見的其常規修改來加以製備。除本文中之教示之外，亦可使用習知且熟知之合成方法。典型式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，例如具有由一或多個式(I)所描述之結構的化合物或本文所揭示之其他式或化合物的合成可如以下實例中所描述來實現。若可獲得，則試劑可在商業上購買，例如購自Sigma Aldrich或其他化學供應商。

【0430】

通用合成

根據本發明之化合物的典型實施例可使用通用反應流程及/或下文所描述之實例來合成。鑒於本文中之描述將顯而易見的是，可藉由用具有類似結構之其他物質取代起始物質來改變通用流程，從而產生對應不同的產物。隨後為合成描述，用於提供可如何改變起始物質來提供對應產物之諸多實例。起始物質通常自商業來源獲得或使用作為本發明實施例的用於合成化合物之出版方法來加以合成，檢查待合成之化合物的結構將提供各取代基之屬性。鑒於本文中之實例，最終產物之屬性一般將使得必需起始物質之屬性藉由簡單檢查過程而變得顯而易見。本文反應流程中所用之基團標籤(例如R^1、R^a、R^b)僅出於說明之目的，且除非另外說明，否則其名稱或功能不必匹配在其他地方用以描述式(I)化合物或其態樣或片段的標籤。

【0431】

合成反應參數

本發明之化合物可使用例如以下通用方法及程序來由可容易獲得之起始物質加以製備。應瞭解，在給出典型或較佳製程條件(亦即反應溫

度、時間、反應物莫耳比率、溶劑、壓力等)的情況下；除非另外陳述，否則亦可使用其他製程條件。最佳反應條件可隨所用特定反應物或溶劑而變化，但此類條件可由熟習此項技術者藉由常規最佳化程序來確定。

【0432】 另外，如對熟習此項技術者將顯而易見的是，可能必需習知保護基來防止某些官能基經歷非所要反應。適用於各種官能基之保護基以及適用於保護特定官能基及使特定官能基脫保護之條件為此項技術中熟知的。舉例而言，諸多保護基描述於T. W. Greene及G. M. Wuts (1999) Protecting Groups in Organic Synthesis, 第3版, Wiley, New York及其所引用之參考文獻中。

【0433】 此外，本發明之化合物可含有一或多個對掌性中心。因此，必要時，此類化合物可製備或分離為純立體異構體，亦即製備或分離為個別對映異構體或非對映異構體，或製備或分離為立體異構體增濃混合物。除非另外指示，否則所有此類立體異構體(及增濃混合物)均包括於本發明之範疇內。純立體異構體(或增濃混合物)可使用例如此項技術中熟知之光學活性起始物質或立體選擇性試劑來加以製備。或者，此類化合物之外消旋混合物可使用例如對掌性管柱層析、對掌性解析劑及其類似物來分離。

【0434】 以下反應之起始物質為一般已知之化合物或可藉由已知程序或其明顯修改來加以製備。舉例而言，許多起始物質可購自商業供應商，諸如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)。其他起始物質可藉由描述於標準參考文本中之程序或其明顯修改來製備，該等標準參考文本諸如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 第1-15卷 (John Wiley, and Sons, 1991)、Rodd's Chemistry of Carbon

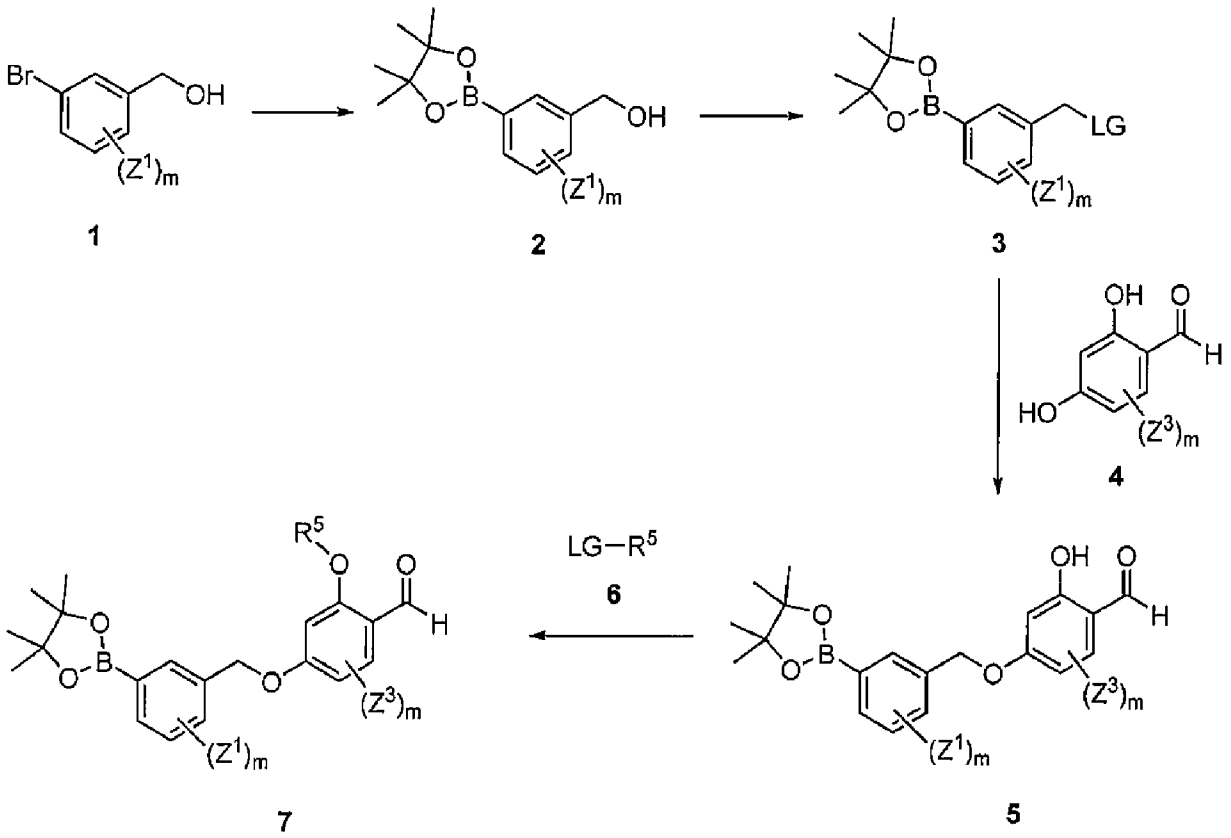
Compounds, 第1-5卷及增刊(Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, 第1-40卷(John Wiley,and Sons, 1991)、March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 第5版, 2001)，及Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。

【0435】 術語「溶劑」、「惰性有機溶劑」或「惰性溶劑」係指在與其結合描述之反應條件下為惰性的溶劑(包括例如苯、甲苯、乙腈、四氫呋喃(「THF」)、二甲基甲醯胺(「DMF」)、氯仿、二氯甲烷(methylene chloride/dichloromethane)、乙醚、甲醇、吡啶及其類似物)。除非相反地說明，否則本發明反應中所使用之溶劑為惰性有機溶劑，且反應在惰性氣體、較佳地氮氣下進行。

【0436】 術語「適量(q.s.)」意謂添加足以達成所陳述之功能的量，例如足以使溶液達到所要體積(亦即100%)。

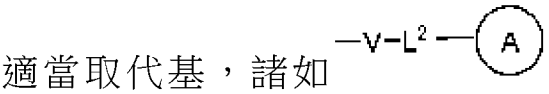
【0437】 如本文所揭示之化合物可根據下文所提供之通用流程來加以製備。流程1展示建構組元7之通用合成。

流程1



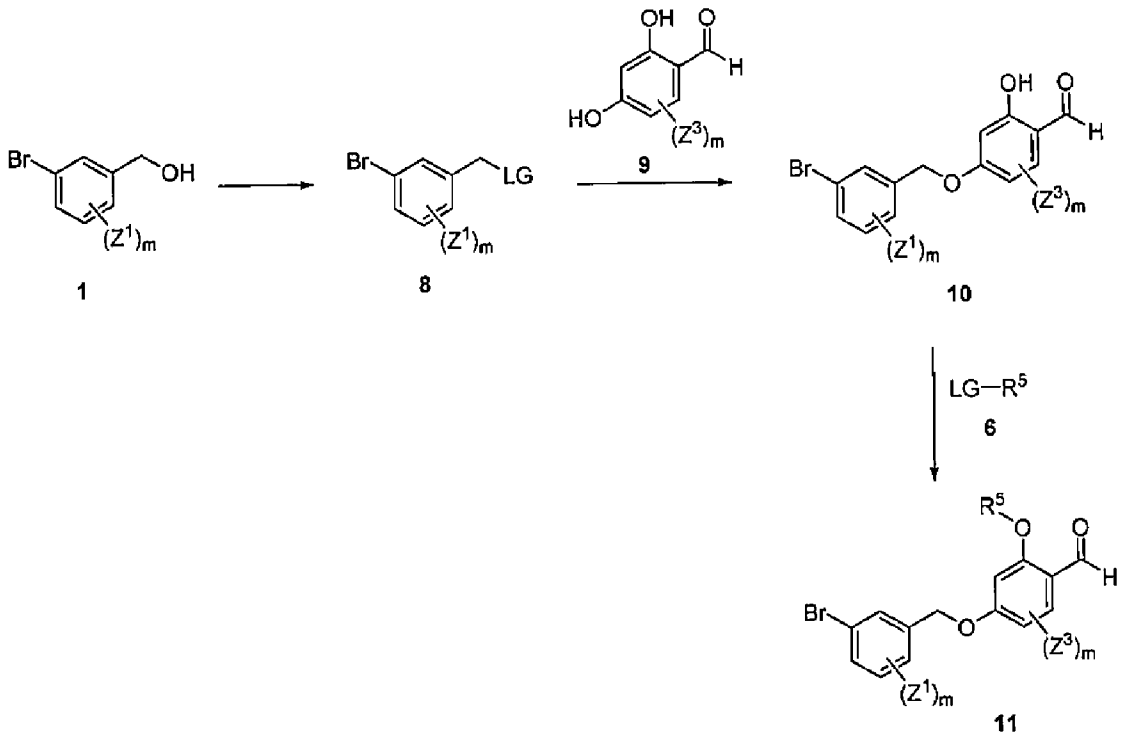
【0438】 使用標準條件(4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼喃)、諸如[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)的適合之鈀催化劑及諸如乙酸鉀之鹼於諸如1,4-二噁烷的適合之溶劑中在加熱下將經適合取代之3-溴苯甲醇(1)轉化為硼酸酯(2)。將醇轉化為諸如甲磺酸根、氯離子、溴離子或碘離子之離去基(3)，其用於使用諸如碳酸氫鈉之弱鹼來使二羥基苯甲醛(4)選擇性地烷基化。用適當烷基化劑(6)第二羥基烷基化以提供建構組元(7)。

【0439】 如在以下流程中所使用，Z^1為鹵基、$-OR^a$、$-NO_2$、-CN、$-NR^aR^b$、$-N_3$、$-SO_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$鹵烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$鹵烷基、$-C_{3-8}$環烷基及$-C_{1-6}$烷基C_{3-8}環烷基，其中各烷基、烯基、炔基及環烷基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、$-NO_2$、$-N_3$、OR^a、鹵基及氰基；Z^3為鹵基、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、

-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N$R^a$$R^b$、-N$R^a$C(O)O$R^a$、-N$R^a$C(O)N$R^1$$R^2$、-OC(O)N$R^a$$R^b$、-N$R^a$$SO_2NR^a$$R^b$、-C(O)N$R^a$$SO_2NR^a$$R^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-O$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$環烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$環烷基、芳基、雜芳基、雜環基及$R^N$，其中該烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$環烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自以下之基團取代：側氧基、-NO_2、-N_3、-OR^a、鹵基、氰基、-N$R^a$$R^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)O$R^a$、-O$C_{1-6}$烷基CN、-C(O)N$R^a$$R^b$、N$R^a$C(O)$R^a$、-N$R^a$C(O)O$R^a$、-$SO_2$$R^a$、-N$R^a$$SO_2$$R^b$、-$SO_2NR^a$$R^b$、-N$R^a$$SO_2NR^a$$R^b$、-C(O)N$R^a$$SO_2NR^a$$R^b$及-$C_{3-8}$環烷基；且其中該雜芳基或雜環基團可在氮原子上經氧化以形成N-氧化物或在硫原子上經氧化以形成亞碸或碸；m為0、1、2、3或4；R^5可為如本文所定義的Q上之任何適當取代基，諸如  或R^a；及剩餘變數如本文所定義。

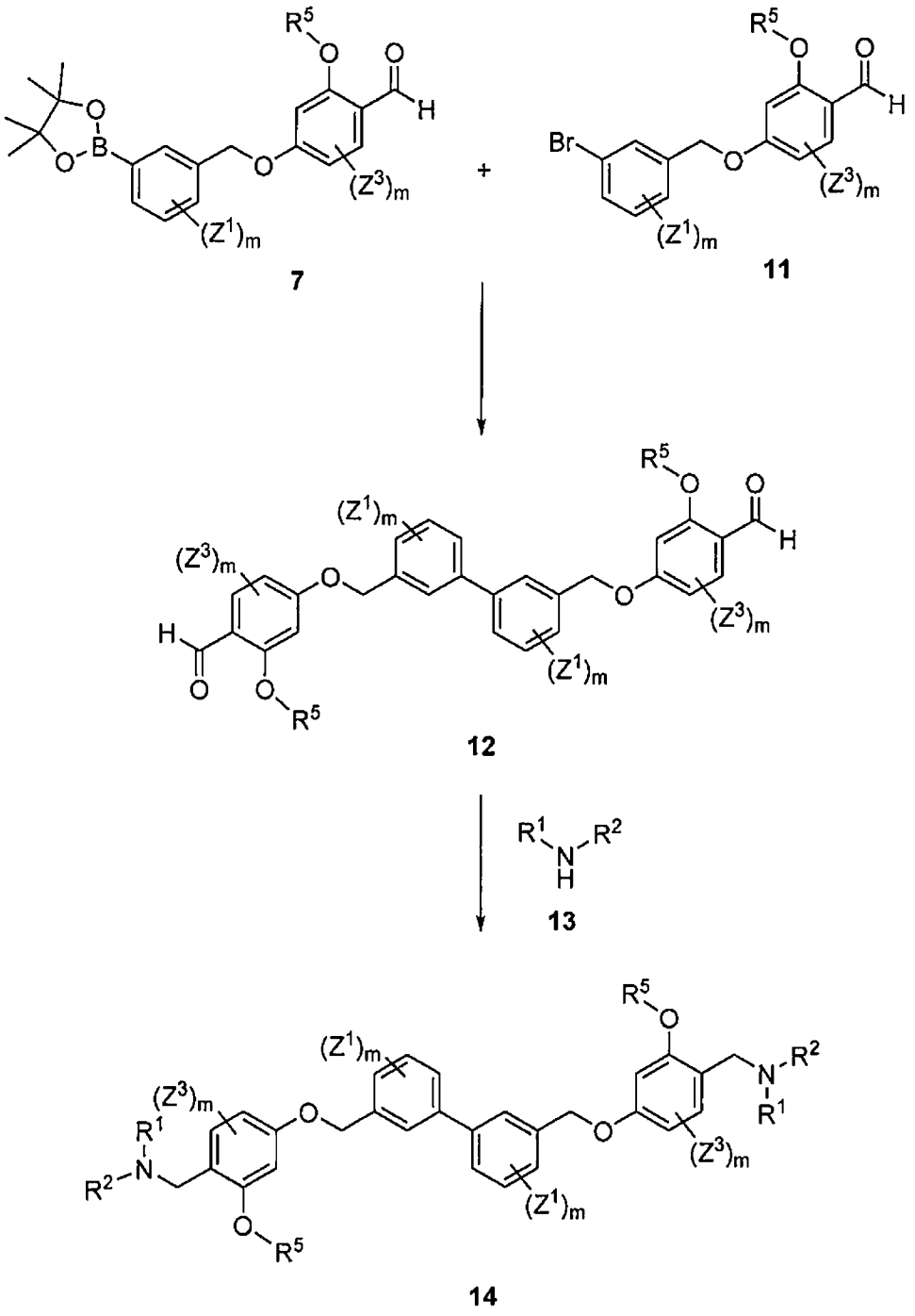
【0440】 流程2展示使用與流程1中類似之化學進行的建構組元(11)之通用合成。

流程2



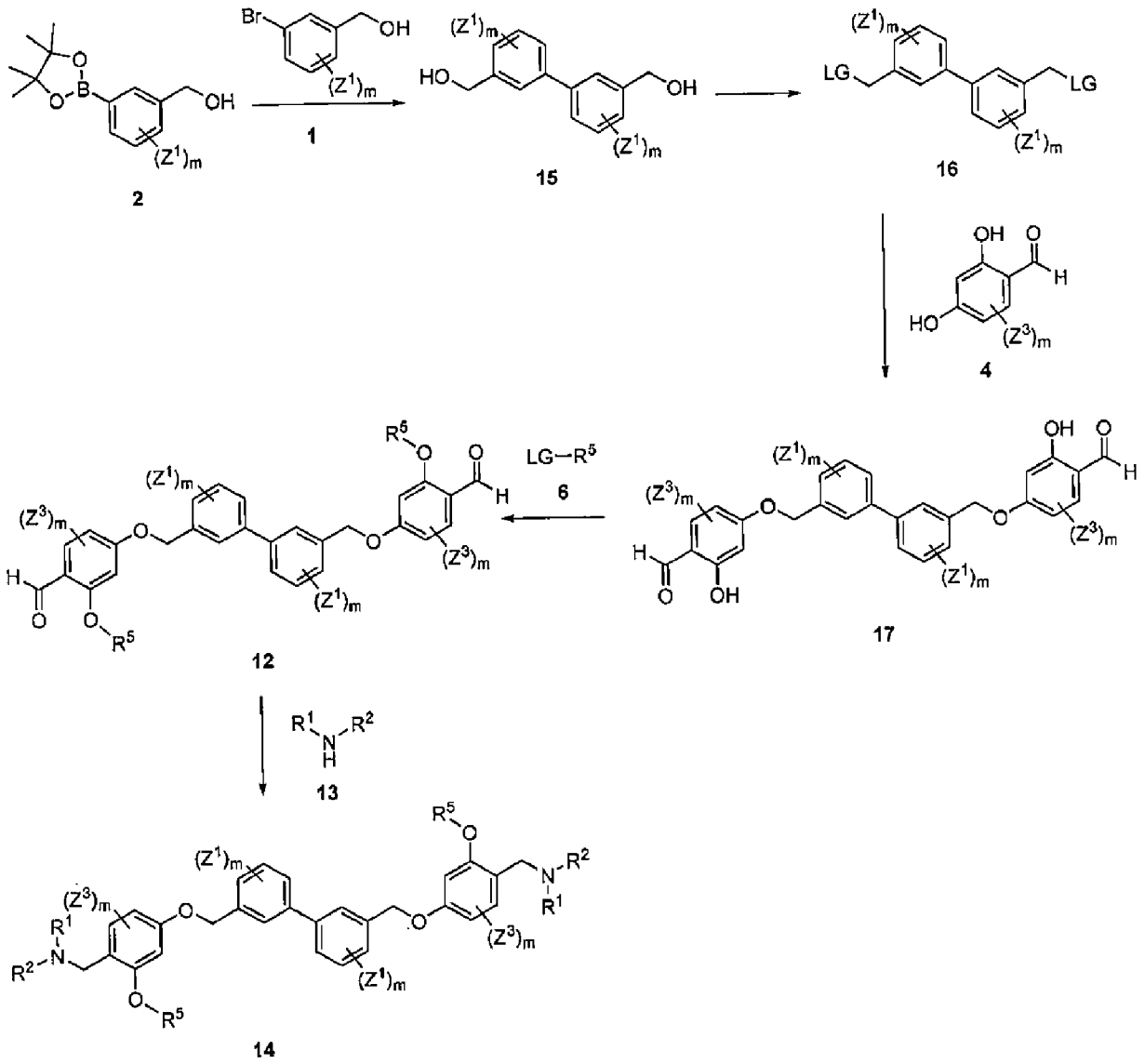
【0441】 建構嵌段(7)及(11)可在鈀催化之反應中進行偶合以形成二醛(12) (流程3)。舉例而言，使用諸如$Pd(PPh_3)_4$之鈀催化劑使硼酸酯(7)與偶合搭配物(11)偶合，得到(14)。使得能夠形成聯芳基但採用替代性偶合搭配物及試劑的鈀介導之交叉偶合反應包括例如根岸反應(Negishi reaction)、熊田反應(Kumada reaction)及施蒂勒反應(Stille reaction)。在適當胺存在下使二醛(12)經過還原性胺化條件，得到目標化合物(14)。可用於此反應之還原劑包括(但不限於)氰基硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫化鈉、硼烷-甲基吡啶複合物，在存在或不存在諸如乙酸之酸的情況下，在包括(但不限於) N,N-二甲基甲醯胺、甲醇、乙醇及二甲亞碸之多種溶劑及溶劑混合物中。

流程3



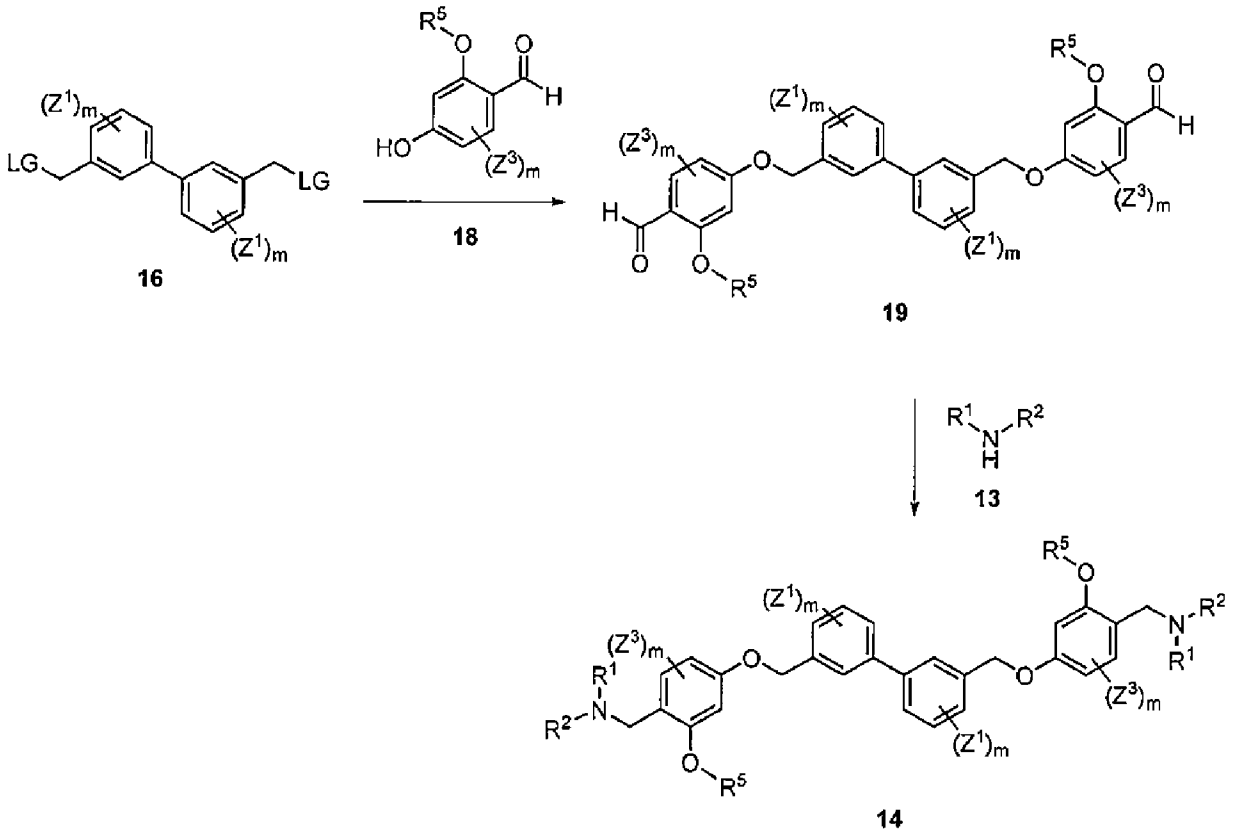
【0442】 或者，本文所揭示之化合物可如流程4中所示使用與上文所描述類似之化學來加以建構。

流程4



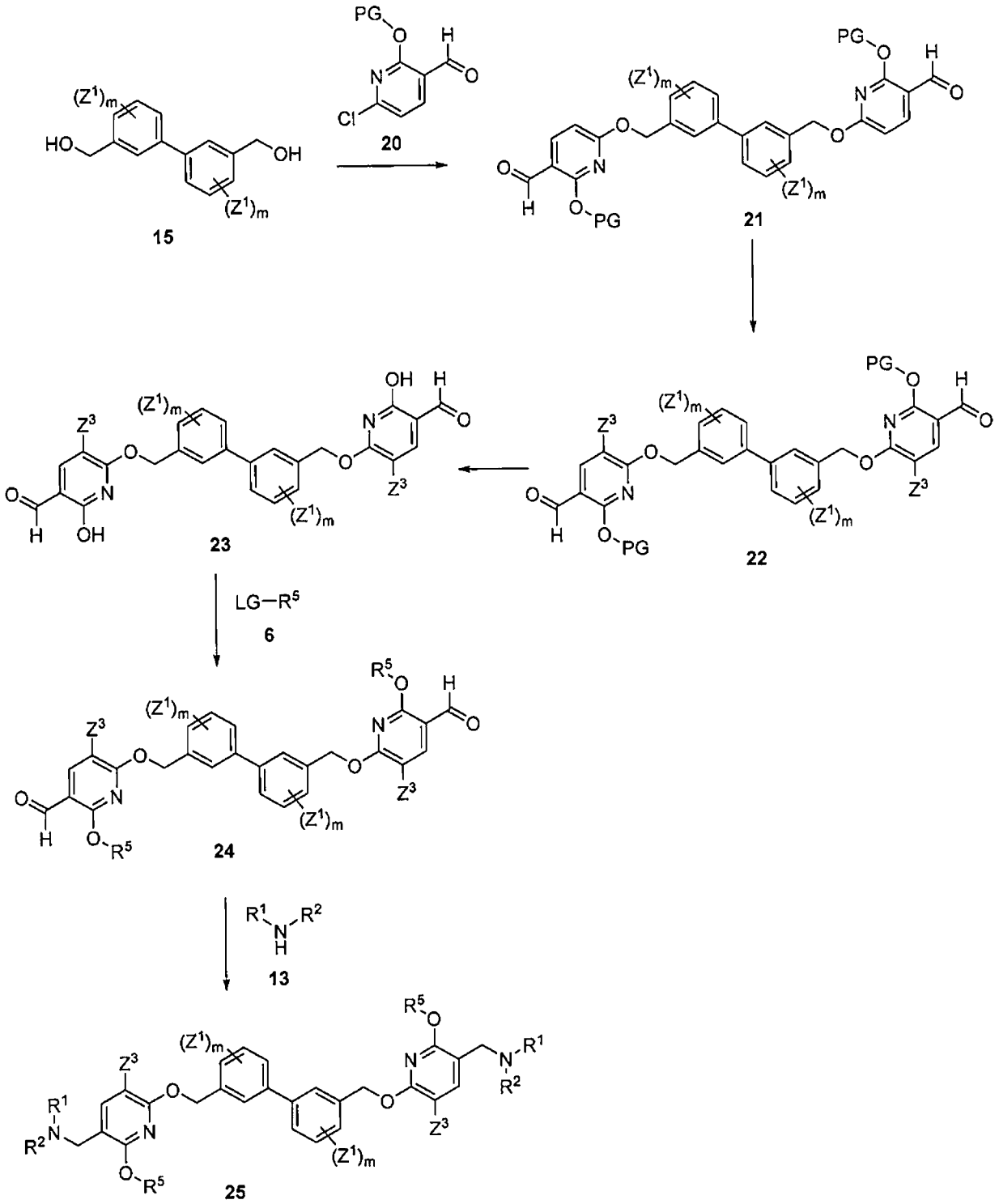
【0443】 或者，已經適合取代之苯酚(27)可用於二烷基化反應中。(流程5)。

流程5



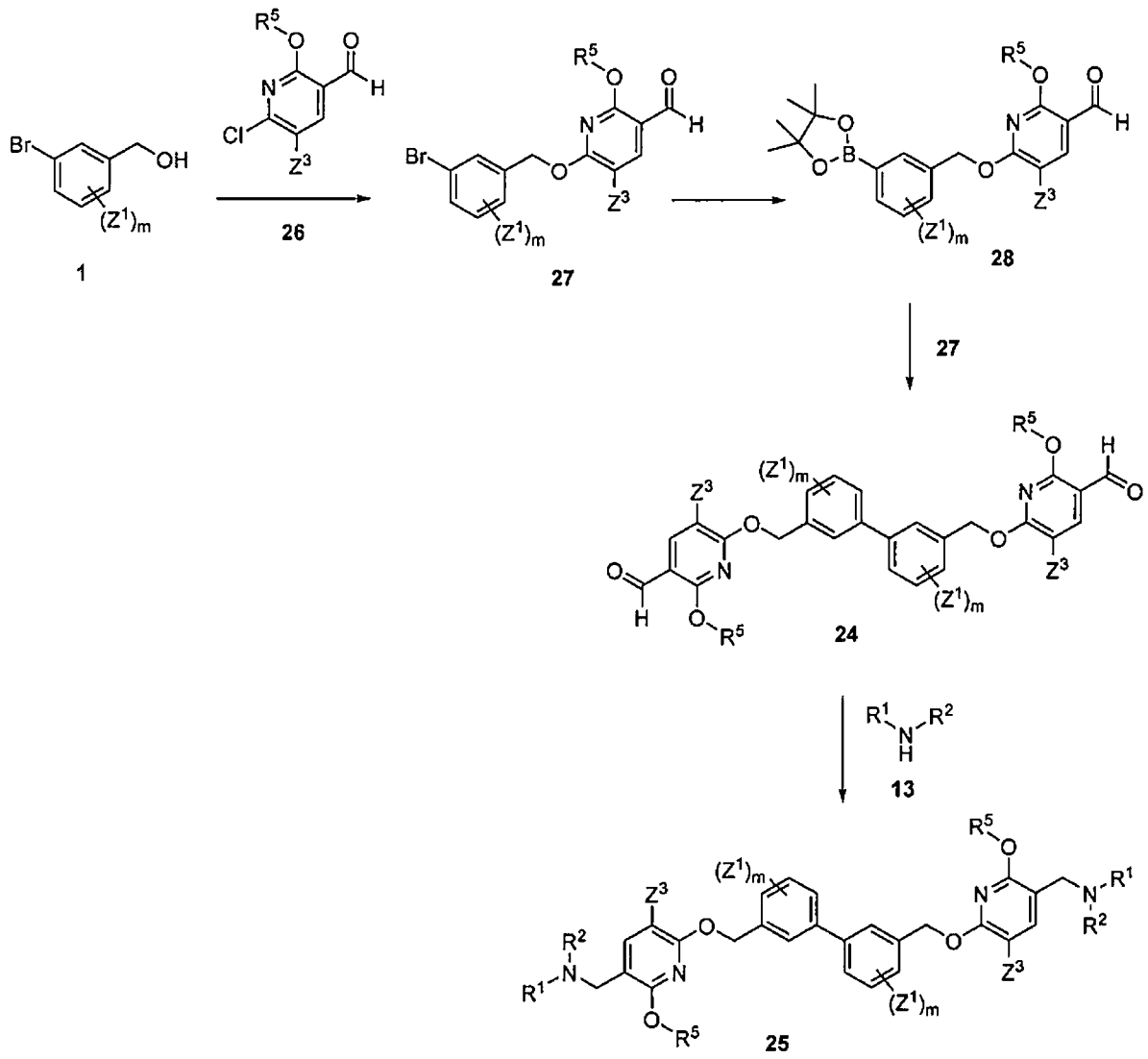
【0444】 流程6展示含吡啶化合物之通用合成。可使用諸如氫化鈉之強鹼在加熱下或者使用過渡金屬催化之偶合條件(如文獻中所描述，諸如烏爾曼醚合成(Ullmann ether synthesis)，其使用基於銅之催化劑；及布赫瓦爾德-哈特維希反應(Buchwald-Hartwig reaction)，其使用諸如$Pd(dba)_2$之鈀催化劑、諸如XPhos的適合之配位體，在諸如碳酸銫之鹼存在下)來使雙苯甲醇與經適合取代之2-氯吡啶(20)偶合，得到(21)。必要時，可經由親電子芳族取代使用N-鹵基丁二醯亞胺、Palau'Chlor、溴或類似者來引入鹵素(X=Cl、Br、I)，得到(22)。在移除保護基之後，用適合之烷基化劑(6)使羥基吡啶(23)烷基化，得到二醛(24)。隨後使用適當胺(13)在還原性胺化條件下將二醛(24)轉化為目標化合物(25)。

流程6



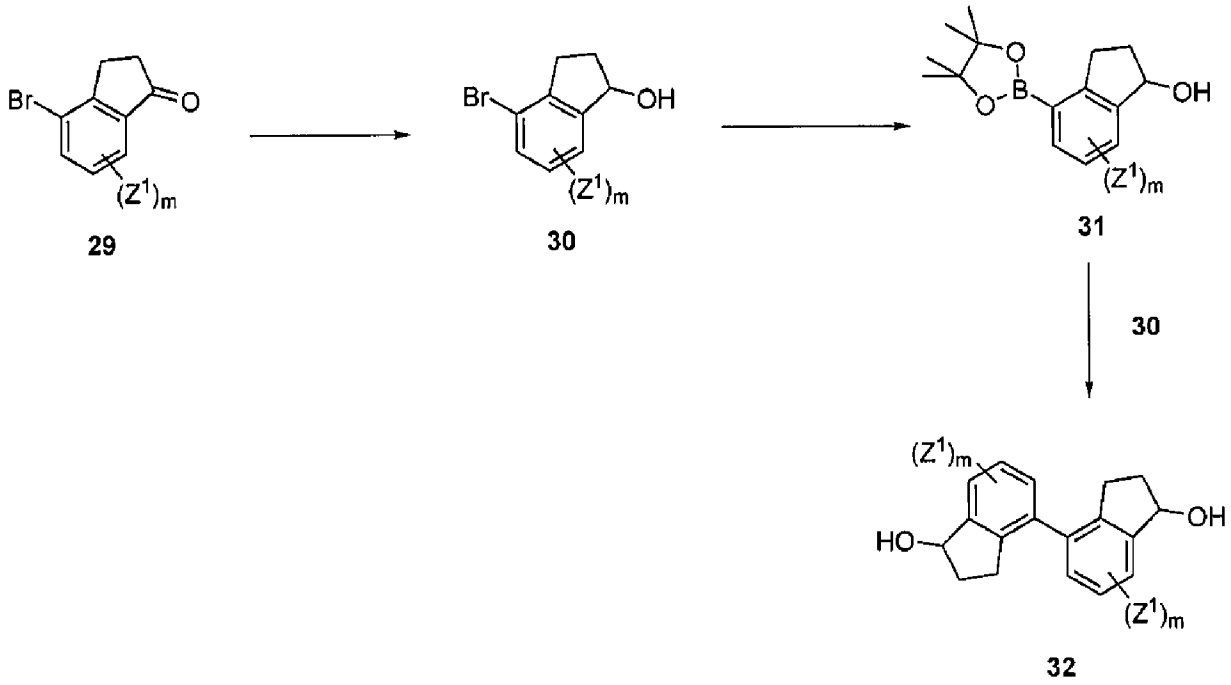
【0445】 或者(流程7)，可使用強鹼(諸如氫化鈉)在加熱下使經取代之2-氯吡啶(26)與經取代之3-溴苯甲基醇(1)偶合，後接硼基化及聯芳基形成，得到二醛(24)。可如流程6中所描述得到目標化合物(25)。

流程7



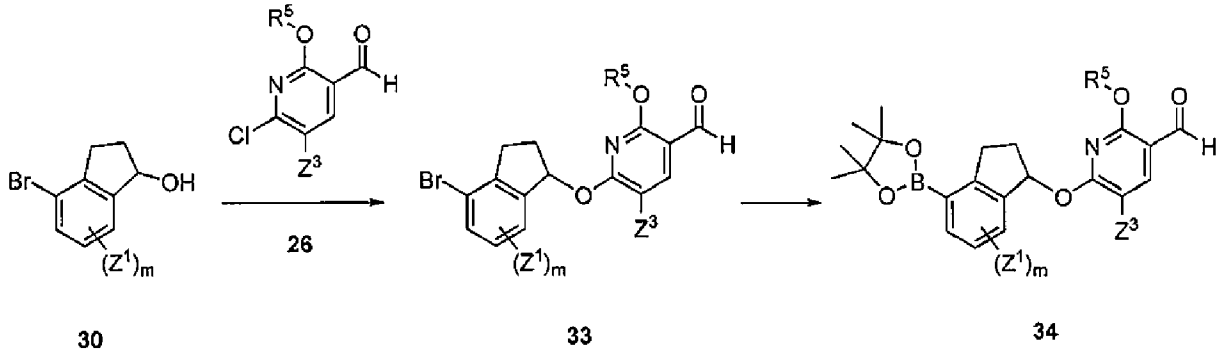
【0446】 雙茚滿醇之通用合成展示於流程8中。使用許多可用還原條件(硼氫化鈉、氫化鋰鋁及其他)中之一者使經適合取代之溴茚滿酮(29)還原為茚滿醇(30)。若需要對映異構性增濃之(30)，則亦可用不對稱還原條件，例如科里氏CBS還原(Corey's CBS reduction)。硼基化後接過渡金屬催化之聯芳基偶合，得到雙茚滿醇(32)，其可如流程4、5及6中所示進一步加工為目標化合物。

流程8



【0447】 可使用諸如氫化鈉之強鹼在加熱下或者使用過渡金屬催化之偶合條件(如文獻中所描述，諸如烏爾曼醚合成，其使用基於銅之催化劑；及布赫瓦爾德-哈特維希反應，其使用諸如$Pd(dba)_2$之鈀催化劑、諸如XPhos之配位體，在諸如碳酸銫之鹼存在下)來使溴茚滿醇(30)與經取代之2-氯吡啶(26)偶合，視情況後接硼基化，得到建構組元(33)及(34) (流程9)。

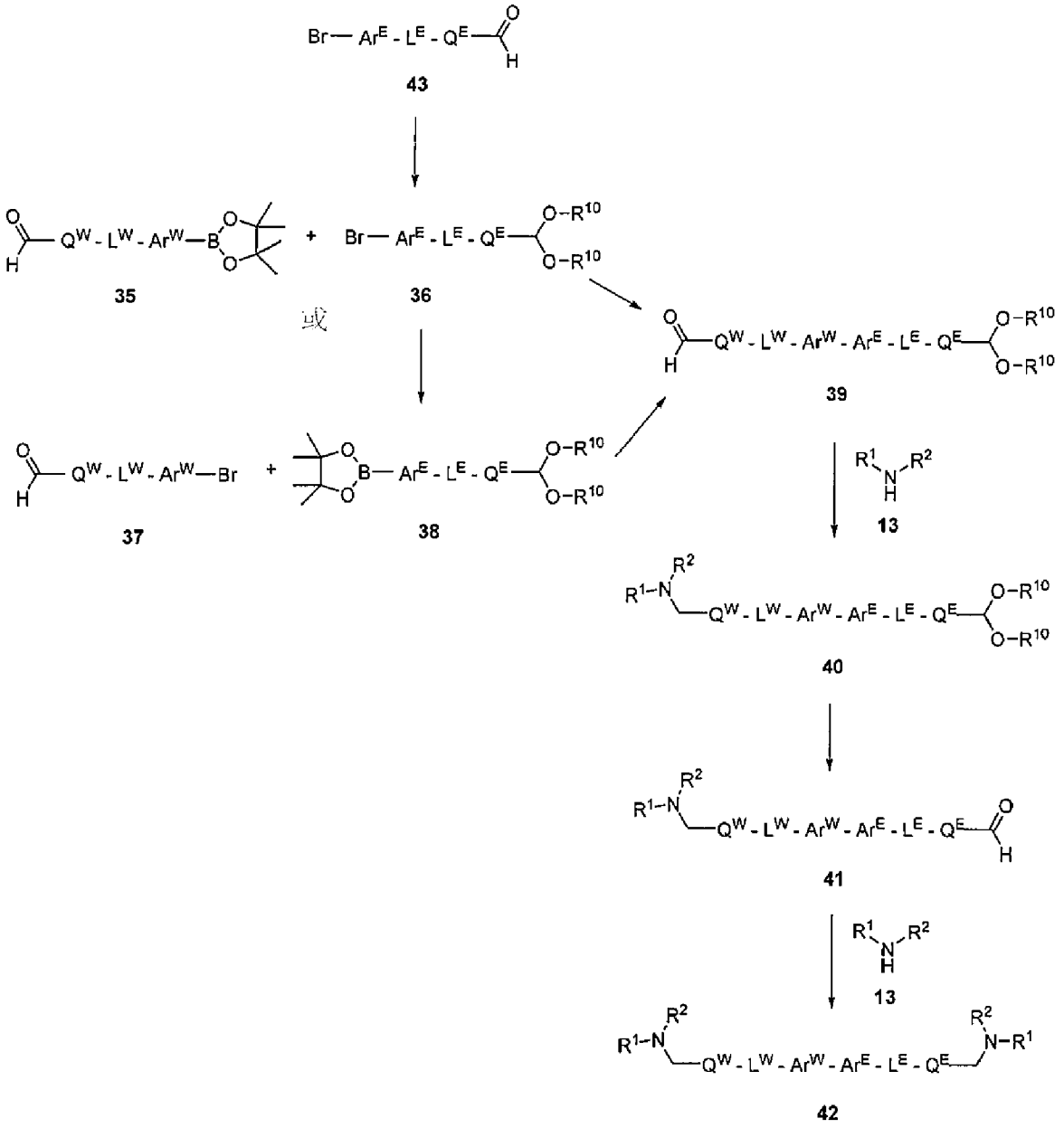
流程9



【0448】 非對稱化合物之通用合成展示於流程10中(R^{10}為烷基)。建構組元(35)及(36)以及(37)及(38)可在鈀催化之反應中進行偶合，得到(39)。使用諸如$Pd(PPh_3)_4$之鈀催化劑使硼酸酯(35或38)與相應偶合搭配物

(36或37)偶合，得到(39)。使得能夠形成Ar^E-Ar^W鍵但採用替代性偶合搭配物及試劑的鈀介導之交叉偶合反應包括例如根岸反應、熊田反應及施蒂勒反應。(36)可經由醛之標準縮醛形成自(43)獲得，且可使用標準硼基化條件轉化為硼酸酯(38)。用適合之胺(13)在還原性胺化條件下處理(39)，得到(40)。在酸性條件下進行縮醛脫保護，後接使用不同胺之第二還原性胺化，得到非對稱化合物(42)。

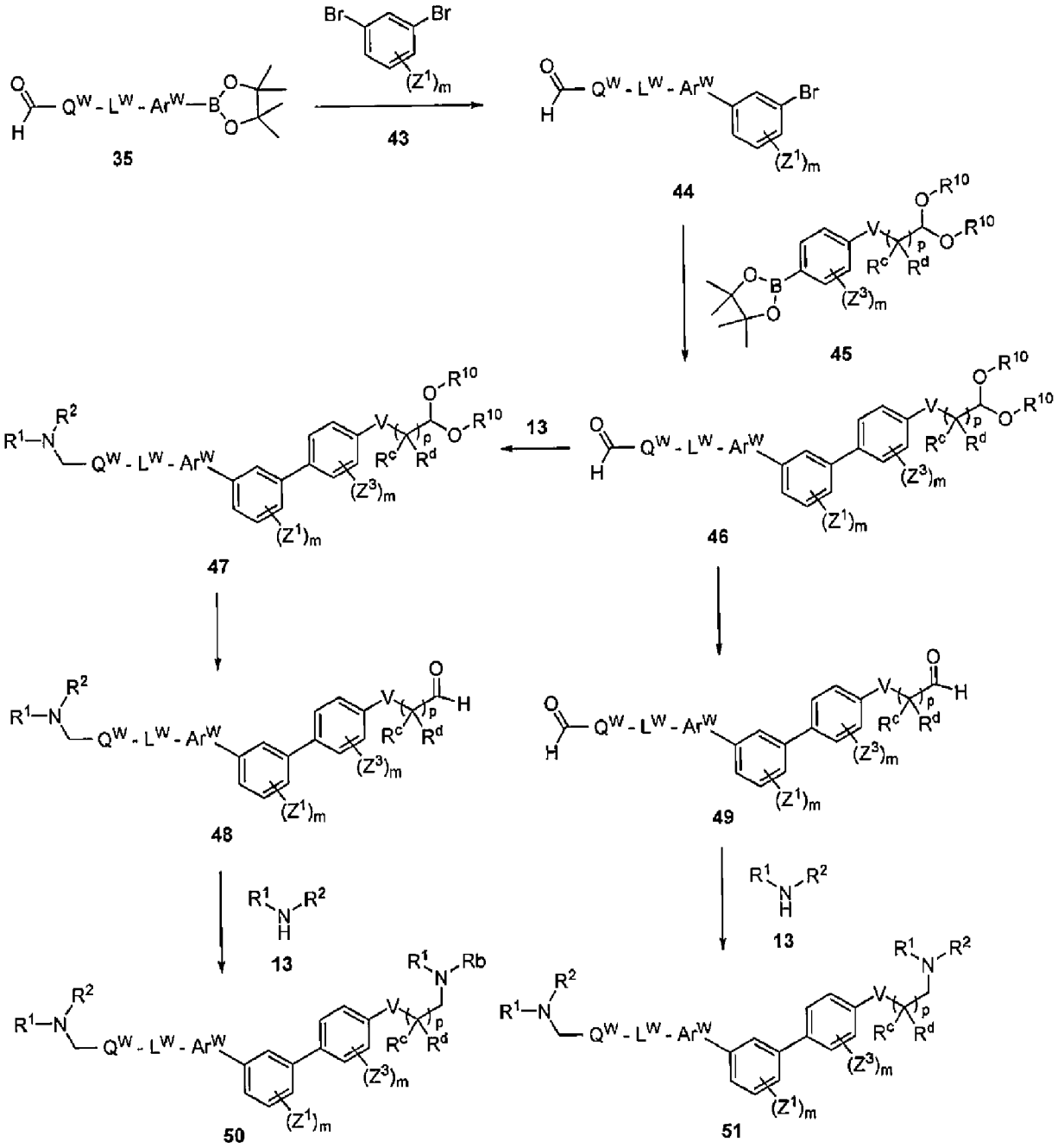
流程10



【0449】 其中L^E為一鍵且Q^E為苯基之化合物的通用合成展示於流程

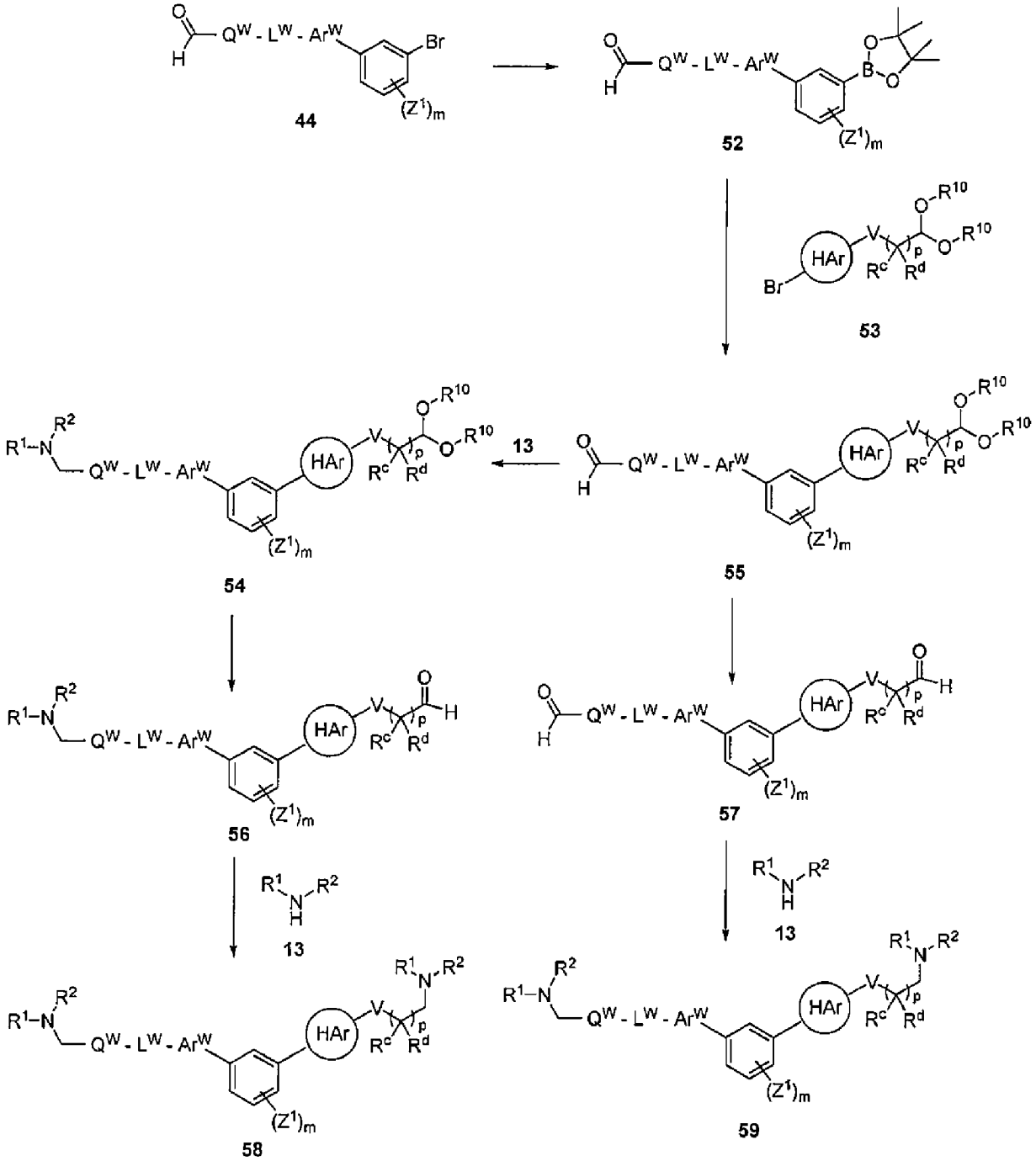
11中。硼酸酯(35)及經取代之1,3-二溴苯(43)可在鈀催化之反應中進行偶合，得到芳基溴(44)。使用硼酸酯(45)之第二鈀催化之偶合反應得到(46)，其可經歷使用胺(13)之還原性胺化，得到(47)。(47)在酸性條件下縮醛水解，得到醛(48)，其可經歷另一個使用不同胺(13)之還原性胺化，得到(50)。縮醛(46)之酸性水解得到二醛(49)，其經過使用適當胺之還原性胺化，得到(51)。

流程11



【0450】 可將建構組元(44)轉化為硼酸酯(52) (流程12)，且在鈀催化之反應中與經取代之雜芳基溴(53)偶合，得到(55)。向目標化合物(58)及(59)之轉化率可與流程11類似執行。

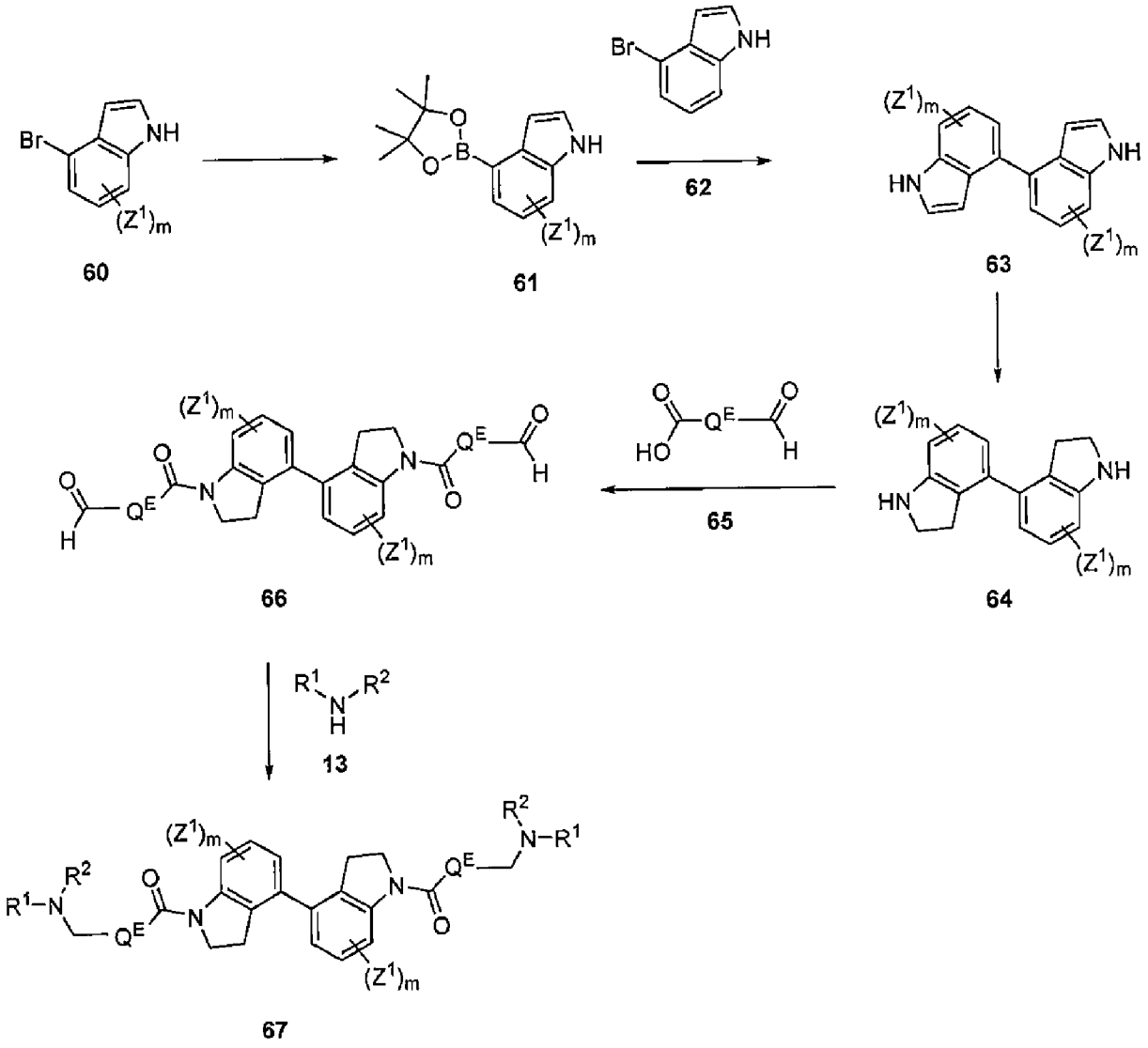
流程12



【0451】 含吲哚啉化合物之通用合成展示於流程13中。可將經取代之4-溴吲哚(60)轉化為硼酸酯(61)，且在鈀催化之反應中與另一個經取代

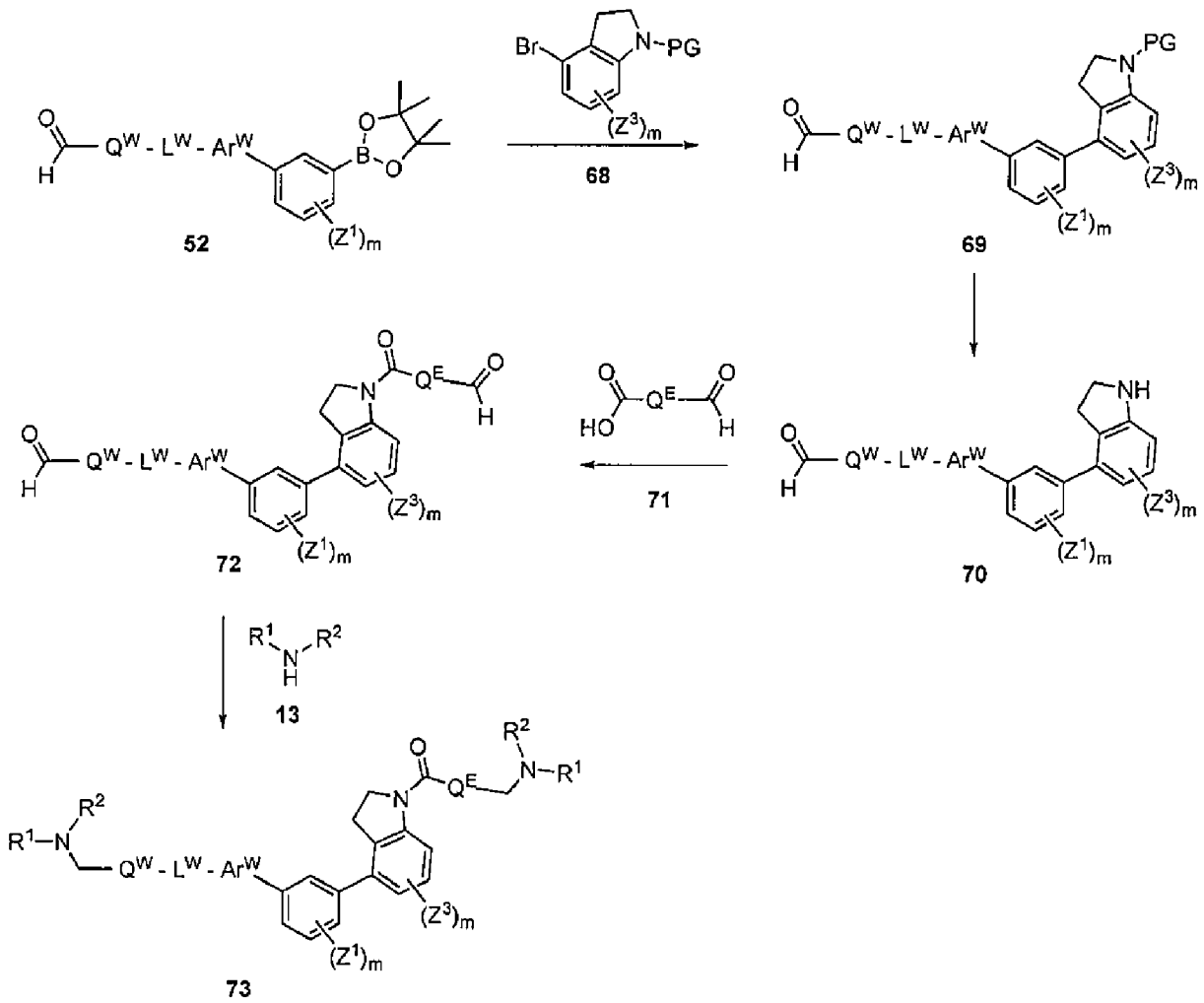
之4-溴吲哚偶合，得到雙吲哚(63)。在乙酸中使用諸如氰基硼氫化鈉的適合之還原劑進行還原，得到雙吲哚啉(64)，其可用適合之羧酸(65)在諸如HATU或EDCI之偶合劑存在下醯基化，得到二醛(66)。用胺在還原性胺化條件下處理，得到化合物(67)。

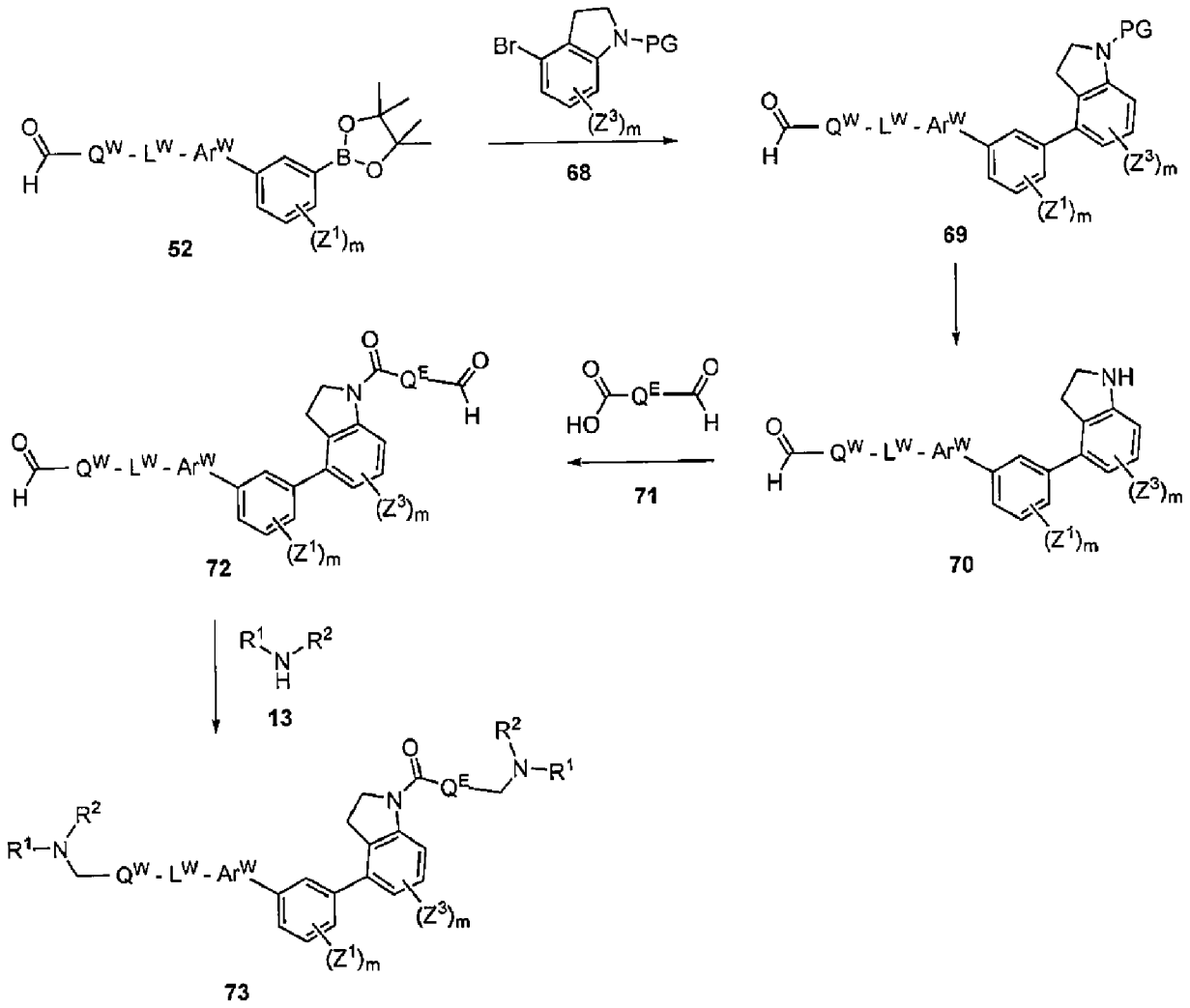
流程13



【0452】 可在鈀催化之反應中使硼酸酯(52)與經取代的N-受保護之4-溴吲哚啉(68)偶合，得到(69)。移除保護基後接用羧酸(71)在諸如HATU或EDCI之偶合劑存在下醯化，得到二醛(72)。用胺在還原性胺化條件下處理，得到化合物(73)。

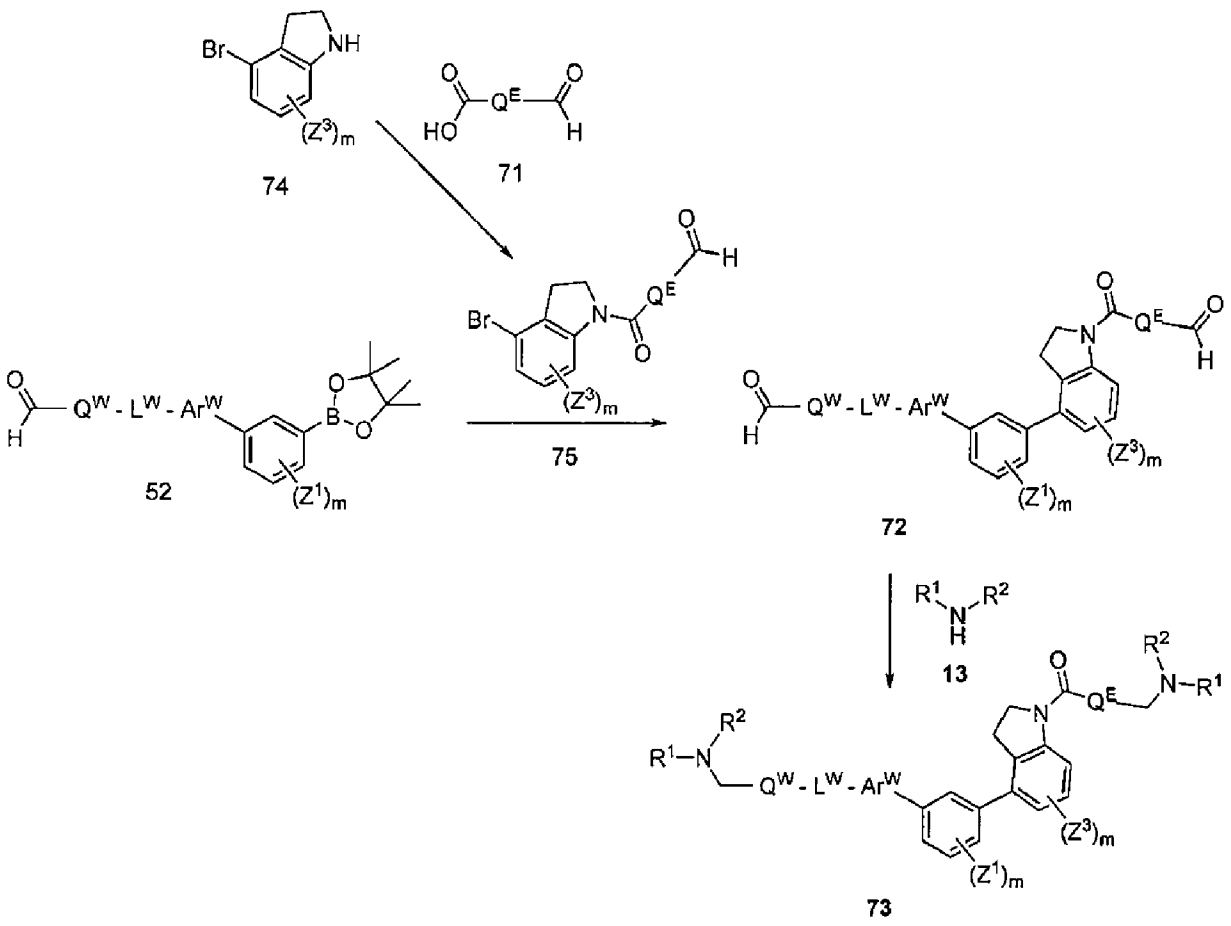
流程14


52
68
69
70
71
72
13
73



【0453】 或者，化合物(73)可藉由以下來製造：用適合之羧酸(71)在諸如HATU或EDCI之偶合劑存在下使經取代之4-溴吲哚啉(74)醯化為(75)，後接在鈀催化之反應中與硼酸酯(52)偶合，得到二醛(72)。用胺在還原性胺化條件下處理，得到化合物(73)。

流程15



【0454】

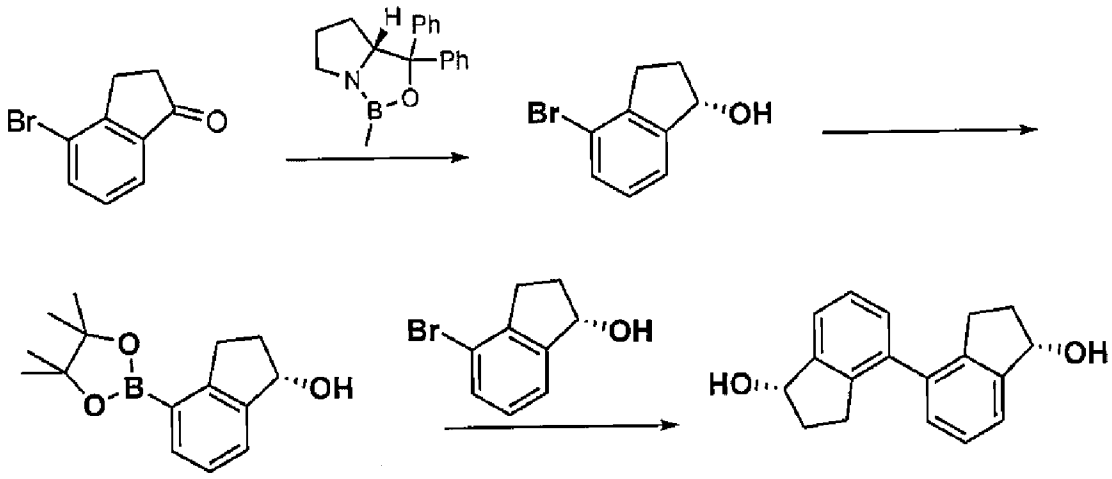
實例

使用IUPAC命名定則或使用ChemBioDraw Ultra第14.0版對化合物進行命名結構以ChemBioDraw Ultra第14.0版繪製。

【0455】 當不特定描述起始物質之製造時，該化合物為已知的或可以類似於此項技術中已知之方法的方式或如實例中所揭示來加以製備。熟習此項技術者應瞭解，本文所描述之合成方法僅為用於製備本文所描述之化合物之方法的代表，且可使用其他已知方法及本文所描述之方法的變化形式。各種實例中所描述之方法或特徵可組合或以各種方式調試以提供製造本文所描述之化合物的額外方式。

【0456】

中間物1：(1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二醇



【0457】 步驟1：在N_2下向500 mL圓底燒瓶中添加(R)-(+)-2-甲基-CBS-噁唑硼啶 (985 mg，3.55 mmol)、甲苯(5 mL)及硼烷-二甲基硫醚(12.36 mL，130 mmol)。將反應物在室溫下攪拌10分鐘，隨後用DCM (20 mL)稀釋，且冷卻至-20℃。歷經30分鐘逐滴添加4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(5 g，23.69 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液，同時將反應溫度維持在-20±5℃下。在添加完全之後，攪拌反應物2小時，隨後藉由逐滴添加MeOH (50 mL)來使其淬滅。用額外MeOH (60 mL)稀釋反應混合物，且在大氣壓下蒸餾溶劑。分兩次添加MeOH (60 mL)，且重複蒸餾兩次。最終，在減壓下蒸發所有溶劑，得到固體，藉由矽膠管柱層析(EA/己烷)來對其進行純化，得到呈固體狀之(S)-4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-醇。產物可自5:1己烷-EtOAc再結晶。

【0458】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 - 7.37 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.05 (m, 1H), 5.36 (dd, J = 6.1, 2.0 Hz, 1H), 5.10 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 2.97 - 2.79 (m, 1H), 2.68 (dt, J = 15.6, 7.6 Hz, 1H), 2.41 - 2.22 (m, 1H), 1.77 (dt, J = 19.0, 7.0 Hz, 1H)。

【0459】 步驟2：向(S)-4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(1.10 g，5.16 mmol)於二噁烷(15 mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(1.57 g，

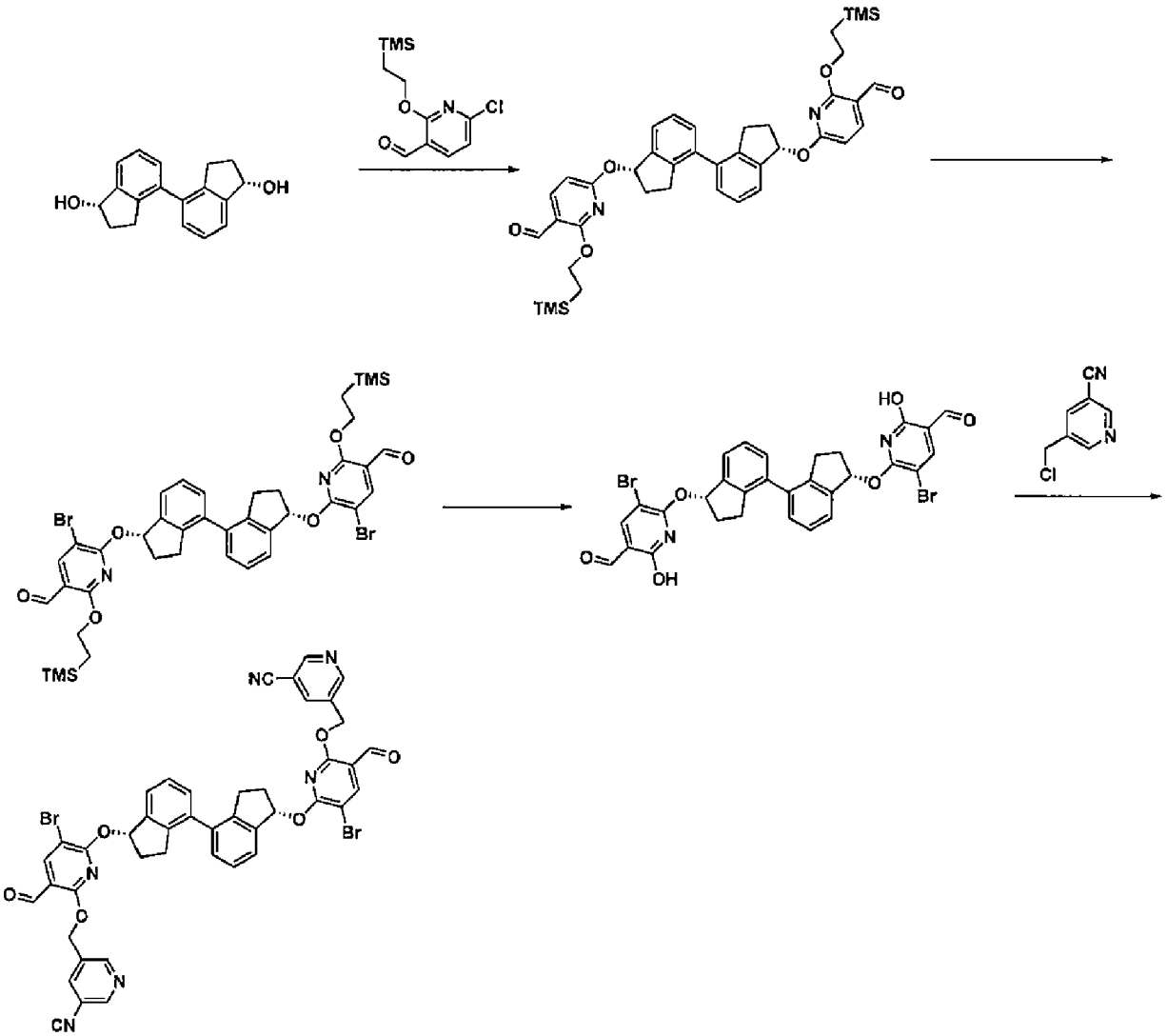
6.195 mmol)、KOAc (1.52 g，15 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (377 mg，0.516 mmol)。使N_2鼓泡通過混合物持續2分鐘，且將燒瓶加熱至90℃持續2小時。使反應物冷卻至室溫(rt)，且用100 mL EtOAc稀釋，用水洗滌(3次)，用Na_2SO_4乾燥，且濃縮，得到油狀物。藉由矽膠層析用EtOAc及己烷溶離來對此進行純化，得到在靜置時緩慢結晶的呈油狀之(S)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.20 - 5.08 (m, 1H), 4.98 (q, J = 6.1, 5.6 Hz, 1H), 3.18 - 3.01 (m, 1H), 2.78 (dt, J = 16.3, 7.9 Hz, 1H), 2.36 - 2.19 (m, 1H), 1.82 - 1.61 (m, 1H), 1.27 (d, J = 1.9 Hz, 14H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{15}H_{20}BO_2$ [M-OH]$^+$計算值: 243.1; 實驗值: 243.2。

【0460】 步驟3：在N_2下在加熱塊中將(S)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(1.53 g，5.90 mmol)、(S)-4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(1.32 g，6.19 mmol)、Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$ (0.431 g，0.59 mmol)及Na_2CO_3 (5.89 mL，12 mmol，2 M)於30 mL二噁烷中之混合物加熱至85℃持續2小時，此時藉由LCMS確認消耗所有SM。在冷卻至室溫之後，用EtOAc及水稀釋反應物。分離有機層，用Na_2SO_4乾燥，且濃縮。藉由矽膠層析(用EtOAc-己烷溶離)來純化，得到在靜置時結晶的呈輕質油狀之(1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二醇。[M-OH]+ = 249.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.20 - 5.08 (m, 1H), 4.98 (q, J = 6.1, 5.6 Hz, 1H), 3.18 - 3.01 (m, 1H), 2.78 (dt, J =

16.3, 7.9 Hz, 1H), 2.36 - 2.19 (m, 1H), 1.82 - 1.61 (m, 1H), 1.27 (d, J = 1.9 Hz, 14H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{18}H_{17}O$ [M-OH]$^+$計算值: 249.1; 實驗值: 249.2

【0461】

中間物2：5,5'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-溴-3-甲醯基吡啶-6,2-二基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈



【0462】步驟1：使用與中間物3相同之方法，藉由用6-氯-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛取代6-氯-2-甲氧基菸鹼醛來製備6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(2-

(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.25 (s, 2H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.59 (dd, J = 6.8, 4.7 Hz, 2H), 6.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.67 - 4.51 (m, 5H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.08 - 2.85 (m, 4H), 2.78 (dt, J = 15.8, 7.0 Hz, 2H), 2.62 (dq, J = 13.6, 7.1 Hz, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 0.08 (s, 18H)。

【0463】 步驟2 將6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛) (200 mg，0.231 mmol)及氟化銫(140 mg，0.923 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液加熱至60℃持續2小時。使反應物冷卻至室溫，且用100 mL DCM稀釋，用pH 3.0檸檬酸鹽緩衝液洗滌(3次)，用Na_2SO_4乾燥，且濃縮，得到呈油狀之6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-溴-2-羥基菸鹼醛)。

【0464】 ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.18 (s, 2H), 8.25 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.38 - 7.23 (m, 4H), 6.57 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.67 - 4.58 (m, 4H), 3.03 (ddd, J = 15.9, 8.7, 4.3 Hz, 2H), 2.88 - 2.63 (m, 4H), 2.31 - 2.15 (m, 2H), 1.32 - 1.17 (m, 4H), 0.08 (s, 18H)。

【0465】 步驟3：在20 mL小瓶中將6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-溴-2-羥基菸鹼醛(100 mg，0.15 mmol)溶解於2 mL DMF中，且用K_2CO_3 (155 mg，1.12 mmol)、5-(氯甲基)菸鹼腈鹽酸鹽(71 mg，0.325 mmol)及碘化鈉(45 mg，0.3 mmol)處理。在N_2下於65℃下攪拌2小時。將反應物分配於pH 3檸檬酸鹽緩衝液與DCM之間。用水洗滌有機物3次，用$MgSO_4$乾燥，過

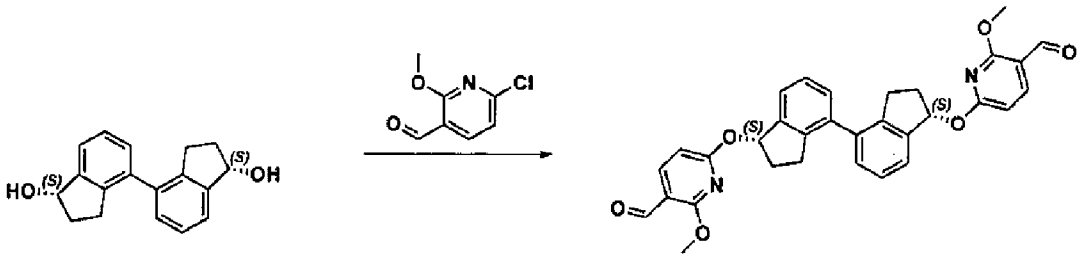
濾，且濃縮，得到呈半固體狀之6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-溴-2-羥基菸鹼醛)。此物質不經純化即用於下文反應中。

【0466】步驟4：在加熱塊中將6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-溴-2-羥基菸鹼醛) (100 mg，0.15 mmol)、5-(氯甲基)菸鹼腈鹽酸鹽(74 mg，0.357 mmol)、K_2CO_3 (155 mg，1.13 mmol)及NaI (45 mg，0.30 mmol)於2 mL DMF中之混合物加熱至85℃持續1小時，此時藉由LCMS確認似乎消耗所有SM。在冷卻至室溫之後，用DCM及水稀釋反應物。分離有機層，用Na_2SO_4乾燥，且濃縮。藉由矽膠層析(用EtOAc-DCM溶離)來純化，得到呈粉末狀之5,5'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-溴-3-甲醯基吡啶-6,2-二基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈。

【0467】LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): C44H30Br2N6O6 $[M+H]^+$計算值：898.07; 實驗值: 898.06

【0468】

中間物3：6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛)

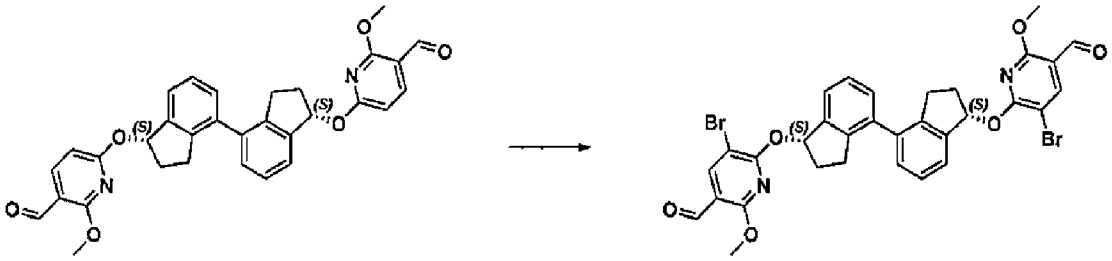


【0469】將中間物1 (250 mg，0.939 mmol)及6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(403 mg，2.43 mmol)之溶液溶解於4 mL甲苯中，且使N_2鼓泡通過該溶液持續5分鐘。添加乙酸鈀(II) (32 mg，0.141 mmol)、2-二第三丁基膦基-

2',4',6'-三異丙基聯苯(60 mg，0.141 mmol)及Cs_2CO_3 (1.22 g，3.76 mmol)，且使N_2再鼓泡2分鐘。隨後在劇烈攪拌下將反應物加熱至85℃持續16小時。在冷卻至室溫之後，用50 mL DCM稀釋反應物，且經由Celite®過濾。藉由矽膠層析(用EtOAc-己烷溶離)來純化濾液，得到呈固體狀之6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.24 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.37 - 7.22 (m, 6H), 6.66 (dd, J = 7.0, 4.6 Hz, 2H), 6.41 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 2H), 4.11 (s, 6H), 3.02 (ddd, J = 15.7, 8.6, 5.3 Hz, 2H), 2.79 (ddd, J = 16.1, 8.4, 5.8 Hz, 2H), 2.64 (dddd, J = 13.6, 8.4, 7.0, 5.2 Hz, 2H), 2.22 (ddt, J = 13.7, 8.7, 5.4 Hz, 2H)。

【0470】

中間物4：6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基菸鹼醛)



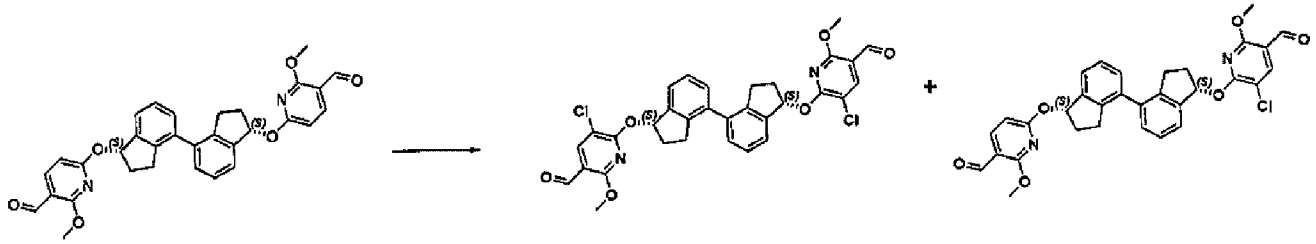
【0471】用10 mL DMF稀釋中間物3 (468 mg，0.87 mmol)於20 mL $CHCl_3$中之溶液，且用NBS (310 mg，1.74 mmol)及TFA (0.01 mL，0.131 mmol)處理。將反應物在50℃下攪拌2小時，隨後冷卻至室溫，且攪拌隔夜。用50 mL DCM稀釋反應物，且與飽和硫代硫酸鈉溶液一起攪拌15分鐘。用硫酸鈉乾燥有機層，且濃縮。藉由矽膠層析用EtOAc-己烷溶離來純化，得到呈固體狀之6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-

聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基菸鹼醛)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.17 (s, 2H), 8.26 (s, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.39 - 7.26 (m, 6H), 6.64 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.11 (s, 6H), 3.03 (ddd, J = 16.0, 8.7, 4.4 Hz, 2H), 2.83 (dt, J = 15.7, 7.2 Hz, 2H), 2.72 (ddd, J = 13.8, 7.3, 4.6 Hz, 2H), 2.25 (ddt, J = 14.2, 8.8, 6.0 Hz, 2H)。

【0472】

中間物5：6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛)及

中間物6：5-氯-6-(((1S,1'S)-1'-((5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1-基)氧基)-2-甲氧基菸鹼醛



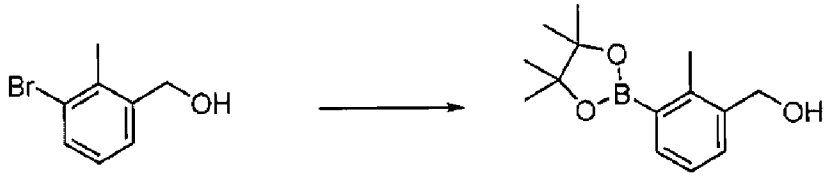
【0473】用3 mL DMF稀釋中間物3 (94 mg，0.175 mmol)於720 mL $CHCl_3$中之溶液，且用Palau-Cl (81 mg，0.38 mmol)及TFA (0.0033 mL，0.044 mmol)處理。將反應物在40℃下攪拌2天。用50 mL DCM稀釋反應物，且與飽和硫代硫酸鈉一起攪拌15分鐘。用pH 3檸檬酸鹽緩衝液洗滌有機層(2次)，用硫酸鈉乾燥，且濃縮。藉由矽膠層析用EtOAc-己烷溶離來純化，得到中間物5及中間物6。

【0474】中間物5：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.19 (s, 2H), 8.11 (s, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.37 - 7.24 (m, 4H), 6.71 - 6.63 (m, 2H), 4.12 (s, 6H), 3.04 (ddd, J = 16.0, 8.7, 4.6 Hz, 2H), 2.88 - 2.76 (m, 2H), 2.77 - 2.64 (m, 2H), 2.33 - 2.20 (m, 2H)。

【0475】 中間物6：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.29 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.32 (m, 4H), 6.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.03 (td, J = 10.4, 8.7, 4.9 Hz, 2H), 2.82 (dt, J = 15.8, 7.4 Hz, 2H), 2.71 (dt, J = 13.7, 6.5 Hz, 2H), 2.27 (dd, J = 16.4, 8.2 Hz, 2H)。

【0476】

中間物7：(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)甲醇



【0477】 向(3-溴-2-甲基苯基)甲醇(7.00 g，34.8 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(10.61 g，41.8 mmol)、KOAc (10.24 g，104 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (2.545 g，3.48 mmol)。使N_2鼓泡通過混合物持續2分鐘，且將燒瓶加熱至90℃持續2小時。使反應物冷卻至室溫，且用100 mL EtOAc稀釋，用水洗滌(3次)，用Na_2SO_4乾燥，且濃縮，得到油狀物。藉由矽膠層析用EtOAc及己烷溶離來對此進行純化，得到在靜置時緩慢結晶的呈油狀之(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)甲醇。$[M-OH]^+$ = 231。H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 5.04 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.28 (s, 12H)。

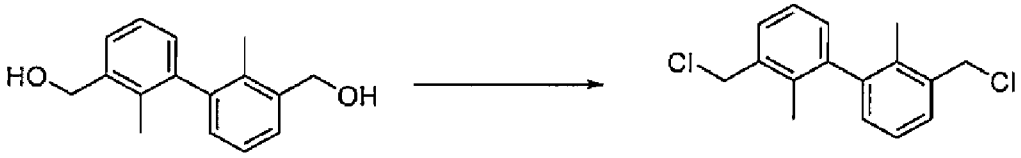
【0478】

中間物8：(2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)二甲醇

【0479】 在N_2下向(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)甲醇(1.728 g，6,96 mmol)、(3-溴-2-甲基苯基)甲醇(1.40 g，6.96 mmol)、Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$ (0.509 g，0.696 mmol)及碳酸鉀(1.922 g，13.93 mmol)之混合物中添加溶劑混合物(20 mL二噁烷及5 mL水)，且在加熱塊中將其加熱至85℃持續2小時，藉由LCMS確認消耗所有SM。在冷卻至室溫之後，用EtOAc及水稀釋反應物。分離有機層，用Na_2SO_4乾燥，且濃縮。藉由矽膠層析(用EtOAc-己烷溶離)來純化，得到在靜置時結晶的呈輕質油狀之(2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)二甲醇。$[M-OH]^+$ = 225。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.37 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.92 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.10 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 5.4 Hz, 4H), 1.88 (s, 6H)。

【0480】

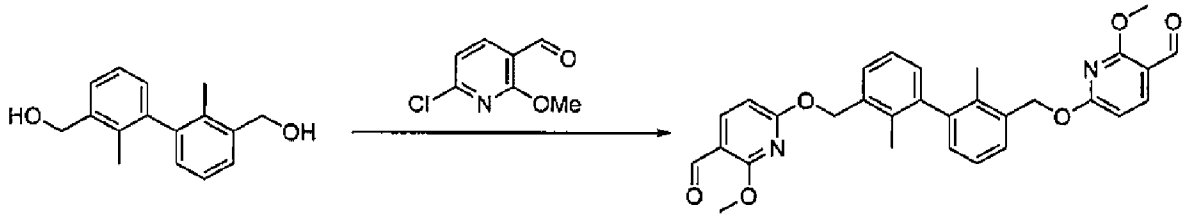
中間物9：3,3'-雙(氯甲基)-2,2'-二甲基-1,1'-聯苯



【0481】 將(2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)二甲醇 (3.0 g，12.8 mmol)溶解於10 mL DCM中，且使其冷卻至0℃。添加TEA (17.25 mL，123.8 mmol)及MsCl (9.58 mL，123.8 mmol)，且使反應物升溫至室溫且攪拌24小時。在劇烈攪拌下用水及DCM稀釋反應物。分離各層，且用1N HCl洗滌有機層，用$MgSO_4$乾燥，且濃縮。將殘餘物溶解於甲苯中，且再次濃縮(2次)，得到呈油狀之產物。

【0482】

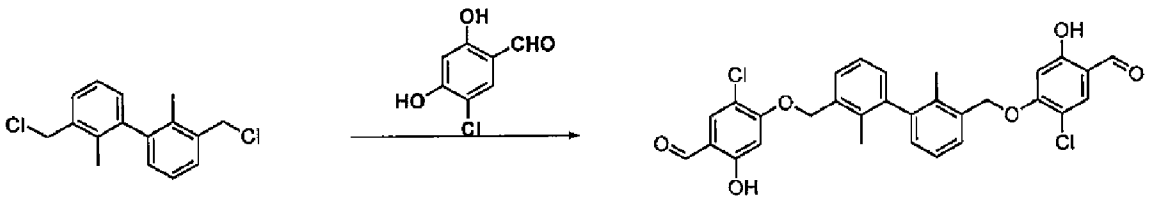
中間物10：6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛)



【0483】 在20 mL密封微波小瓶(20 mL)中在85℃下加熱碳酸銫(1.3 g，4.04 mmol)、乙酸鈀(II) (43 mg，0.40 mmol)、2-二第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(第三丁基Xphos) (171 mg，0.40 mmol)、+ 6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(434 mg，2.53 mmol)及(2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)二甲醇(245 mg，1.01 mmol)於甲苯(3 mL)中之混合物。在4小時之後，使反應混合物向下冷卻，且藉由管柱層析(ISCO (40 g管柱，歷經15分鐘1%乙酸乙酯/己烷-50%乙酸乙酯/己烷-以乾量加載)來純化，得到呈固體狀之產物。ES/MS m/z:513.0 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.08 (s, 2H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 6.59 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 2H), 5.54 (s, 4H), 4.01 (s, 6H), 1.98 (d, J = 12.3 Hz, 6H)。

【0484】

中間物11：4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-羥基苯甲醛)

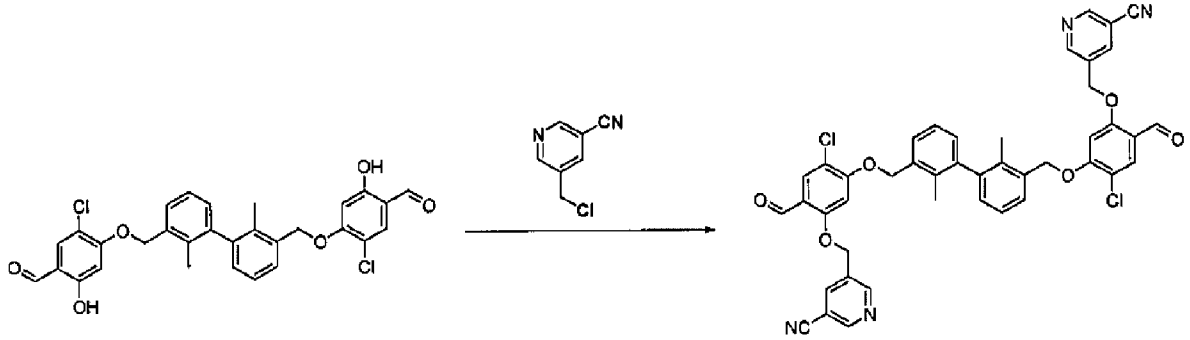


【0485】 用$NaHCO_3$ (1.50 g，8 mmol)處理5-氯-2,4-二羥基苯甲醛

(1.36 g，8 mmol)於10 mL DMF中之懸浮液，且在N_2下攪拌30分鐘。添加含3,3'-雙(氯甲基)-2,2'-二甲基-1,1'-聯苯(1.00 g，8 mmol)之2 mL DMF，後接NaI (1.07 g，7 mmol)。將反應混合物在55℃下加熱4小時，此時使反應物冷卻至室溫，且用EtOAc及pH 4檸檬酸鹽緩衝液稀釋。在攪拌5分鐘之後，過濾混合物，得到淺色沈澱。分離濾液，且用額外EtOAc洗滌水層。合併有機層，用Na_2SO_4乾燥，且濃縮，得到半固體。合併沈澱及半固體，得到所要產物4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-羥基苯甲醛)。[M+H] = 550.72。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 2H), 10.01 (s, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.85 (s, 2H), 5.31 (s, 4H), 2.00 (s, 6H)。

【0486】

中間物12：5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-6-甲醯基-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈

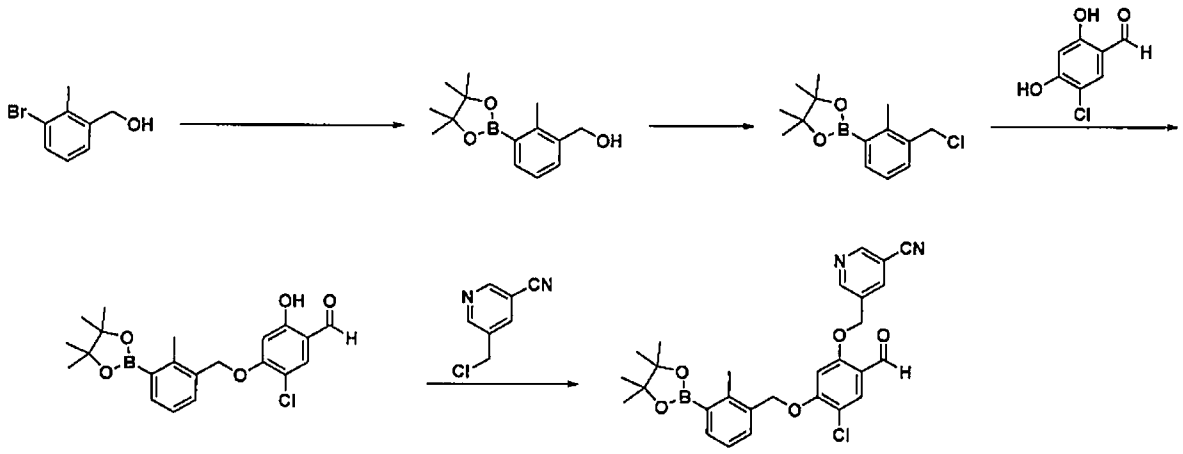


【0487】 在N_2下用Cs_2CO_3 (816 mg，2.5 mmol)處理4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-羥基苯甲醛) (277 mg，0.502 mmol)於1 mL DMF中之溶液，且將混合物在N_2下於室溫下攪拌15分鐘。將5-(氯甲基)菸鹼腈 (230 mg，1.5 mmol)及NaI (151 mg，1.00 mmol)及反應物在N_2下於60℃下攪拌6小時。用EtOAc及水稀釋

混合物，且劇烈攪拌15分鐘。過濾沈澱，得到呈固體狀之所要產物。用5% LiCl洗滌濾液(2次)，用Na_2SO_4乾燥，且濃縮。藉由ISCO (DCM-MeOH)來純化源於濾液之物質，得到呈固體狀之額外產物。藉由RP-HPLC純化來製備分析樣品，得到固體。[M+H] = 783.01。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.21 (s, 2H), 9.02 (m, 4H), 8.54 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.53 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 4H), 7.14 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.47 (s, 4H), 5.42 (s, 4H), 2.02 (s, 3H)。

【0488】

中間物13：5-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈



【0489】 步驟-1：在氬氣氛圍下向(3-溴-2-甲基苯基)甲醇(1.0 g，5.0 mmol)、$B_2(pin)_2$ (2.0 g，8.0 mmol)、Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2 (600 mg，0.75 mmol)於二噁烷(200 mL)中之攪拌溶液中立即添加KOAc (1.5 g，15 mmol)。將反應混合物在85℃下攪拌16小時，經由矽藻土墊過濾，且用EtOAc洗滌。藉由急驟管柱層析(0-50% EtOAc/己烷)來純化粗產物。合併含有產物之溶離份，在減壓下移除溶劑，得到油狀物，在己烷中攪拌(或濕磨)該油狀物，且過濾，得到產物(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)甲醇。^{1}H NMR: ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.72-7.70 (m,

1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.36 (s, 12H)。

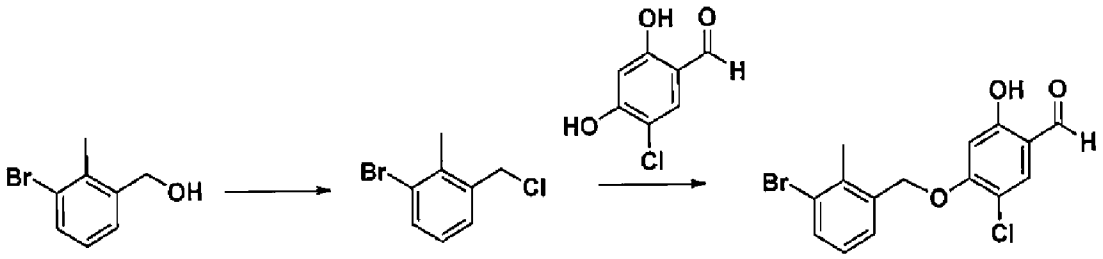
【0490】 步驟-2：在氬氣氛圍下於0℃下向(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)甲醇-2 (250 mg，1.0 mmol)、DIPEA (260 mg，2.0 mmol)之攪拌溶液中逐滴添加甲磺醯氯(140 mg，1.2 mmol)，且使反應混合物升溫至室溫，且攪拌隔夜。在16小時之後，將其分配於水與CH_2Cl_2之間，經無水Na_2SO_4乾燥經分離之有機層。在減壓下濃縮溶劑，且粗產物2-(3-(氯甲基)-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR: ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.76-7.75 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.36 (s, 12H)。

【0491】 步驟-3：在氬氣氛圍下向5-氯-2,4-二羥基苯甲醛-4 (170 mg，0.81 mmol)於DMF (6 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(120 mg，1.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌15分鐘，且立即添加2-(3-(氯甲基)-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(180 mg，0.68 mmol)與THF (6 mL)中之溶液，後接碘化鈉(100 mg，0.68 mmol)。將反應物在60℃下攪拌16小時。用CH_2Cl_2稀釋反應混合物，用飽和NH_4Cl水溶液使其淬滅，且用CH_2Cl_2 (3 × 10 mL)萃取。經Na_2SO_4乾燥有機層，在減壓下移除溶劑，且藉由急驟管柱層析(0 -> 50% EtOAc/己烷)來純化，得到5-氯-2-羥基-4-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)苯甲醛。^{1}H NMR: ($CDCl_3$, 400 MHz):δ 11.43 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.62-7.45 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.37 (s, 12H)。

【0492】 步驟-4：在室溫下向5-氯-2-羥基-4-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)苯甲醛(100 mg，0.25 mmol)及碳酸銫(160 mg 0.50 mmol)於DMF (3 mL)中之攪拌溶液中添加5-(氯甲基)菸鹼腈(75 mg，0.5 mmol)及碘化鈉(37 mg，0.25 mmol)，且隨後將其加熱至75℃。在兩小時之後，用飽和NH_4Cl水溶液使其淬滅，用CH_2Cl_2萃取，經無水Na_2SO_4乾燥。在減壓下移除溶劑，且藉由急驟管柱層析來純化，得到產物5-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈。^1H NMR: ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 10.25 (s, 1H), 8.89-8.88 (m, 2H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.37 (s, 12H)。

【0493】

中間物14：4-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-5-氯-2-羥基苯甲醛



【0494】

步驟-1

在氬氣氛圍下於0℃下向(3-溴-2-甲基苯基)甲醇(5 g，24.9 mmol)、TEA (5.2 mL)於二氯甲烷中之溶液中逐滴添加MsCl (2.3 mL，29.8 mmol)。使溶液升溫至環境溫度，且攪拌16小時。將反應混合物分配於DCM/水之間，萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，得到呈液體狀之1-溴-3-(氯甲基)-2-甲基苯5.1 g (>95%純，在室溫下歷經2週穩定)。

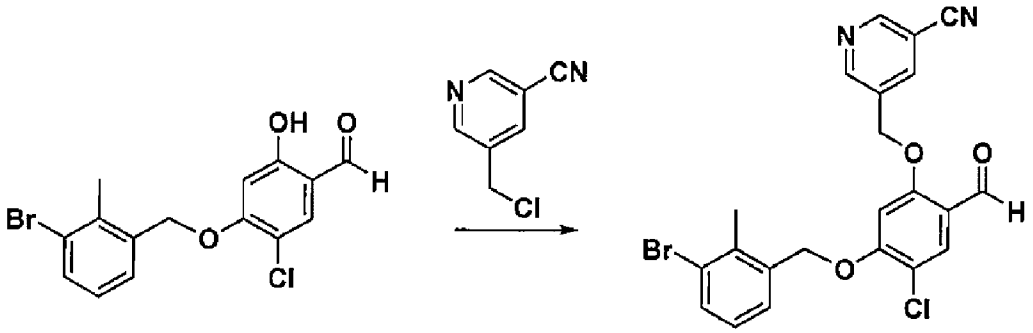
【0495】

步驟-2

在氬氣下向5-氯-2,4-二羥基苯甲醛(1.6 g，9.27 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中添加$NaHCO_3$ (1.04 g，16.86 mmol)，且攪拌10分鐘。立即添加1-溴-3-(氯甲基)-2-甲基苯(1.85 g，8.43 mmol)於THF (15 mL)中之溶液，後接NaI (1.26 g，8.43 mmol)。將混合物在60℃下加熱隔夜。向反應物中添加水(約50 mL)，出現沈澱，且在室溫下攪拌10分鐘(產物伴隨較小雜質沈澱出)，過濾固體，用水洗滌，在真空下乾燥，得到粗產物。向粗產物(約85%純)中添加2% MeOH/DCM (約60-80 mL)，在50℃下升溫5分鐘達到最大溶解(或音波處理2分鐘)，過濾不溶性物質(固體雜質)，用冰冷2% MeOH/DCM (10 mL × 2) 清洗，且純產物在過濾的同時在冷溶液中結晶出。將濾液在0℃下保持30分鐘。過濾固體產物(純產物)，用冷2% MeOH/DCM (10 mL × 2)清洗，得到呈固體狀之4-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-5-氯-2-羥基苯甲醛，且將母液在0℃下保持30分鐘以分離第二批。

【0496】

中間物15：5-((5-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-4-氯-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈

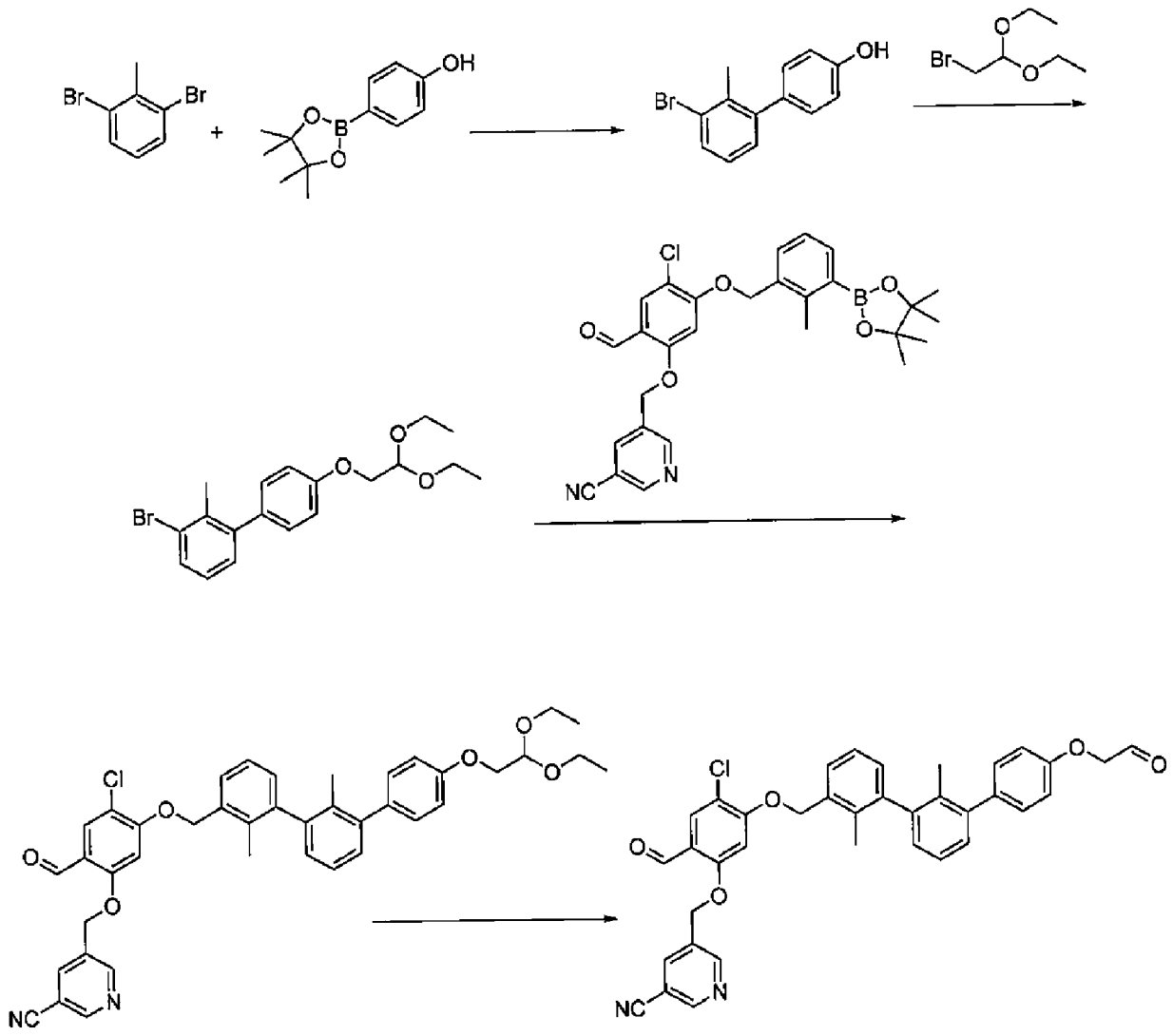


【0497】 在100 mL RB燒瓶中裝入4-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-5-

氯-2-羥基苯甲醛(1.7 g，4.78 mmol)及Cs_2CO_3 (3.11 g，9.56 mmol)、DMF (25 mL)之混合物，且在氬氣下攪拌5分鐘。立即向充分攪拌之混合物中添加5-(氯甲基)菸鹼腈(1.45 g，9.56 mmol)，後接NaI (716 mg，4.78 mmol)，且在75℃下加熱3小時。用水(約50 -60 mL)稀釋，出現沈澱，且在室溫下攪拌10分鐘(產物伴隨較小雜質沈澱出)，過濾固體產物，用水洗滌，在真空下乾燥，得到>80%純產物。為了進一步純化，將(>80%純)物質添加至2% MeOH/DCM(約70 mL)中，音波處理2分鐘(或在50℃下升溫5分鐘)以溶解。將其在0℃下保持冷卻30分鐘。過濾，用2% MeOH/DCM之冷溶液(10 mL × 2)清洗，得到純5-((5-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-4-氯-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。將母液在0℃下保持1小時以用於得到第二批產物。

【0498】

中間物16：5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-4''-(2-側氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈



【0499】用氬氣吹掃1,3-二溴-2-甲基苯(7.5 g，30 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯酚 (2.2 g，10 mmol)、DMF (15 mL)及2N碳酸鉀(5 mL)之混合物持續10分鐘。隨後添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物(410 mg，0.5 mmol)。將所得混合物在50℃下攪拌16小時，且隨後在80℃下攪拌2小時。在冷卻之後，將混合物分配於乙酸乙酯與含3% LiCl之水之間。獲取且濃縮乙酸乙酯層。藉由Combiflash來純化殘餘物，得到呈固體狀之3'-溴-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-醇。^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7.53 (d, 1H), 7.13-7.16 (m, 3H), 7.05 (t, 1H), 6.87 (d, 2H), 4.74 (brs, 1H), 2.31 (s, 3H)。

【0500】向3'-溴-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-醇(1.0 g，3.8 mmol)於NMP

(5 mL)中之溶液中添加含60%氫化鈉之礦物油(460 mg，11 mmol)。在氣體逸出已停止之後，添加2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(2.25 g，11.4 mmol)。將所得混合物在80℃下攪拌4小時。在冷卻之後，將混合物分配於乙酸乙酯與含3% LiCl之水之間。獲取且濃縮乙酸乙酯層。藉由Combiflash來純化殘餘物，得到呈油狀之3-溴-4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-1,1'-聯苯。^{1}H NMR (CDCl3) 7.52 (d, 1H), 7.13-7.20 (m, 3H), 7.05 (t, 1H), 6.96 (d, 2H), 4.86 (t, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.78(dq, 2H), 3.66 (dq, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.26 (m, 6H)。

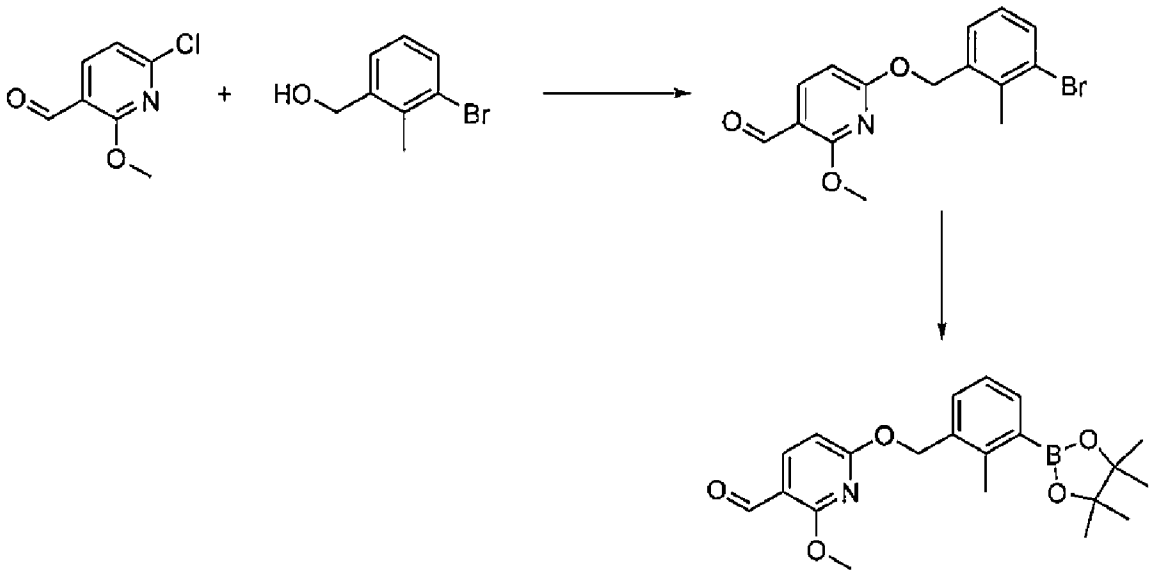
【0501】 用氬氣吹掃3-溴-4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-1,1'-聯苯(380 mg，1 mmol)、5-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(519 mg，1 mmol)、DMF (4 mL)及2N碳酸鉀(0.5 mL)之混合物持續10分鐘。隨後添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物(41 mg，0.05 mmol)。將所得混合物在90℃下攪拌1小時。在冷卻之後，將混合物分配於乙酸乙酯與含3% LiCl之水之間。獲取且濃縮乙酸乙酯層。藉由Combiflash來純化殘餘物，得到呈固體狀之5-((4-氯-5-((4''-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。$[M+H]^+$ 690.1。

【0502】 向5-((4-氯-5-((4''-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(390 mg，0.56 mmol)於二噁烷(5 mL)中之冰冷溶液添加濃HCl (0.5 mL)。隨後將混合物在室溫下攪拌1小時。在用飽和碳酸氫鈉水溶液中和之後，用乙酸乙酯萃取混合物。經硫酸鈉乾燥乙酸乙酯層，且濃縮，得到5-((4-氯-5-

((2,2'-二甲基-4''-(2-側氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈，其不經進一步純化即使用。$[M+H]^+$ 617.0。

【0503】

中間物17：2-甲氧基-6-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲基)氧基)菸鹼醛



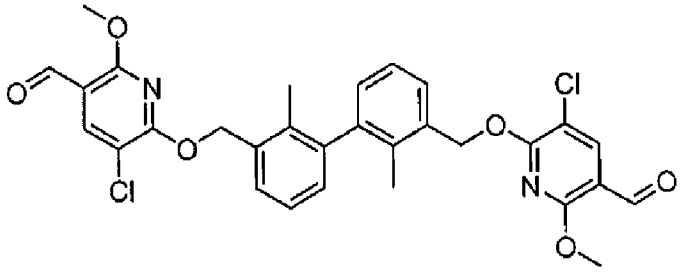
【0504】將(3-溴-2-甲基苯基)甲醇(300 mg，1.49 mmol)溶解於DMF (6 mL)中。添加氫化鈉(於礦物油中之60%分散液，72 mg，及1.79 mmol)。將懸浮液在室溫下攪拌5分鐘，之後一次性添加6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(256 mg，1.49 mmol)。在於室溫下攪拌30分鐘之後，偵測到完全轉化。向混合物中添加EtOAc及水。在減壓下蒸發有機層。藉由矽膠層析使用己烷/EtOAc作為溶離劑來純化殘餘物，得到6-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-2-甲氧基菸鹼醛。

【0505】將6-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-2-甲氧基菸鹼醛(348 mg，1.035 mmol)溶解於DMF (5 mL)中，用雙(頻哪醇根基)二硼(551 mg，2.17 mmol)、Pd(dppf)Cl_2-DCM (114 mg，0.156 mmol)及乙酸鉀(406 mg，4.14 mmol)處理。用氬氣吹掃混合物，且隨後在85℃下加熱1.5

小時。在冷卻至室溫之後，用EtOAc及水稀釋混合物。濃縮有機層，且藉由矽膠層析使用己烷/EtOAc作為溶離劑來純化殘餘物，得到2-甲氧基-6-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)菸鹼醛。

【0506】

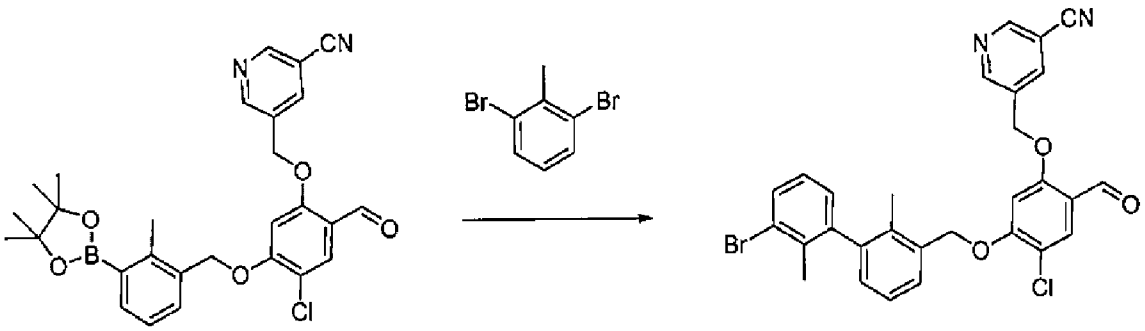
中間物18：6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛)



【0507】 向6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛) (10.1 g，19.7 mmol)及Palau'Chlor (9.08 g，43.4 mmol)於DMF/$CHCl_3$(1:1 v/v，600 mL)中之溶液中逐滴添加HCl (於二噁烷中4 M，10.8 mL，43.3 mmol)。將混合物在環境溫度下攪拌30分鐘，隨後用CH_2Cl_2 (500 mL)稀釋，且用$NaHCO_3$ (飽和水溶液，3 × 300 mL)、隨後H_2O (3 × 300 mL)、隨後鹽水(100 mL)洗滌。乾燥有機層(Na_2SO_4)，且濃縮，且藉由管柱層析(SiO_2，0 - 100% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈固體狀之產物。

【0508】

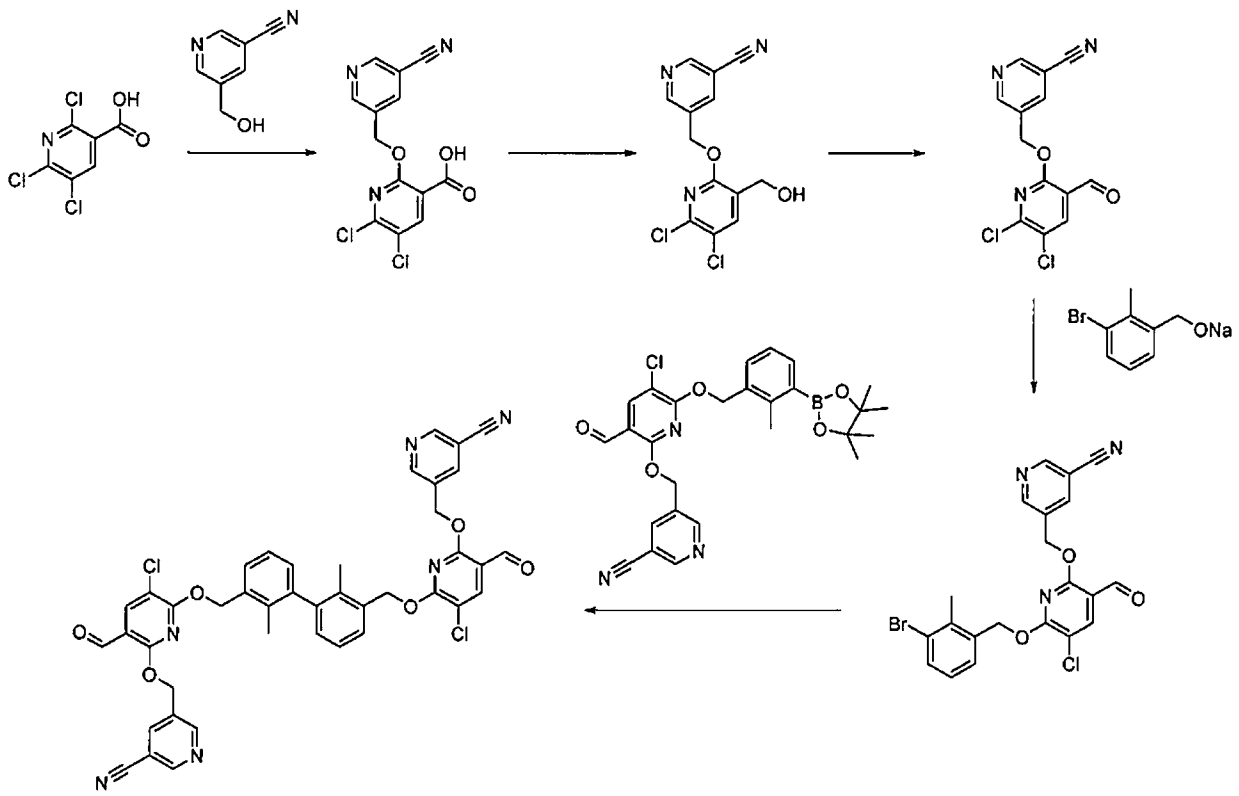
中間物19：5-((5-((3'-溴-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-4-氯-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈



【0509】 藉由使N_2鼓泡30分鐘來使5-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(600 mg，1.16 mmol)及1,3-二溴-2-甲基苯(578.1 mg，2.31 mmol，2當量)於6 mL 9:1二噁烷:水中之懸浮液脫氣。向反應物中添加二氯1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II) (8.46 mg，0.0116 mmol，1 mol%)，且向反應物中添加碳酸鉀(0.16 g，1.16 mmol)。將容器密封，且在100℃下加熱16小時。用水稀釋反應物，且用DCM萃取，用Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，且濃縮。藉由二氧化矽急驟層析用70% EA:己烷溶離來純化殘餘物，得到呈固體狀之產物。LCMS 93% m/z = 563.0。

【0510】

中間物20：5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-3-甲醯基吡啶-6,2-二基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈



【0511】 在0℃下向5-(羥基甲基)菸鹼腈(1.51 g，9.7 mmol，1當量)於THF (10 mL)中之溶液中添加NaH (292 mg，12.2 mmol，1.25當量)。在再攪拌20分鐘之後，在0℃下將漿液添加至2,5,6-三氯菸鹼酸(2.2 g，9.7 mmol，1當量)於THF中之攪拌溶液中。使溶液緩慢升溫至室溫，且攪拌1小時。隨後用1 M HCl使反應混合物酸化，且藉由真空過濾來收集所沈澱之5,6-二氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)菸鹼酸。

【0512】 向5,6-二氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)菸鹼酸(3.0 g，9.4 mmol，1當量)於THF中之攪拌溶液中添加催化性DMF (1滴)，後接乙二醯氯(1當量)。在10分鐘之後，氣體逸出已停止，且使反應物冷卻至-78℃。隨後逐滴添加Li($(OtBu)_3AlH$) (1 M，11.3 mL，1.2當量)。在藉由LCMS確認起始物質完全消耗之後，用過量4 M NaOH及水使反應淬滅，隨後升溫至室溫。分離有機層及水層，且用乙酸乙酯萃取水層。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾，且在真空中濃縮。粗物質不經任何進一步純

化即使用。LCMS實驗值310.1 (M+1).

【0513】 在室溫下向5-(((5,6-二氯-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈(2.5 g，8.06 mmol，1當量)於二氯甲烷中之漿液中添加戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodane) (3.76 g，8.87 mmol，1.1當量)。使溶液攪拌，直至LCMS展示醇完全消耗為止。藉由矽膠層析(Hex/EtOAc，0至50%)來直接純化反應混合物，得到呈固體狀之5-(((5,6-二氯-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈。

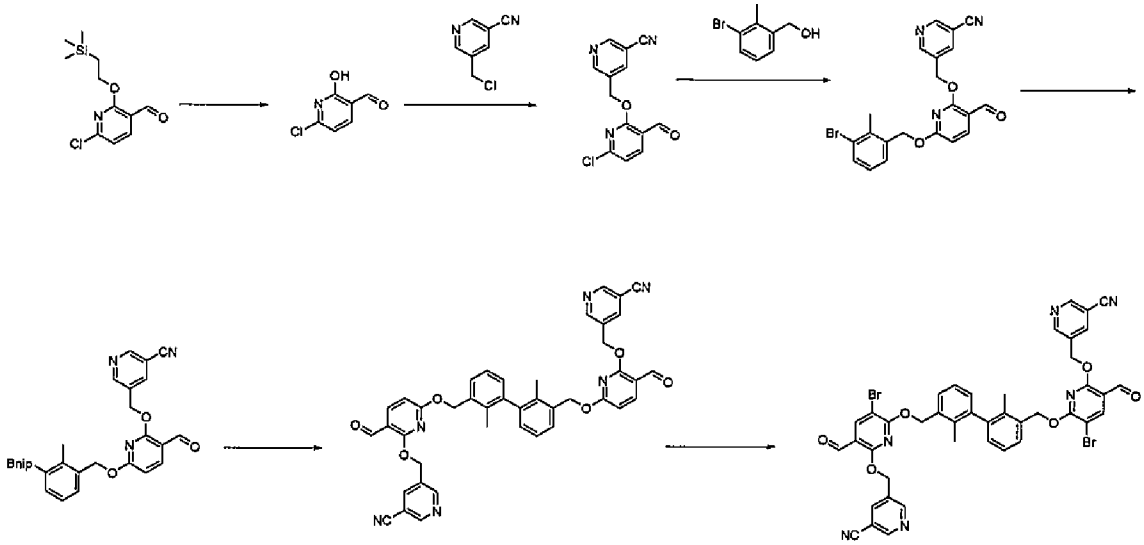
【0514】 向(3-溴-2-甲基苯基)甲醇(750 mg，2.4 mmol，1當量)於DMF (4 mL)中之溶液中添加NaH (97 mg，2.4 mmol，1.0當量)。在再攪拌20分鐘之後，將漿液添加至5-(((5,6-二氯-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈(490 mg，2.4 mmol，1當量)之攪拌DMF (4 mL)溶液中。在藉由LCMS確認起始物質完全消耗之後，用水(5 mL)稀釋反應物，且用5 mL乙酸乙酯萃取三次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(己烷/EtOAc，0至100%)來純化得到呈固體狀之5-(((6-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-5-氯-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈。

【0515】 向具有攪拌棒之小瓶中裝入5-(((6-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-5-氯-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈(80 mg，0.17 mmol，1當量)、雙(頻哪醇根基)二硼(43 mg，0.17 mmol，1當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (14 mg，0.017 mmol，0.1當量)及乙酸鉀(33 mg，.34 mmol，2當量)。密封小瓶，且經由注射器添加二噁烷(2 mL)。用氬氣對反應混合物進行鼓泡持續10分鐘，隨後將其加熱至100℃，直至藉由LCMS觀測到起始物質完全消耗為止。隨後向反應混合物中添加5-(((6-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-5-

氯-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈(80 mg，0.17 mmol，1當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (14 mg，0.017 mmol，0.1當量)及碳酸鉀(47 mg，.34 mmol，2當量)。密封小瓶，且經由注射器添加水(0.4 mL)。用氬氣對反應混合物進行鼓泡持續10分鐘，隨後將其加熱至100℃，直至藉由LCMS觀測到起始物質完全消耗為止。隨後用EtOAc稀釋反應混合物，經由矽藻土過濾，且在真空中濃縮至乾燥。藉由矽膠層析對粗物質進行純化，得到呈固體狀之5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-3-甲醯基吡啶-6,2-二基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈。

【0516】

中間物21：5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-3-甲醯基吡啶-6,2-二基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈



【0517】在室溫下向20 mL小瓶中添加6-氯-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(500 mg，1.9 mmol)、氟化銫(591 mg，3.9 mmol，2.0當量)及N,N-二甲基甲醯胺(7.0 mL，0.27 M)。將容器在60℃下加熱1小時，之後使其冷卻降至室溫。隨後向容器中添加5-(氯甲基)菸鹼腈(350 mg，2.3 mmol，1.2當量)、碳酸鉀(390 mg，2.9 mmol，1.5當量)及碘化鈉(72 mg，0.47 mmol，25 mol%)。將反應混合物在60℃下攪拌1小時，之後使

其冷卻至室溫，且用乙酸乙酯(40 mL)稀釋。最終，添加水(30 mL)，且用鹽水洗滌有機層×1 (一次)，經硫酸鎂乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析使用0-10%甲醇/二氯甲烷溶離劑梯度來純化粗物質，得到5-(((6-氯-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈。

【0518】 在室溫下向20 mL小瓶中添加(3-溴-2-甲基苯基)甲醇(220 mg，1.1 mmol)及N,N-二甲基甲醯胺(5.5 mL，0.2 M)。向容器中添加氫化鈉(53 mg，於礦物油中之60 wt%分散液，1.3 mmol，1.2當量)，且攪拌混合物30分鐘。在室溫下在另一單獨20 mL小瓶中添加5-(((6-氯-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈(300 mg，1.1 mmol，1.0當量)及N,N-二甲基甲醯胺(5.5 mL，0.2 M)。在室溫下向混合物中逐滴添加(3-溴-2-甲基苯基)甲醇鈉鹽於N,N-二甲基甲醯胺中之懸浮液。攪拌混合物1小時，之後用乙酸乙酯(40 mL)稀釋。最終，添加水(30 mL)，且用鹽水洗滌有機層1次，經硫酸鎂乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析使用0-10%甲醇/二氯甲烷溶離劑梯度來純化粗物質，得到5-(((6-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈。

【0519】 在室溫下向20 mL小瓶中添加5-(((6-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈(473 mg，0.47 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼喃) (161 mg，0.63 mmol，1.35當量)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (34 mg，0.05 mmol，10 mol%)、乙酸鉀(94 mg，0.94 mmol，2.0當量)及1,4-二噁烷(4.7 mL，0.1 M)。密封容器，且用氮氣對混合物進行鼓泡持續5分鐘，之後將其加熱至90℃持續3小時。隨後使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯(10 mL)，且經由矽藻土過濾小瓶之內容物。在真空下濃縮濾液，且

粗5-(((3-甲醯基-6-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈不經進一步純化即使用。

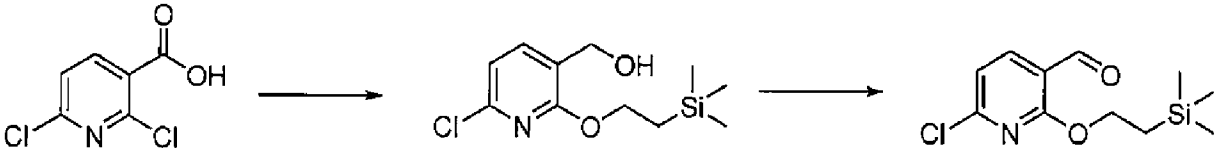
【0520】 在室溫下向20 mL小瓶中添加粗5-(((3-甲醯基-6-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈，添加5-(((6-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈(473 mg，0.47 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (34 mg，0.05 mmol，10 mol%)、碳酸鉀(130 mg，0.94 mmol，2.0當量)、N,N-二甲基甲醯胺(4.7 mL，0.1 M)及水(0.5 mL)密封容器，且用氮氣對混合物進行鼓泡持續5分鐘，之後將其加熱至90℃持續1小時。隨後使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯(10 mL)，且經由矽藻土過濾小瓶之內容物。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋濾液，且用水隨後用鹽水洗滌1次。隨後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析使用0-10%甲醇/二氯甲烷溶離劑梯度來純化粗物質，得到5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(3-甲醯基吡啶-6,2-二基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈。

【0521】 在室溫下向20 mL小瓶中添加5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(3-甲醯基吡啶-6,2-二基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(716 mg，1.0 mmol)、乙酸鉀(294 mg，3.0 mmol，3.0當量)及乙酸(6.7 mL，0.15 M)。向混合物中逐滴添加溴(2.2 mL，於乙酸中1 M，2.2 mmol，2.2當量)。在1小時之後，添加1 M亞硫酸鈉水溶液，直至紅色消失為止。向此混合物中添加5N氫氧化鈉水溶液，直至pH=7為止。最終，添加乙酸乙酯(10 mL)及水(10 mL)，且用鹽水洗滌有機層1次，經硫酸鎂乾燥，過濾，且在真空下濃縮。5,5'-

((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-3-甲醯基吡啶-6,2-二基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈之粗殘餘物不經進一步純化即使用。

【0522】

中間物22：6-氯-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛



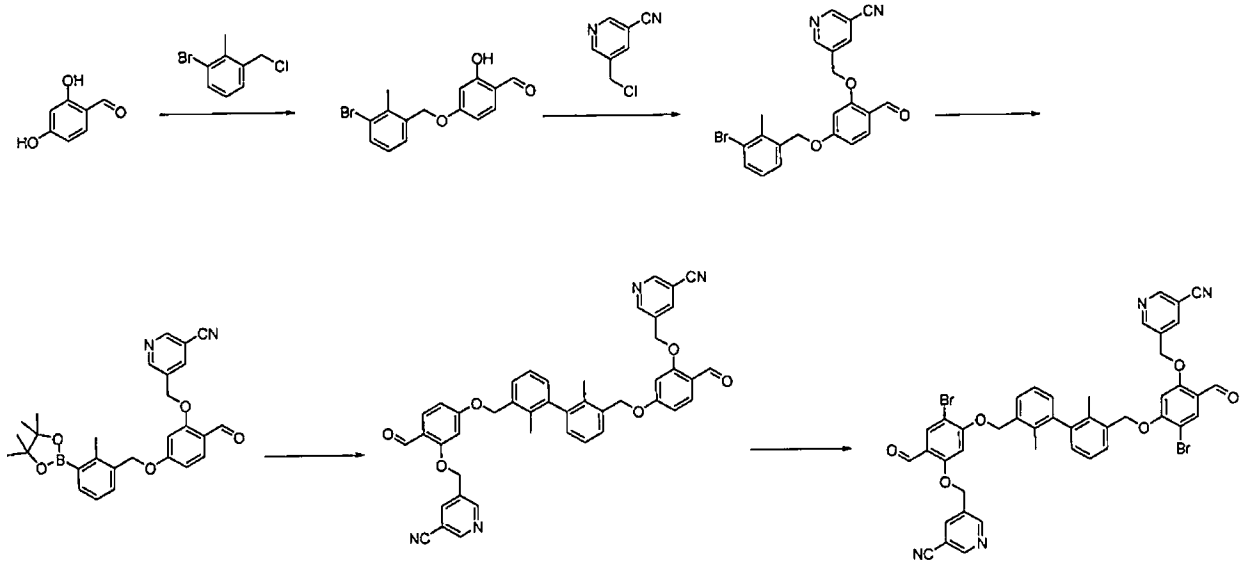
【0523】向含有2.5 g (62.5 mmol) NaH之500 mL RB中裝入120 mL THF。2-逐滴添加三甲基矽烷基乙醇(6.7 mL，46.9 mmol)，且將所得懸浮液在室溫下攪拌1小時。經由加料漏斗逐滴添加含二氯菸鹼酸(3 g，15.6 mmol)之100 mL THF。在2小時之後，歷經15分鐘添加硼烷-甲硫醚(2 M，75 mL)。將反應物在室溫下攪拌15小時。用緩慢添加MeOH (50 mL)、50 mL H_2O及10 mL飽和NH_4Cl水溶液來使反應淬滅，後接加熱至90℃持續30分鐘。濃縮溶液，用100 mL DCM稀釋，且用飽和NH_4Cl水溶液及鹽水洗滌。分離有機層，且用100 mL DCM萃取水層一次。經Na_2SO_4乾燥經合併之有機物，且濃縮。向殘餘透明油狀物中添加攪拌棒，且在真空中(0.3 mmHg)於45℃下攪拌4小時以移除大部分TMS-乙醇。管柱10%乙酸乙酯/己烷得到呈固體狀之醇。

【0524】在250 mL圓底燒瓶中將該醇(2.73 g，10.51 mmol)溶解於40 mL DCM中。一次性添加戴斯-馬丁高碘烷(4.97 g，11.77 mmol)。攪拌溶液2分鐘，之後逐滴添加0.21 mL (11.77 mmol)H_2O。透明溶液變為乳白色懸浮液。攪拌懸浮液45分鐘，之後添加50 mL之1 M NaOH溶液，且將反應物劇烈攪拌15分鐘。分離有機層，且用DCM (25 mL)萃取水層

兩次。乾燥經合併之有機物，濃縮，且經由管柱急驟層析(10-20% EA)，得到呈團簇狀之醛。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.31 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 4.87 - 4.21 (m, 2H), 1.27 - 1.06 (m, 2H), 0.09 (s, 9H)。

【0525】

中間物23：5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-溴-6-甲醯基-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈



【0526】在室溫下向100 mL圓底燒瓶中添加2,4-二羥基苯甲醛(1.0 g，7.25 mmol，3.0當量)、1-溴-3-(氯甲基)-2-甲基苯(527 mg，2.4 mmol)、碳酸鉀(828 mg，6.0 mmol，2.5當量)、碘化鈉(36 mg，0.24 mmol，10 mol%)及N,N-二甲基甲醯胺(20 mL，0.12 M)。將反應混合物在60℃下攪拌2小時，之後使其冷卻至室溫，且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。隨後用1N鹽酸水溶液將混合物酸化至pH=3，隨後用水洗滌一次，且用鹽水洗滌一次。隨後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析使用0-10%甲醇/二氯甲烷溶離劑梯度來純化粗物質，得到4-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-2-羥基苯甲醛。

【0527】在室溫下向100 mL圓底燒瓶中添加4-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-2-羥基苯甲醛(422 mg，1.32 mmol)、5-(氯甲基)菸鹼腈(241 mg，1.6 mmol，1.2當量)、碳酸鉀(273 mg，2.0 mmol，1.5當量)、碘化鈉(50 mg，0.33 mmol，25 mol%)及N,N-二甲基甲醯胺(13.2 mL，0.1 M)。將反應混合物在60℃下攪拌1小時，之後使其冷卻至室溫，且用乙酸乙酯(40 mL)稀釋。用水洗滌混合物一次，且用鹽水洗滌一次。隨後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析使用0-10%甲醇/二氯甲烷溶離劑梯度來純化粗物質，得到5-((5-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【0528】在室溫下向20 mL小瓶中添加5-((5-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(460 mg，1.1 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼喃) (377 mg，1.49 mmol，1.35當量)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (81 mg，0.11 mmol，10 mol%)、乙酸鉀(215 mg，2.20 mmol，2.0當量)及1,4-二噁烷(11.0 mL，0.1 M)。密封容器，且用氮氣對混合物進行鼓泡持續5分鐘，之後將其加熱至90℃持續3小時。隨後使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯(10 mL)，且經由矽藻土過濾小瓶之內容物。在真空下濃縮濾液，且粗5-((2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈不經進一步純化即使用。

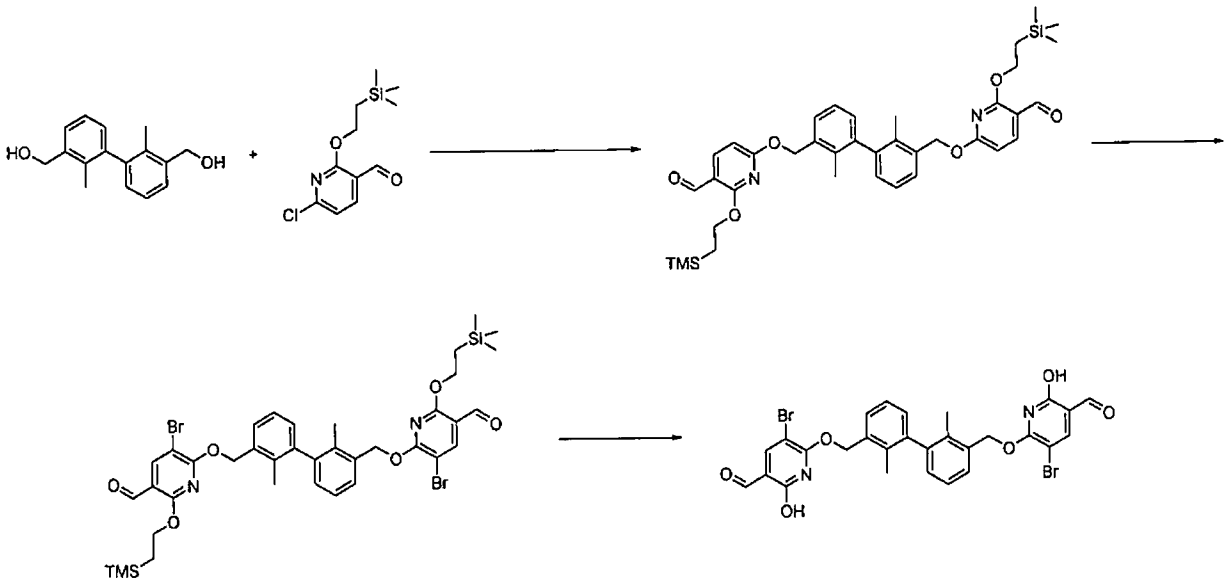
【0529】在室溫下向20 mL小瓶中添加粗5-((2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈、5-((5-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(460 mg，1.1 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) ((81 mg，0.11

mmol，10 mol%)、碳酸鉀(304 mg，2.2 mmol，2.0當量)、N,N-二甲基甲醯胺(11.0 mL，0.1 M)及水(1.1 mL)。密封容器，且用氮氣對混合物進行鼓泡持續5分鐘，之後將其加熱至90℃持續1小時。隨後使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯(10 mL)，且經由矽藻土過濾小瓶之內容物。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋濾液，且用水隨後用鹽水洗滌一次。隨後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析使用0-10%甲醇/二氯甲烷溶離劑梯度來純化粗物質，得到5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(6-甲醯基-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈。

【0530】 在室溫下向20 mL小瓶中添加5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(6-甲醯基-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(432 mg，0.61 mmol)、乙酸鉀(180 mg，1.8 mmol，3.0當量)及乙酸(4.0 mL，0.15 M)。向混合物中逐滴添加溴(1.3 mL，於乙酸中1 M，1.3 mmol，2.2當量)。在1小時之後，添加1 M亞硫酸鈉水溶液，直至紅色消失為止。向此混合物中添加5N氫氧化鈉水溶液，直至pH=7為止。最終，添加乙酸乙酯(10 mL)及水(10 mL)，且用鹽水洗滌有機層一次，經硫酸鎂乾燥，過濾，且在真空下濃縮。5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-溴-6-甲醯基-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈之粗殘餘物不經進一步純化即使用。

【0531】

中間物24：6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-羥基菸鹼醛)



【0532】 向150 mL密封管中裝入(2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)二甲醇(969 mg，4 mmol)、6-氯-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(2.37 g，9.2 mmol)、2-二第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(424.65 mg，1 mmol)、乙酸鈀(II) (179.2 mg，0.8 mmol)及碳酸銫(5.2 g，16 mmol)。將內容物懸浮於甲苯(28 mL)中，且用氬氣對其進行鼓泡持續15分鐘。密封試管，且加熱至90℃。在3小時之後，使溶液冷卻至室溫，且經由矽藻土墊過濾。用二氯甲烷充分清洗矽藻土墊，且濃縮濾液，且經由管柱層析來純化，得到呈固體狀之6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛) (2.3 g，85%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.08 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 6.57 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 2H), 5.53 (s, 4H), 4.71 - 4.40 (m, 4H), 1.98 (s, 6H), 1.28 - 0.97 (m, 4H), 0.02 (s, 18H)。

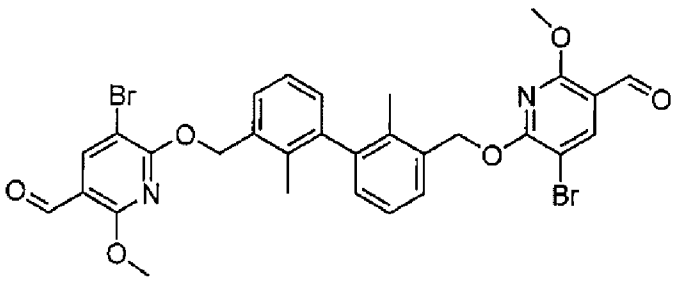
【0533】 將6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛) (2.3 g，3.39 mmol)及乙酸鈉(694 mg，8.47 mmol)懸浮於15 mL乙酸中，且對所得懸浮液進行音波

處理持續5分鐘。將溴(0.44 mL，8.47 mmol)稀釋於乙酸(2 mL)中，且將所得溶液逐滴添加至攪拌中之二醛中。在40分鐘之後，用二氯甲烷(100 mL)及2 M NaOH水溶液(150 mL)稀釋反應物。在攪拌10分鐘之後，分離有機層，且用二氯甲烷(75 mL)萃取水層。乾燥經合併之有機層，濃縮，且經由管柱層析來純化，得到呈固體狀之6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛) (2.5 g，88%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.15 (s, 2H), 8.24 (s, 2H), 7.54 - 7.35 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 7.14 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.55 (s, 4H), 4.65 - 4.39 (m, 4H), 2.10 (s, 6H), 1.24 - 1.14 (m, 4H), 0.09 (s, 18H)。

【0534】 將6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛) (1.25 g，1.48 mmol)及氟化銫(0.9 g，5.93 mmol)懸浮於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中。將懸浮液加熱至60℃持續1.5小時。用飽和氯化銨水溶液、鹽水稀釋反應物，且用乙酸乙酯萃取(2次)。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機物，且濃縮，得到0.9 g (94.5%)呈粉末狀之6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-羥基菸鹼醛)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 2H), 9.98 (s, 2H), 8.12 (s, 2H), 7.53 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.10 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 5.53 (s, 4H), 2.01 (s, 6H).

【0535】

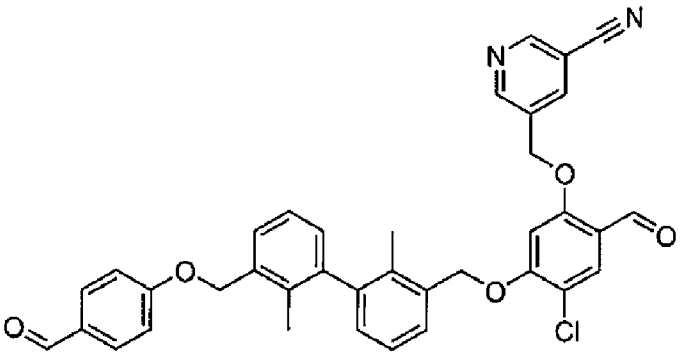
中間物25：6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基菸鹼醛)



【0536】 使用與對中間物24所描述相同之溴化程序自6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛)獲得6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基菸鹼醛)。

【0537】

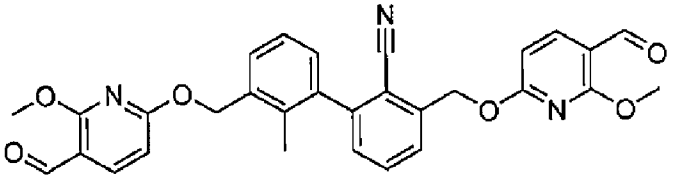
中間物26：5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-((4-甲醯基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈



【0538】 遵循與用於合成中間物11及12類似之程序使用1當量5-氯-2,4-二羥基苯甲醛後接4-羥基苯甲醛來製備標題化合物。

【0539】

中間物27：3,3'-雙(((5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-2-甲腈



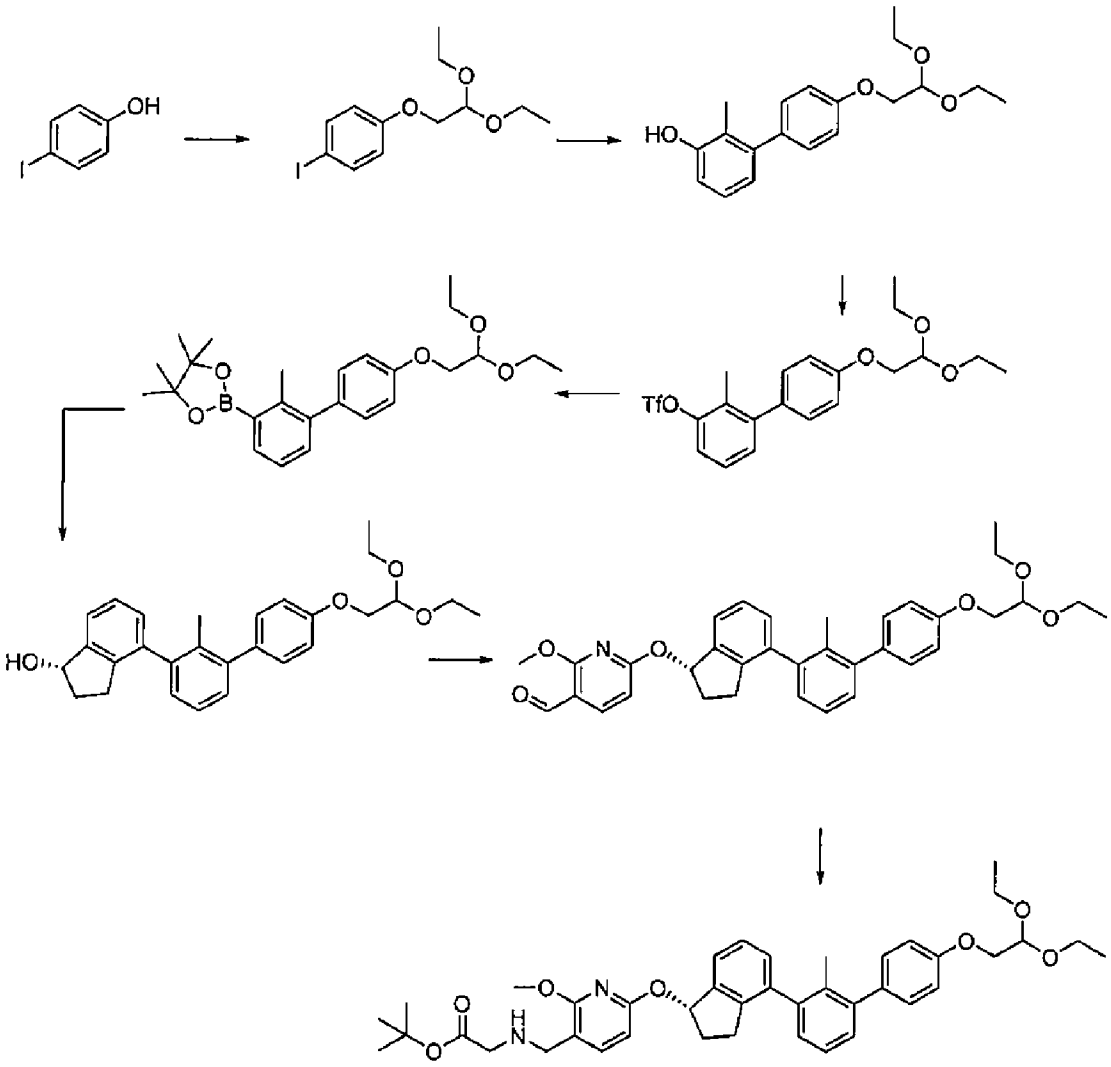
【0540】 用K_2CO_3 (172 mg，0.002 mol)處理(2-甲基-3-(4,4,5,5-四

甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)甲醇(399 mg，1.6 mmol)、2-溴-6-(羥基甲基)苯甲腈(310 mg，1.46 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (88 mg)於5 mL DMF與水之2:1混合物中的混合物。將混合物在85℃下加熱2小時。用EtOAc及水稀釋混合物。經Mg_2SO_4乾燥有機相，且在減壓下蒸發，得到3,3'-雙(羥基甲基)-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-2-甲腈。

【0541】 在攪拌條件下將3,3'-雙(羥基甲基)-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-2-甲腈(150 mg，0.59 mmol)、6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(223 mg，1.3 mmol)、Pd$(OAc)_2$ (25 mg，0.237 mmol)、t-丁基-X-Phos (100 mg，0.237 mmol)及Cs_2CO_3 (771 mg，2.37 mmol)於9 mL甲苯中之混合物在85℃下加熱18小時。藉由管柱層析(己烷:乙酸乙酯 = 2:1)來純化殘餘物，得到標題中間物3,3'-雙(((5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-2-甲腈。

【0542】

中間物28：(S)-((2-甲氧基-6-((4-(2-甲基-4'-(2-側氧基乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)吡啶-3-基)甲基)甘胺酸第三丁酯



【0543】 步驟1. 將4-碘苯酚 (5.0 g，23 mmol)、2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(4.45 mL，29.5 mmol)、碳酸鉀(4.71 g，34.1 mmol)及碘化鉀(1.89 g，11.4 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之攪拌混合物加熱至109 ℃。在15小時之後，使所得混合物冷卻至室溫。添加乙醚(500 mL)，且用水(3 × 500 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(0至10%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到1-(2,2-二乙氧基乙氧基)-4-碘苯。

【0544】 步驟2. 將3-溴-2-甲基苯酚 (8.17 g，43.7 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼喃) (11.1 g，43.7 mmol)、乙酸鉀(12.9 g，131 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (640

mg，0.87 mmol)於二噁烷(80 mL)中之攪拌混合物加熱至110℃。在3小時之後，添加1-(2,2-二乙氧基乙氧基)-4-碘苯、碳酸鈉水溶液(2 M，68 mL，140 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (640 mg，0.87 mmol)。在18小時之後，使反應混合物冷卻至室溫，且添加乙酸乙酯(500 mL)。用水與鹽水之混合物(1:1 v:v，300 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(0至30%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-醇。

【0545】 步驟3. 在0℃下經由注射器向4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-醇(1.00 g，3.16 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(1.38 mL，7.90 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌混合物中添加三氟甲磺酸酐(0.798 mL，4.74 mmol)。在30分鐘之後，添加乙醇(0.5 mL)。在5分鐘之後，在減壓下濃縮反應混合物。藉由急驟管柱層析(0至10%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到三氟甲磺酸4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-酯。

【0546】 步驟4. 將4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基 三氟甲磺酸酯(1.06 g，2.370 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼喃) (722 mg，2.84 mmol)、乙酸鉀(744 mg，7.59 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (173 mg，0.237 mmol)於二噁烷(8.0 mL)中之攪拌混合物加熱至95℃。在17小時之後，使所得混合物冷卻至室溫，經由矽藻土過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(0至10%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到2-(4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃。

【0547】 步驟5. 將2-(4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(785 mg，1.84 mmol)、(S)-4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(432 mg，2.03 mmol)、碳酸鈉水溶液(2 M，3.7 mL，7 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (73 mg，0.092 mmol)於二噁烷(8.0 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌混合物加熱至200℃。在15小時之後，使所得混合物冷卻至室溫，經由矽藻土過濾，且用乙酸乙酯(60 mL)萃取濾餅。用水與鹽水之混合物(1:1 v:v，50 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(0至50%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到(*S*)-4-(4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇。

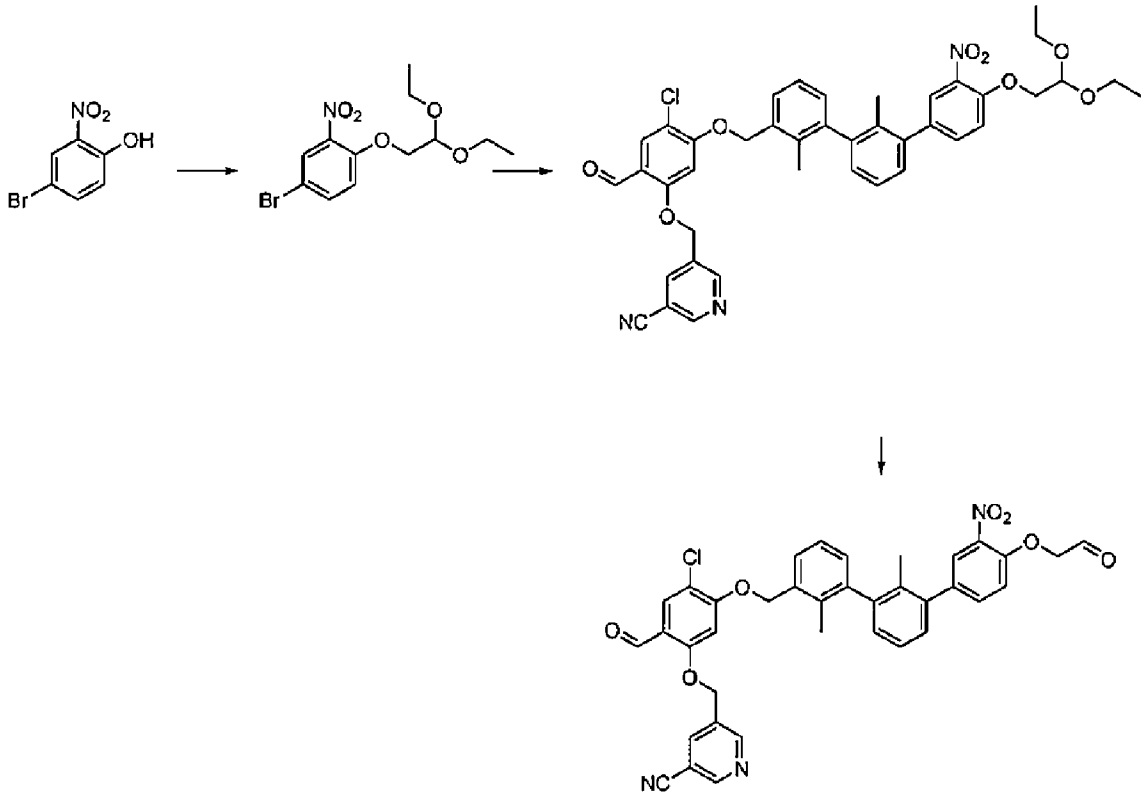
【0548】 步驟6. 將(*S*)-4-(4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇(797 mg，1.84 mmol)、6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(442 mg，2.58 mmol)、碳酸銫(1.08 g，3.32 mmol)及[(2-二第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]甲磺酸鈀(II) (73 mg，0.092 mmol)於甲苯(8.0 mL)中之攪拌混合物加熱至200℃。在15小時之後，使所得混合物冷卻至室溫，經由矽藻土過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(0至40%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到(*S*)-6-((4-(4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基菸鹼醛。

【0549】 步驟7. 在室溫下經由注射器向(*S*)-6-((4-(4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基菸鹼醛(250 mg，0.44 mmol)及甘胺酸第三丁酯鹽酸鹽(591 mg，3.52

mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(3.0 mL)中之攪拌混合物中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.77 mL，4.4 mmol)。在23分鐘之後，依序添加乙酸(0.3 mL)、氰基硼氫化鈉(221 mg，3.52 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(747 mg，3.52 mmol)。在10分鐘之後，藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化反應混合物，得到(*S*)-((6-((4-(4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸第三丁酯。

【0550】

中間物29：5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3''-硝基-4''-(2-側氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈



【0551】步驟1.將4-溴-2-硝基苯酚 (1.00 g，4.59 mmol)、2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(1.04 mL，6.88 mmol)、碳酸鉀(1.27 g，9.17 mmol)及碘化鉀(152 mg，0.917 mmol)於1-甲基吡咯啶-2-酮(7.0 mL)中之攪拌混

合物加熱至100℃。在18小時之後，使所得混合物冷卻至室溫。添加乙醚(150 mL)，且用水(2 × 100 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(0至15%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到4-溴-1-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-硝基苯。

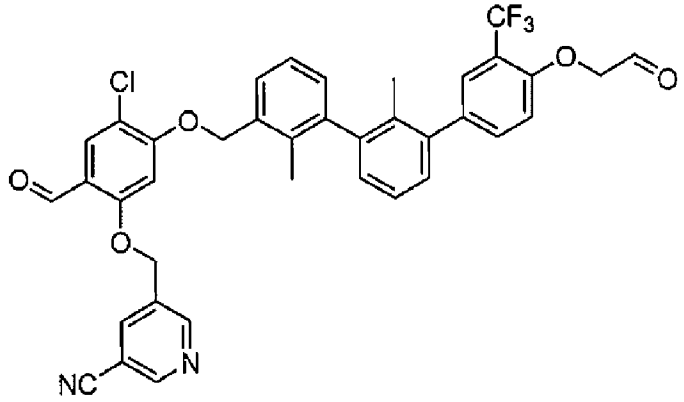
【0552】 步驟2. 將4-溴-1-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-硝基苯(123 mg，0.370 mmol)、5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(150 mg，0.246 mmol)、碳酸鈉水溶液(2 M，0.49 mL，1 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (9.7 mg，0.012 mmol)於二噁烷(2.0 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌混合物加熱至91℃。在14小時之後，使反應混合物冷卻至室溫，且添加乙酸乙酯(60 mL)。用水與鹽水之混合物(1:1 v:v，30 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(0至70%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到5-((4-氯-5-((4''-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-3''-硝基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【0553】 步驟3. 在室溫下向5-((4-氯-5-((4''-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-3''-硝基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(181 mg，0.246 mmol)於二噁烷(3.0 mL)中之攪拌溶液中添加濃鹽酸(0.25 mL)。在60分鐘之後，依序添加乙酸乙酯(60 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(5.0 mL)。用鹽水(30 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3''-硝基-4''-(2-側氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼

腈，其不經進一步純化即使用。

【0554】

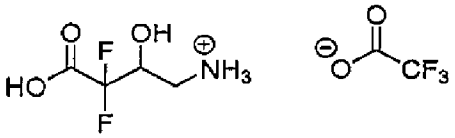
中間物30：5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-4''-(2-側氧基乙氧基)-3''-(三氟甲基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈



【0555】以與5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3''-硝基-4''-(2-側氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈類似之方式使用4-溴-2-(三氟甲基)苯酚代替4-溴-2-硝基苯酚來合成5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-4''-(2-側氧基乙氧基)-3''-(三氟甲基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【0556】

中間物31：2,2,2-三氟乙酸3-羧基-3,3-二氟-2-羥基丙-1-銨

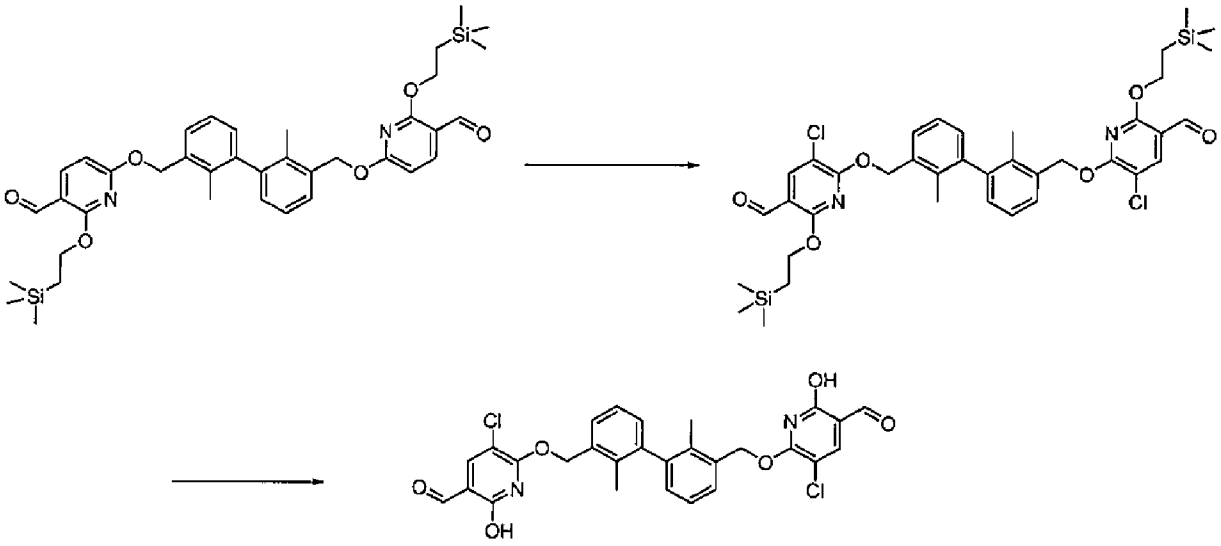


【0557】在室溫下經由注射器向4-((第三丁氧基羰基)胺基)-2,2-二氟-3-羥基丁酸乙酯(1.44 g，5.08 mmol)於四氫呋喃(10 mL)及甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉水溶液(1 M，10 mL，10 mmol)。在20分鐘之後，添加乙醚(140 mL)，且用0.5 M鹽酸水溶液及鹽水(1:2 v:v，60 mL)洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(10 mL)中，且在室溫下攪拌所得混合物。添加三氟乙酸

(5 mL)。在2.5小時之後，在減壓下濃縮反應混合物，且藉由在減壓下濃縮甲苯溶液(3 × 20 mL)來共沸乾燥，得到2,2,2-三氟乙酸3-羧基-3,3-二氟-2-羥基丙-1-銨。

【0558】

中間物32：6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-羥基菸鹼醛)



【0559】 將6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛) (1.8 g，2.65 mmol)及2-氯-1,3-雙(甲氧基羰基)胍(1.19 g，5.7 mmol)溶解於氯仿與N,N-二甲基甲醯胺之1:1混合物(80 mL)中。向攪拌中之溶液中逐滴添加含4 M HCl之二噁烷(1.46 mL，5.8 mmol)。在30分鐘之後，用二氯甲烷(100 mL)稀釋反應物，且用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機層，濃縮，且經由管柱層析來純化，得到6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.16 (s, 2H), 8.07 (s, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.55 (s, 4H),

4.60 - 4.53 (m, 4H), 2.08 (s, 6H), 1.22 - 1.16 (m, 4H), 0.07 (s, 18H)。

【0560】 將6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛) (0.90 g，1.2 mmol)及氟化銫(0.73 g，4.8 mmol)懸浮於N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)中。將懸浮液加熱至60℃持續1.5小時。用飽和氯化銨水溶液、鹽水稀釋反應物，且用乙酸乙酯萃取(2次)。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機物，且濃縮，得到6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-羥基菸鹼醛)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 2H), 10.00 (s, 2H), 8.01 (s, 2H), 7.52 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.55 (s, 4H), 2.01 (s, 6H)。

【0561】

中間物33：(*S*)-4-胺基-3-羥基丁醯胺

【0562】 向(*S*)-(4-胺基-2-羥基-4-側氧基丁基)胺基甲酸第三丁酯(811 mg，3.72 mmol)於甲醇中之溶液中添加含4N鹽酸之1,4-二噁烷(7.4 mL，7.34 mmol)，氣體逸出。在1小時之後，在減壓下移除溶劑。使殘餘物與二氯甲烷一起共蒸發，且使殘餘物經過高真空，得到(*S*)-4-胺基-3-羥基丁醯胺(402 mg，91%)。

【0563】 遵循在*J. Med. Chem.* 1985,28, 1612-1617中給出之程序製備(*S*)-(4-胺基-2-羥基-4-側氧基丁基)胺基甲酸第三丁酯。

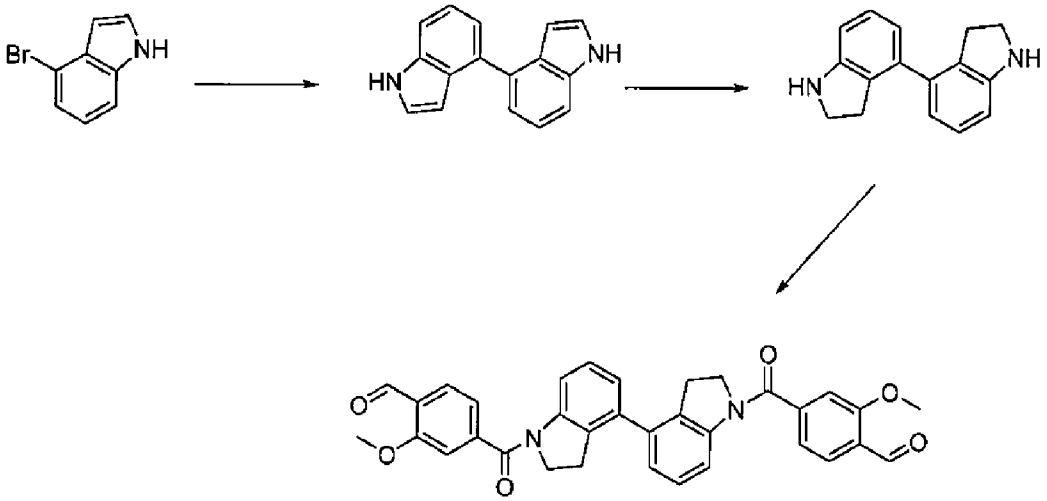
【0564】

中間物34：(R)-3-胺基-2-氟丙酸乙酯鹽酸鹽

【0565】 向(R)-3-胺基-2-氟丙酸鹽酸鹽(253 mg，1.76 mmol)於乙醇(8 mL)中之溶液中添加鹽酸於1,4-二噁烷中之溶液(4N，8.8 mL，35.3 mmol)。在2小時之後，在減壓下移除溶劑。使殘餘物與二氯甲烷(10 mL)一起共蒸發。使殘餘物經過高真空，得到(R)-3-胺基-2-氟丙酸乙酯鹽酸鹽(311 mg，103%)。

【0566】

中間物35：4,4'-([4,4'-聯吲哚啉]-1,1'-二羰基)雙(2-甲氧基苯甲醛)



【0567】 步驟1：在微波小瓶中，在室溫下將4-溴吲哚(1.0 g，5.1 mmol)、Xphos (97.0 mg，0.20 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (52.0 mg，0.057 mmol)溶解於80.00 mL二噁烷中。將小瓶加蓋，且用氬氣吹掃。在室溫下向此小瓶中添加4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(2.2 mL，15.30 mmol)及三甲胺(2.1 mL，15.30 mmol)。在氬氣下將混合物在95℃下攪拌3小時。自加熱中取出小瓶，且使其冷卻降至室溫。在室溫下向此微波小瓶中添加4-溴吲哚(1.0 g，5.1 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (52.0 mg，0.057 mmol)、磷酸鉀水合物(3.5 g，15.20 mmol)及8.00 mL水。將小瓶加蓋，且用氬氣吹掃。

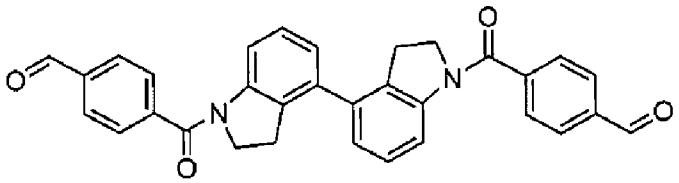
將混合物在95℃下攪拌隔夜。自加熱中移出小瓶，且用乙酸乙酯稀釋粗物質，且經由矽藻土過濾。隨後，用鹽水洗滌有機層，且經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除揮發物，且將粗物質乾式負載至二氧化矽管柱上且用20%-60%乙酸乙酯/己烷溶離，得到4,4'-聯吲哚。

【0568】 步驟2：在圓底燒瓶中，在室溫下將4,4'-聯吲哚(1.0 g，4.31 mmol)溶解於30.00 mL乙酸中。在室溫下歷經20分鐘向此溶液中逐份添加811.00 mg氰基硼氫化鈉。將混合物在室溫下攪拌四小時。用2.0 M NaOH使粗物質淬滅，且用乙酸乙酯萃取有機層。經硫酸鈉乾燥有機層。在減壓下移除揮發物，且將粗物質乾式負載至矽膠管柱上且用80-100%乙酸乙酯/己烷溶離，得到4,4'-聯吲哚啉。

【0569】 步驟3：在圓底燒瓶中，在室溫下將4-甲醯基-3-甲氧基苯甲酸(97.00 mg，0.54 mmol)溶解於3.00 THF中。使溶液冷卻至0℃，且逐滴添加乙二醯氯(0.10 mL，1.08 mmol)，後接添加一滴DMF。觀測到氣體逸出。使混合物升溫至室溫，且攪拌45分鐘。在減壓下移除揮發物，且將粗物質再溶解於3.00 THF中。在另一單獨小瓶上，在室溫下將4,4'-聯吲哚啉 (51.00 mg，0.22 mmol)溶解於2.00 mL THF中。在室溫下向粗物質中添加4,4'-聯吲哚啉溶液，後接添加三甲胺(0.15 mmol，1.08 mmol)。將混合物在室溫下攪拌90分鐘。用飽和碳酸氫鈉使溶液淬滅，且用乙酸乙酯萃取有機層。經硫酸鈉乾燥有機層，且在減壓下移除揮發物。將粗物質乾式負載至矽膠管柱上，且用20-100%乙酸乙酯/己烷溶離，得到4,4'-([4,4'-聯吲哚啉]-1,1'-二羰基)雙(2-甲氧基苯甲醛)。

【0570】

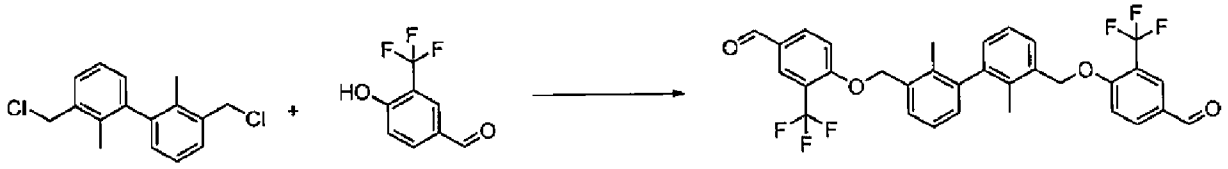
中間物36：4,4'-([4,4'-聯吲哚啉]-1,1'-二羰基)二苯甲醛



【0571】 以與對中間物35所示類似之方式使用4-甲醯基苯甲酸代替4-甲醯基-3-甲氧基苯甲酸來獲得4,4'-([4,4'-聯吲哚啉]-1,1'-二羰基)二苯甲醛。

【0572】

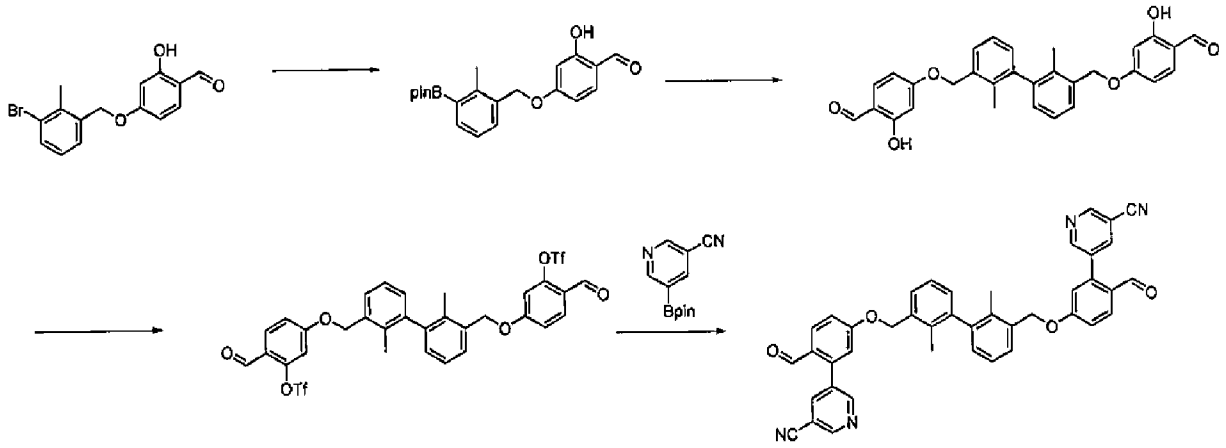
中間物37：4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(3-(三氟甲基)苯甲醛)



【0573】 類似於中間物11自4-羥基-3-(三氟甲基)苯甲醛開始製備4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(3-(三氟甲基)苯甲醛)。

【0574】

中間物38：5,5'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(6-甲醯基-3,1-伸苯基))二菸鹼腈



【0575】 在室溫下向20 mL小瓶中添加4-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧

基)-2-羥基苯甲醛(300 mg，0.94 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼喃) (322 mg，1.27 mmol，1.35當量)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (69 mg，0.09 mmol，10 mol%)、乙酸鉀(184 mg，1.88 mmol，2.0當量)及1,4-二噁烷(9.4 mL，0.1 M)。密封容器，且用氮氣對混合物進行鼓泡持續5分鐘，之後將其加熱至90℃持續3小時。隨後使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯(10 mL)，且經由矽藻土過濾小瓶之內容物。在真空下濃縮濾液，且粗2-羥基-4-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)苯甲醛不經進一步純化即使用。

【0576】在室溫下向20 mL小瓶中添加粗2-羥基-4-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)苯甲醛、4-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-2-羥基苯甲醛(300 mg，0.94 mmol，1.0當量)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (69 mg，0.09 mmol，10 mol%)、碳酸鉀(260 mg，1.88 mmol，2.0當量)、N,N-二甲基甲醯胺(9.4 mL，0.1 M)及水(0.9 mL)密封容器，且用氮氣對混合物進行鼓泡持續5分鐘，之後將其加熱至90℃持續1小時。隨後使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯(10 mL)，且經由矽藻土過濾小瓶之內容物。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋濾液，且用水洗滌一次且用鹽水洗滌一次。隨後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析使用0-10%甲醇/二氯甲烷溶離劑梯度來純化粗物質，得到4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-羥基苯甲醛)。

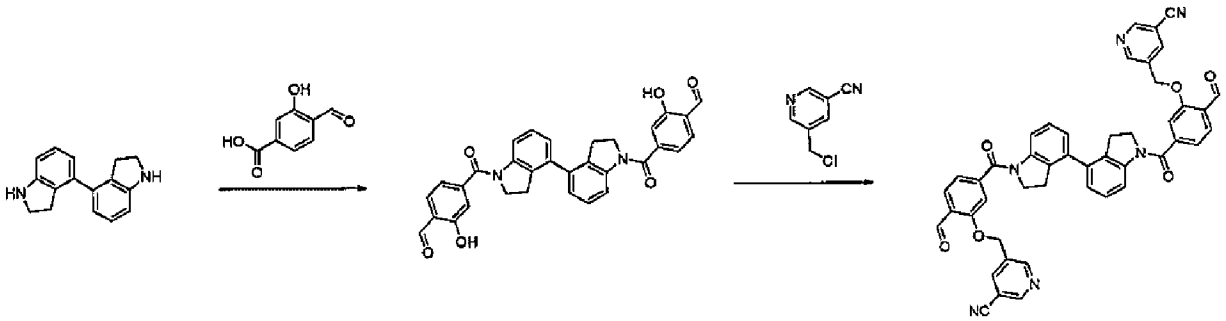
【0577】在氮氣氛圍下於室溫下向20 mL小瓶中添加4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-羥基苯甲醛) (250 mg，0.52 mmol)及二氯甲烷(5.2 mL，0.1 M)。使容器冷卻至0℃，且逐

滴添加三氟甲磺酸酐(0.19 mL，1.14 mmol，2.2當量)。將反應混合物在0℃下攪拌1小時，之後緩慢使其升溫至室溫。在2小時之後，用二氯甲烷(10 mL)稀釋反應混合物，且用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌小瓶內容物1次，用水洗滌一次，且用鹽水洗滌一次。隨後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析使用0-10%甲醇/二氯甲烷溶離劑梯度來純化粗物質，得到雙(三氟甲磺酸)(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(6-甲醯基-3,1-伸苯酯)。

【0578】 在室溫下向20 mL小瓶中添加雙(三氟甲磺酸)(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(6-甲醯基-3,1-伸苯酯)(279 mg，0.34 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼腈(188 mg，0.82 mmol，2.4當量)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(26 mg，0.03 mmol，10 mol%)、碳酸鉀(113 mg，0.82 mmol，2.0當量)、N,N-二甲基甲醯胺(3.4 mL，0.1 M)及水(0.4 mL)。密封容器，且用氮氣對混合物進行鼓泡持續5分鐘，之後將其加熱至90℃持續1小時。隨後使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯(10 mL)，且經由矽藻土過濾小瓶之內容物。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋濾液，且用水洗滌一次且用鹽水洗滌一次。隨後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析使用0-10%甲醇/二氯甲烷溶離劑梯度來純化粗物質，得到5,5'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(6-甲醯基-3,1-伸苯基))二菸鹼腈。

【0579】

中間物39：5,5'-(((([4,4'-聯吲哚啉]-1,1'-二羰基)雙(6-甲醯基-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈



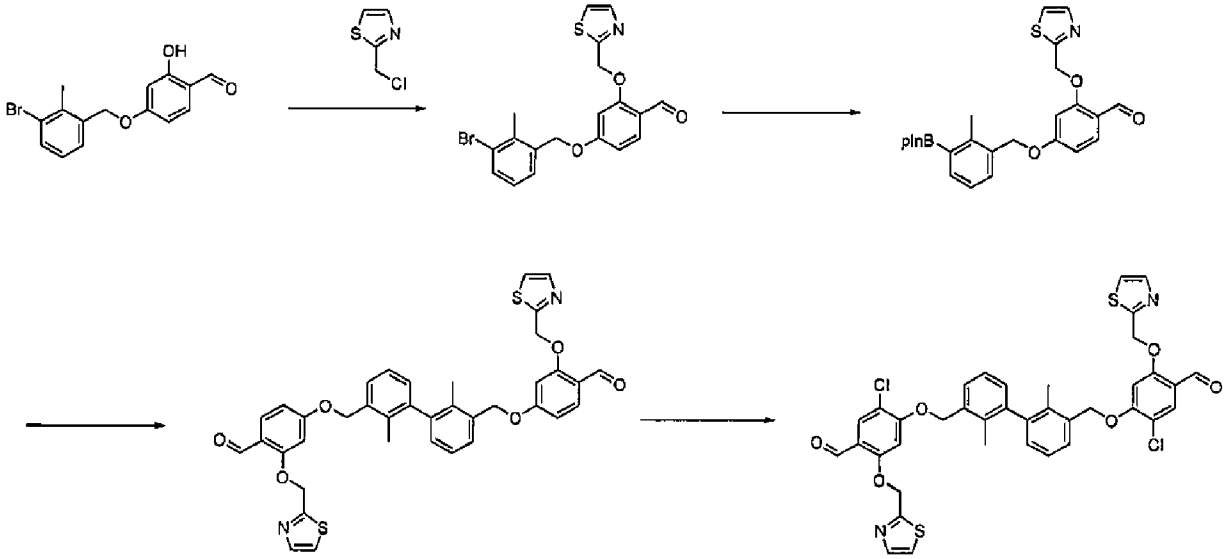
【0580】 在室溫下向20 mL小瓶中添加4,4'-聯吲哚啉 (500 mg，2.1 mmol)、4-甲醯基-3-羥基苯甲酸(872 mg，5.25 mmol，2.5當量)、N,N-二異丙基乙胺(1.83 mL，10.5 mmol，5.0當量)及N,N-二甲基甲醯胺(21.0 mL，0.1 M)。向容器中添加1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(1.76 g，4.6 mmol，2.2當量)，且將反應混合物在室溫下攪拌1小時，之後用乙酸乙酯(10 mL)稀釋。用1N鹽酸水溶液將混合物酸化至pH = 2，隨後用水洗滌1次且用鹽水洗滌1次。隨後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析使用0-10%甲醇/二氯甲烷溶離劑梯度來純化粗物質，得到4,4'-([4,4'-聯吲哚啉]-1,1'-二羰基)雙(2-羥基苯甲醛)。

【0581】 在室溫下向20 mL小瓶中添加4,4'-([4,4'-聯吲哚啉]-1,1'-二羰基)雙(2-羥基苯甲醛) (492 mg，0.92 mmol)、5-(氯甲基)菸鹼腈(309 mg，2.0 mmol，2.2當量)、碳酸鉀(381 mg，2.8 mmol，3.0當量)、碘化鈉(35 mg，0.23 mmol，25 mol%)及N,N-二甲基甲醯胺(9.2 mL，0.1 M)。將反應混合物在60℃下攪拌1小時，之後使其冷卻至室溫，且用乙酸乙酯(30 mL)稀釋。隨後用水洗滌混合物1次，且用鹽水洗滌1次。隨後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析使用0-10%甲醇/二氯甲烷溶離劑梯度來純化粗物質，得到5,5'-((((([4,4'-聯吲哚啉]-1,1'-二羰基)雙(6-甲醯基-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼

腈。

【0582】

中間物40：4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-(噻唑-2-基甲氧基)苯甲醛)



【0583】在室溫下向100 mL圓底燒瓶中添加4-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-2-羥基苯甲醛(750 mg，2.3 mmol)、2-(氯甲基)噻唑 (374 mg，3.5 mmol，1.2當量)、碳酸鉀(336 mg，2.0 mmol，1.5當量)、碘化鈉(62 mg，0.41 mmol，25 mol%)及N,N-二甲基甲醯胺(23.0 mL，0.1 M)。將反應混合物在60℃下攪拌1小時，之後使其冷卻至室溫，且用乙酸乙酯(40 mL)稀釋。用水洗滌混合物一次，且用鹽水洗滌一次。隨後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析使用0-10%甲醇/二氯甲烷溶離劑梯度來純化粗物質，得到4-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-2-(噻唑-2-基甲氧基)苯甲醛。

【0584】在室溫下向20 mL小瓶中添加4-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-2-(噻唑-2-基甲氧基)苯甲醛(460 mg，1.1 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼喃) (377 mg，1.49 mmol，1.35當量)、[1,1'-

雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (81 mg，0.11 mmol，10 mol%)、乙酸鉀(215 mg，2.20 mmol，2.0當量)及1,4-二噁烷(11.0 mL，0.1 M)。密封容器，且用氮氣對混合物進行鼓泡持續5分鐘，之後將其加熱至90℃持續3小時。隨後使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯(10 mL)，且經由矽藻土過濾小瓶之內容物。在真空下濃縮濾液，且粗4-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)-2-(噻唑-2-基甲氧基)苯甲醛不經進一步純化即使用。

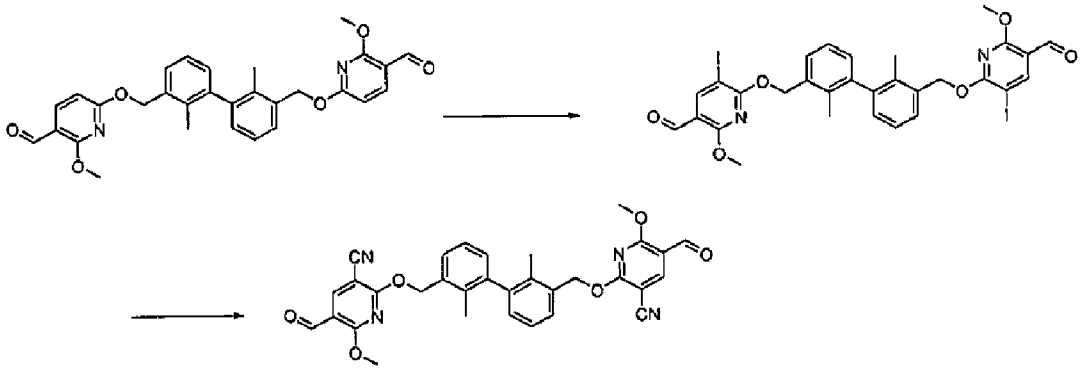
【0585】 在室溫下向20 mL小瓶中添加粗4-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)-2-(噻唑-2-基甲氧基)苯甲醛、4-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-2-(噻唑-2-基甲氧基)苯甲醛(460 mg，1.1 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (81 mg，0.11 mmol，10 mol%)、碳酸鉀(304 mg，2.2 mmol，2.0當量)、N,N-二甲基甲醯胺(11.0 mL，0.1 M)及水(1.1 mL)。密封容器，且用氮氣對混合物進行鼓泡持續5分鐘，之後將其加熱至90℃持續1小時。隨後使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯(10 mL)，且經由矽藻土過濾小瓶之內容物。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋濾液，且用水隨後用鹽水洗滌一次。隨後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析使用0-10%甲醇/二氯甲烷溶離劑梯度來純化粗物質，得到5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(6-甲醯基-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈。

【0586】 在室溫下向20 mL小瓶中添加4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(噻唑-2-基甲氧基)苯甲醛) (413 mg，0.61 mmol)、N-氯丁二醯亞胺(204 mg，1.5 mmol，2.5當量)及氯仿

(6.1 mL，0.1 M)。向混合物中添加一滴含4 M鹽酸之二噁烷。在2小時之後，添加1 M亞硫酸鈉水溶液，直至顏色消失為止。向此混合物中添加1N氫氧化鈉水溶液，直至pH=7為止。最終，添加乙酸乙酯(10 mL)及水(10 mL)，且用鹽水洗滌有機層一次，經硫酸鎂乾燥，過濾，且在真空下濃縮。4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-(噻唑-2-基甲氧基)苯甲醛)之粗殘餘物不經進一步純化即使用。

【0587】

中間物41：2,2'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-甲醯基-6-甲氧基菸鹼腈)



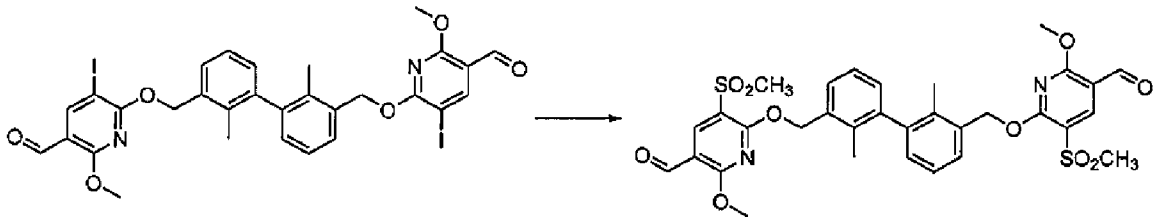
【0588】 在室溫下向20 mL小瓶中添加6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛) (150 mg，0.29 mmol)、N-碘丁二醯亞胺(144 mg，0.64 mmol，2.2當量)及二氯甲烷(2.9 mL，0.1 M)。向容器中添加1滴三氟乙酸。在2小時之後，用二氯甲烷(10 mL)及水(10 mL)稀釋混合物。用鹽水洗滌有機層一次，經硫酸鎂乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析使用0-10%甲醇/二氯甲烷溶離劑梯度來純化粗物質，得到6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-碘-2-甲氧基菸鹼醛)。

【0589】 向2打蘭小瓶中添加6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-碘-2-甲氧基菸鹼醛) (166 mg，0.22

mmol)、氰化銅(I) (59 mg，0.66 mmol，3.0當量)及乙腈(0.9 mL，0.25 M).將混合物加熱至回流持續2小時，隨後冷卻至室溫。用乙酸乙酯(5 mL)稀釋混合物，且經由矽藻土過濾。在真空下濃縮2,2'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-甲醯基-6-甲氧基菸鹼腈)之濾液，且不經進一步純化即使用。

【0590】

中間物42：6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基-5-(甲磺醯基)菸鹼醛)

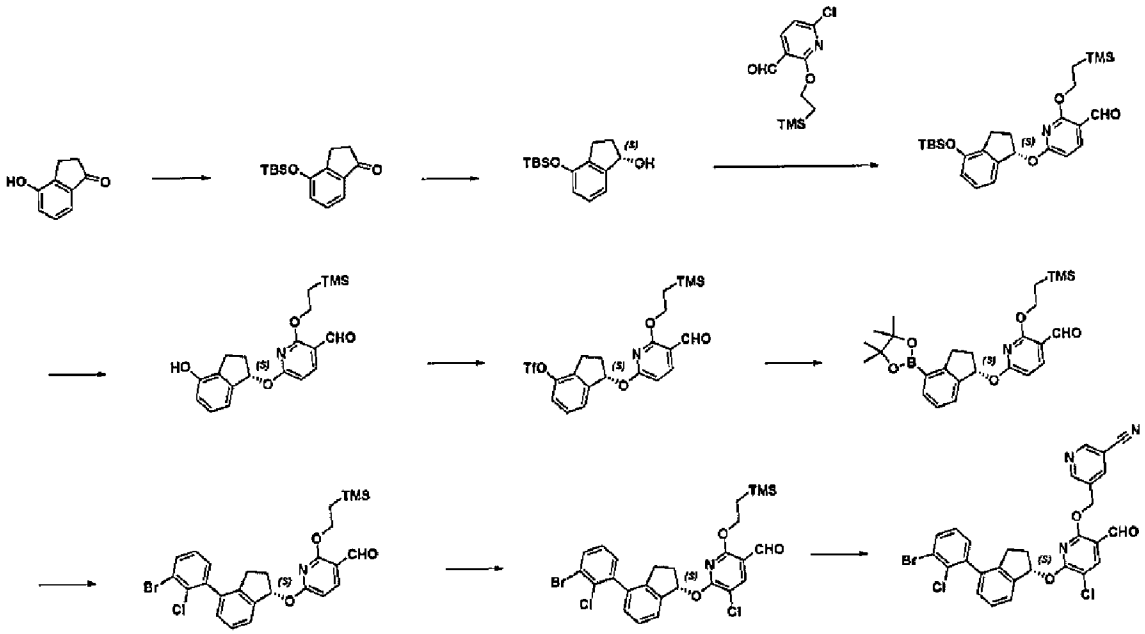


【0591】在室溫下向2打蘭小瓶中添加6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-碘-2-甲氧基菸鹼醛) (166 mg，0.22 mmol)、偏亞硫酸氫鉀(196 mg，0.88 mmol，4.0當量)、甲酸鈉(66 mg，0.97 mmol，4.4當量)、溴化四丁基銨(156 mg，0.48 mmol，2.2當量)、乙酸鈀(II) (5.0 mg，0.02 mmol，10 mol%)、三苯基膦(17 mg，0.07 mmol，30 mol%)、1,10-啡啉(12 mg，0.07 mmol，30 mol%)及DMSO (1.1 mL，0.2 M)。用氮氣對混合物進行鼓泡持續5分鐘，且攪拌隔夜。隨後，添加碘甲烷(0.041 mL，0.66 mmol，3.0當量)，且攪拌混合物隔夜。用乙酸乙酯(5 mL)稀釋混合物，且用水隨後用鹽水洗滌一次。隨後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析使用0-10%甲醇/二氯甲烷溶離劑梯度來純化粗物質，得到6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基-5-(甲磺醯基)菸鹼

醛)。

【0592】

中間物43：(S)-5-(((6-((4-(3-溴-2-氯苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈



【0593】步驟1：向4-羥基-茚滿-1-酮於CH_2Cl_2 (500 mL)中之溶液中添加咪唑。攪拌混合物5分鐘，向其中分批添加第三丁基二甲基矽烷基氯，同時在冰浴中冷卻。將混合物在室溫下攪拌16小時，且用EtOAc稀釋。用檸檬酸、水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(己烷-EA)來純化粗殘餘物，得到4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-茚滿-1-酮(54 g，產率101%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.27 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 7.15 (t, 1H, J= 7.5 Hz), 6.89 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 2.93 (t, 2H, J= 5.7 Hz), 2.57 (t, 2H, J= 5.7 Hz), 0.81 (s, 9H), 0.15 (s, 6H)。

【0594】步驟2：在N_2下向3000 mL rbf中添加(R)-(+)-2-甲基-CBS-噁唑硼啶(8.397 g，30.29 mmol)、甲苯(30 mL)及硼烷-二甲基硫醚

(105.35 mL，1111 mmol)。將反應物在室溫下攪拌10分鐘，隨後用DCM (240 mL)稀釋，且冷卻至-20℃。歷經30分鐘逐滴添加4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(53.0 g，202 mmol)於DCM (240 mL)中之溶液，同時將反應溫度維持在-10±5℃下。攪拌反應物2小時。藉由逐滴添加MeOH (500 mL)使反應淬滅。移除冷卻浴，且使反應物升溫至室溫，隨後使用短程蒸餾設備蒸餾出約一半反應物體積。隨後在減壓下蒸發所有剩餘溶劑，得到固體，藉由矽膠管柱層析用EA-己烷溶離來對其進行純化，得到在靜置時結晶的呈油狀之所要產物(58 g，產率109%)。ES/MS m/z: [M-OH]+ = 247。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.13 (dt, J = 15.3, 0.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.23 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.00 (ddd, J = 16.2, 8.6, 4.7 Hz, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.46 (dddd, J = 13.1, 8.3, 6.9, 4.7 Hz, 1H), 1.92 (dddd, J = 13.6, 8.6, 6.3, 5.2 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.20 (d, J = 1.8 Hz, 6H)。

【0595】 步驟3：藉由用N_2劇烈鼓泡通過溶液持續10分鐘來使(S)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(6.0 g，22.7 mmol)及6-氯-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(11.7 g，45.4 mmol)於甲苯(40 mL)中之溶液脫氣。隨後添加$Pd(OAc)_2$ (1.02 g，4.54 mmol)、t-BuXPhos (3.85 g，9.07 mmol)及碳酸銫(29.5 g，90.8 mmol)，且再繼續鼓泡5分鐘。隨後在N_2下將反應物在35℃下攪拌48小時。使反應物冷卻至室溫，且用DCM稀釋。經由矽藻土過濾，且直接負載在矽膠管柱上，用己烷-DCM溶離，得到在靜置時結晶的呈輕質油狀之(S)-6-((4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(9.51 g，產率86%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.29

(d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.10 (dt, J = 15.5, 0.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 - 6.72 (m, 1H), 6.50 - 6.41 (m, 2H), 5.68 - 5.53 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.07 (ddd, J = 16.3, 8.8, 5.2 Hz, 1H), 2.86 (ddd, J = 16.3, 8.6, 5.5 Hz, 1H), 2.51 (dddd, J = 13.9, 8.6, 7.1, 5.3 Hz, 1H), 2.14 (dddd, J = 13.9, 8.7, 5.5, 4.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.23 (s, 6H)。

【0596】 步驟4：將(S)-6-((4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(4.69 g，9.66 mmol)溶解於50 mL THF中，且冷卻至-78℃。逐滴添加TBAF (9.66 mL，9.66 mmol)，且歷經30分鐘使反應物升溫至0℃，得到深橙色溶液。逐滴添加AcOH (0.552 mL，9,655 mmol)，移除大部分顏色。隨後用EtOAc及pH 5檸檬酸鹽緩衝液稀釋反應物。乾燥(Na_2SO_4)有機層，且濃縮反應物。藉由矽膠層析來純化，得到(S)-6-((4-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(2.75 g，產率77%)及灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.23 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 - 6.96 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 7.1, 4.2 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 3.10 (ddd, J = 14.5, 8.7, 5.4 Hz, 1H), 2.89 (ddd, J = 15.8, 8.7, 5.2 Hz, 1H), 2.66 (dddd, J = 14.0, 8.6, 7.0, 5.4 Hz, 1H), 2.26 (dddd, J = 13.9, 8.7, 5.2, 4.2 Hz, 1H), 0.91 (s, 2H), 0.08 (s, 9H)。

【0597】 步驟5：用吡啶(2.76 mL，34 mmol)處理(S)-6-((4-羥基-

2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(5.00 g，13 mmol)於55 mL DCM中之溶液，使DMAP (164 mg，1.3 mmol)及TEA (3.75 mL，27 mmol)冷卻至-78℃且用Tf_2O (2.50 mL，15 mmol)逐滴處理。攪拌15分鐘，隨後使其升溫至室溫。在1小時之後，用EtOAc稀釋反應物，用檸檬酸溶液洗滌，用Na_2SO_4乾燥，且濃縮。藉由二氧化矽層析(己烷-DCM)來純化，得到(S)-三氟甲磺酸1-((5-甲醯基-6-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-酯(6.42 g，產率94%)。[M+H] = 503.7。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.25 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 7.1, 5.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 4.60 (td, J = 8.2, 1.2 Hz, 2H), 3.27 (ddd, J = 16.6, 8.9, 5.1 Hz, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 1H), 2.72 (dddd, J = 13.7, 8.5, 7.1, 5.1 Hz, 1H), 2.29 (dddd, J = 13.8, 8.8, 6.1, 4.9 Hz, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.24 - 1.18 (m, 2H), 0.07 (s, 9H)。19F NMR δ -74.10。

【0598】步驟6：將(S)-6-((4-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(6.42 g，0.13 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉) (3.89 g，15 mmol)、Pd-dppf (0.932 g，1.27 mmol)及KOAc (3.75 g，38 mmol)於55 mL二噁烷中之溶液在90℃下攪拌隔夜。用EtOAc稀釋反應物，經由矽藻土過濾，且濃縮。藉由ISCO (DCM-己烷)來純化源於濾液之物質，得到呈黃色油狀之(S)-6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(4.89 g，產率79%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.24 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.3

Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 7.1, 4.3 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 3.36 (ddd, J = 17.2, 8.7, 5.7 Hz, 1H), 3.15 (ddd, J = 17.2, 8.7, 5.6 Hz, 1H), 2.60 (dddd, J = 14.1, 8.6, 7.1, 5.6 Hz, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 1.34 (s, 12H), 1.31 - 1.18 (m, 2H), 0.07 (s, 9H)。

【0599】 步驟7：用10 mL水處理(S)-6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(3.60 g，7.5 mmol)、2,6-二溴-1-氯苯(6.06 g，22.4 mmol)、Pd-dppf (471 mg，0.748 mmol)及K_2CO_3 (2.58 mg，19 mmol)於60 mL二噁烷中之溶液，且將其加熱至90℃持續2小時。隨後使反應物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，且用$MgSO_4$乾燥。經由矽藻土過濾混合物，且濃縮，得到粗油狀物。藉由管柱層析(ISCO，用DCM-己烷溶離)來純化，得到(S)-6-((4-(3-溴-2-氯苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(3.05 g，產率75%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.25 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.31 - 7.13 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.47 - 6.31 (m, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 2H), 2.99 (dd, J = 15.6, 9.6 Hz, 1H), 2.90 - 2.74 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.21 (m, J = 8.5 Hz, 1H), 1.34 - 1.18 (m, 2H), 0.07 (s, 9H)。

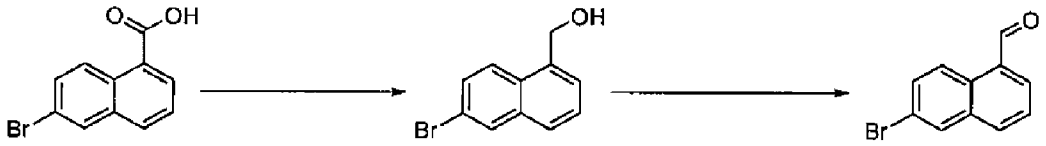
【0600】 步驟8：用Palau-Cl (557 mg，2.75 mmol)及TFA (33.7 μL、0.44 mmol)處理(S)-6-((4-(3-溴-2-氯苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(1.20 g，2.20 mmol)於6 mL DCM

及3 mL DMF中之溶液。將反應物在室溫下攪拌16小時，隨後用DCM稀釋，且用10 mL飽和硫代硫酸鹽及20 mL $NaHCO_3$處理。在劇烈攪拌10分鐘之後，分離有機層，用$MgSO_4$乾燥，過濾，且濃縮。藉由管柱層析(ISCO，用DCM-己烷)來純化，得到(S)-6-((4-(3-溴-2-氯苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(726 mg，產率56%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.20 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.58 (d, J = 22.9 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.94 - 2.77 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 1.27 - 1.17 (m, 2H), 0.07 (s, 9H)。

【0601】 步驟9：用CsF (318 mg，2.1 mmol)處理(S)-6-((4-(3-溴-2-氯苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(303 mg，0.523 mmol)於5 mL DMF中之溶液，且在60℃下攪拌1小時。K_2CO_3 (217 mg，0.569 mmol)及5-(氯甲基)菸鹼腈鹽酸鹽(148 mg，0.784 mmol)。在30分鐘之後，將反應物分配於EtOAc與2.5% LiCl之間。用2% LiCl洗滌有機層，用硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮。藉由管柱層析(ISCO，用EtOAc-己烷溶離)來純化，得到(S)-5-(((6-((4-(3-溴-2-氯苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈(中間物43)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{28}H_{18}BrCl_2N_3O_3$ [M+H]+計算值: 593.99; 實驗值: 593.79。

【0602】

中間物44：6-溴-1-萘甲醛

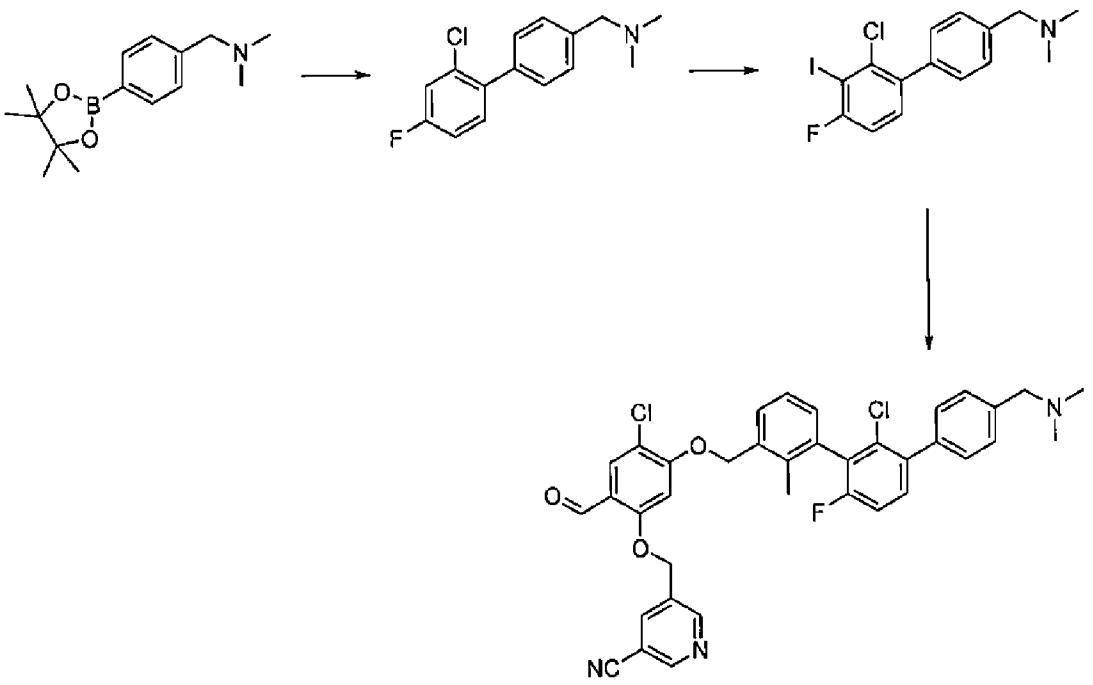


【0603】 步驟1：在0℃下向6-溴-1-萘甲酸(250 mg，0.996 mmol)於THF (2.5 mL)中之漿液中逐滴添加2 M硼烷甲硫醚之溶液(4當量)。隨後使反應容器升溫至35℃持續1小時。LC/MS指示起始物質完全消耗。隨後使反應容器冷卻至0℃，且逐滴添加甲醇，直至不再觀測到氣體逸出為止。隨後使反應物升溫至室溫，用水(5 mL)稀釋，且用乙酸乙酯萃取3 × 5 mL)。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，在真空中濃縮，且不經進一步純化即使用。

【0604】 步驟2：將來自前一步驟之(6-溴萘-1-基)甲醇溶解於二氯甲烷中。在室溫下一次性添加戴斯-馬丁高碘烷(1.2當量)。將反應物在室溫下攪拌1小時。LC/MS指示起始物質完全消耗。在真空中濃縮反應物。藉由管柱層析(EtOAc/己烷)來純化粗物質，得到6-溴-1-萘甲醛。

【0605】

中間物45：5-((4-氯-5-((2'-氯-4''-((二甲胺基)甲基)-6'-氟-2-甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈



【0606】 步驟1. 將N,N-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)甲胺鹽酸鹽(1.00 g，3.36 mmol)、1-溴-2-氯-4-氟苯(1.06 g，5.04 mmol)、碳酸鈉水溶液(2.0 M、8.4 mL，16.8 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (79 mg，0.10 mmol)於1,4-二噁烷中之攪拌混合物加熱至100℃。在50分鐘之後，使所得混合物冷卻至室溫，經由矽藻土過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至20%甲醇/二氯甲烷)來純化殘餘物，得到1-(2'-氯-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-N,N-二甲基甲胺。

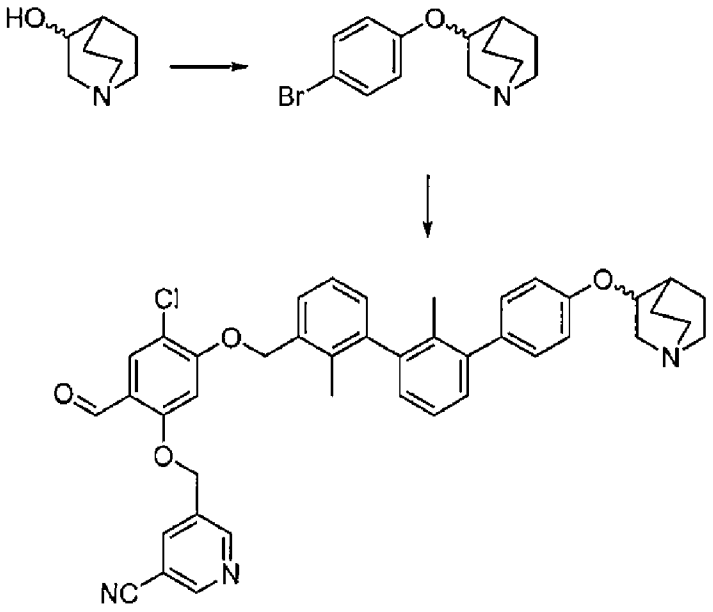
【0607】 步驟2. 在室溫下經由注射器向1-(2'-氯-4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-N,N-二甲基甲胺(775 mg，2.94 mmol)於四氫呋喃(7.0 mL)中之攪拌溶液中添加氯化2,2,6,6-四甲基哌啶基鎂氯化鋰複合物溶液(於四氫呋喃及甲苯中1.0 M，6.46 mL，6.5 mmol)。在2小時之後，使所得混合物冷卻至0℃，且在氮氣氛圍下以固體形式添加碘(1.12 g，4.41 mmol)。在20分鐘之後，添加硫代硫酸鈉水溶液(1.0 M，5 mL)，且在劇烈攪拌下使所得雙相混合物升溫至室溫。添加乙醚(200 mL)，且依序用水與飽和碳酸鈉

水溶液之混合物(10:1 v:v，100 mL)及水(100 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至15%甲醇/二氯甲烷)來純化殘餘物，得到1-(2'-氯-4'-氟-3'-碘-[1,1'-聯苯]-4-基)-N,N-二甲基甲胺。

【0608】步驟3. 在加熱塊中將5-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(292 mg，0.565 mmol)、1-(2'-氯-4'-氟-3'-碘-[1,1'-聯苯]-4-基)-N,N-二甲基甲胺(200 mg，0.513 mmol)、碳酸鈉水溶液(2.0 M、1.0 mL，2.0 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (10 mg，0.013 mmol)於1,4-二噁烷(5.0 mL)中之攪拌混合物加熱至105℃。在60分鐘之後，使所得混合物冷卻至室溫，經由矽藻土過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至20%甲醇/二氯甲烷)來純化殘餘物，得到5-((4-氯-5-((2'-氯-4''-((二甲胺基)甲基)-6'-氟-2-甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【0609】

中間物46：5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-4''-(吡啶-3-基氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈



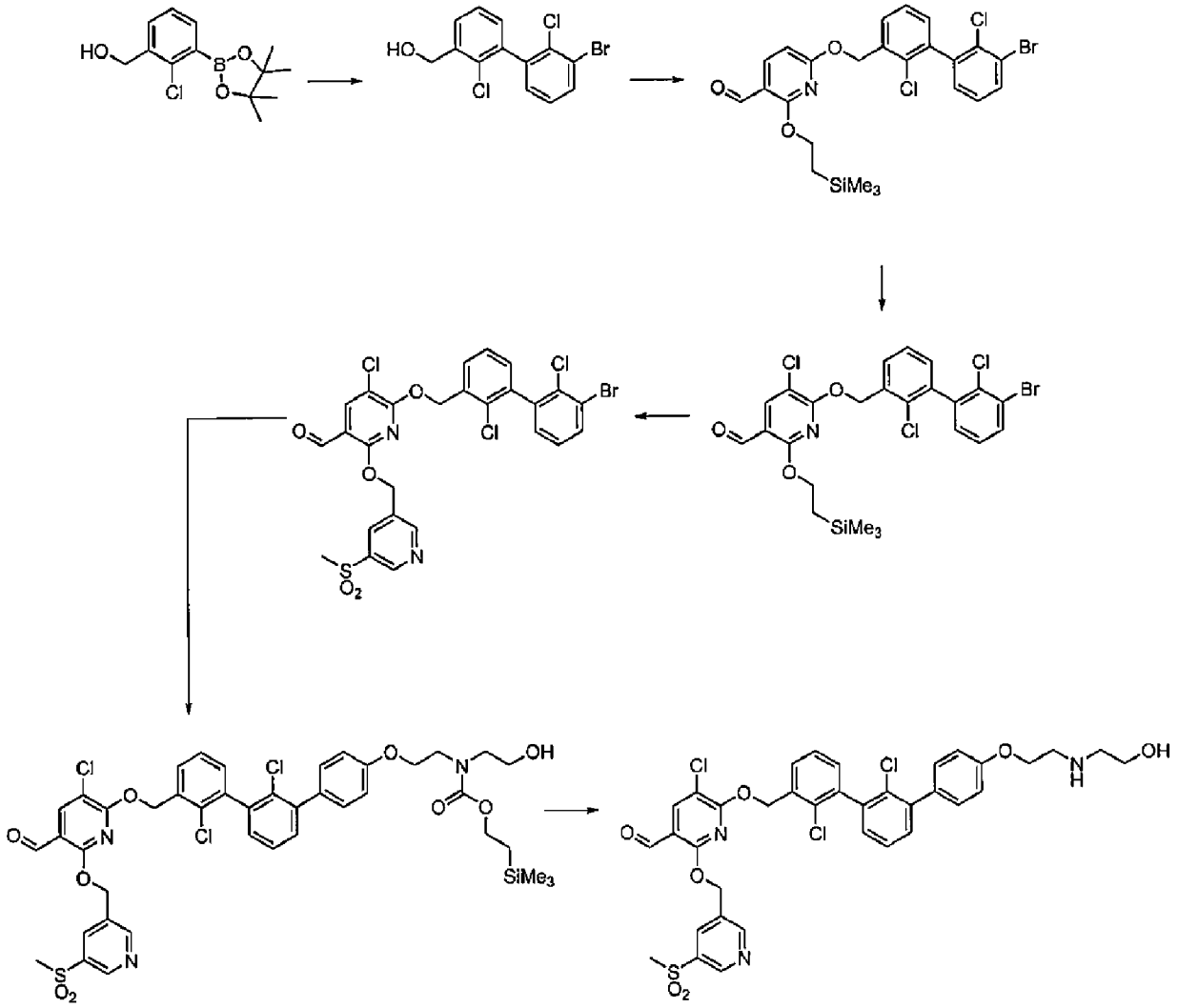
【0610】 步驟1. 在室溫下經由注射器向哢啶-3-醇(117 mg，0.918 mmol)、4-溴苯酚 (476 mg，2.75 mmol)及三苯基膦(650 mg，2.48 mmol)於四氫呋喃(5.0 mL)中之攪拌混合物中添加偶氮二甲酸二異丙酯(464 mg，2.29 mmol)。在5分鐘之後，在加熱塊中將所得混合物加熱至50℃。在2小時之後，使所得混合物冷卻至室溫，且藉由矽膠急驟管柱層析(0至100%乙酸乙酯/己烷至0至20%甲醇/二氯甲烷至3%三乙胺及20%甲醇/二氯甲烷)來純化，得到3-(4-溴苯氧基)哢啶。

【0611】 步驟2. 在加熱塊中將5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(30 mg，0.049 mmol)、3-(4-溴苯氧基)哢啶(28 mg，0.099 mmol)、碳酸鈉水溶液(2.0 M、200 μL、0.40 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (2 mg，0.002 mmol)於1,4-二噁烷(1.5 mL)中之攪拌混合物加熱至105℃。在60分鐘之後，使所得混合物冷卻至室溫。添加乙醚(20 mL)及乙酸乙酯(10 mL)，且用水與飽和碳酸鈉水溶液之混合物(10:1 v:v，2 × 30 mL)洗滌有機層，經

硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-4''-(吡啶-3-基氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【0612】

中間物47：5-氯-6-((2,2'-二氯-4''-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)菸鹼醛2,2,2-三氟乙酸鹽



【0613】步驟1. 在加熱塊中將(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)甲醇(22.4 g，83.3 mmol)、1,3-二溴-2-氯苯(33.8 g，125 mmol)、碳酸鉀(27.6 g，200 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯

鈀(II) (1.83 g，2.50 mmol)於1,4-二噁烷(150 mL)及水(40 mL)中之攪拌混合物加熱至115℃。在90分鐘之後，使所得混合物冷卻至室溫，且經由矽藻土過濾。添加乙酸乙酯(500 mL)，且用水與鹽水之混合物(1:1 v:v，300 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至30%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到(3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)甲醇。

【0614】 步驟2. 在氮氣氛圍下於0℃下向(3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)甲醇(11.7 g，35.3 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(200 mL)中之攪拌溶液中以固體形式添加氫化鈉(於礦物油中之60% w/w分散液，1.70 g，42.4 mmol)。在45分鐘之後，在氮氣氛圍下以固體形式添加6-氯-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(9.11 g，35.3 mmol)。在13.5小時之後，添加飽和氯化銨水溶液(20 mL)，且在減壓下濃縮所得混合物。添加乙酸乙酯(267 mL)、乙醚(400 mL)及四氫呋喃(133 mL)，且用水(800 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至20%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到6-((3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛。

【0615】 步驟3.在室溫下歷經5分鐘經由注射器向6-((3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(11.0 g，19.8 mmol)及2-氯-1,3-雙(甲氧基羰基)胍(4.58 g，21.8 mmol)於乙腈(100 mL)及氯仿 (50 mL)中之攪拌混合物中添加鹽酸溶液(於1,4-二噁烷中4.0 M，5.46 mL，22 mmol)。在30分鐘之後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液(300 mL)及水(200 mL)，且用二氯甲烷(2 × 250 mL)萃取水層。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0

至20%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到6-((3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛。

【0616】 步驟4. 在氮氣氛圍下於室溫下向6-((3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(1.50 g，2.55 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之攪拌溶液中以固體形式添加氟化銫(1.55 g，10.2 mmol)，且在加熱塊中將所得混合物加熱至70℃。在45分鐘之後，在氮氣氛圍下以固體形式添加3-(氯甲基)-5-(甲磺醯基)吡啶(577 mg，2.81 mmol)。在75分鐘之後，使所得混合物冷卻至室溫。添加乙酸乙酯(83 mL)及乙醚(167 mL)，且用水(2 × 250 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至100%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到6-((3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)菸鹼醛。

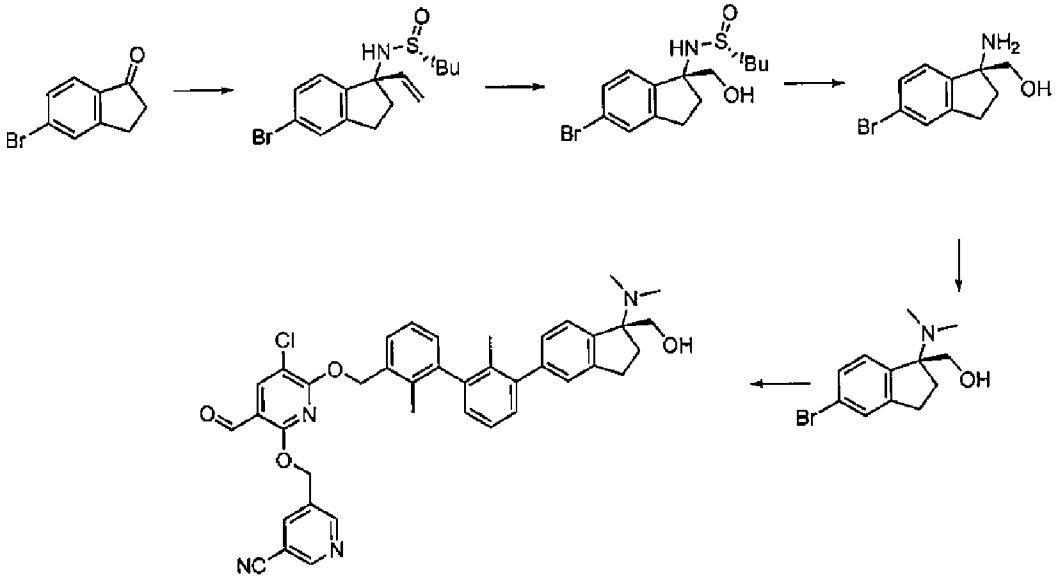
【0617】 步驟5. 在加熱塊中將6-((3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)菸鹼醛(500 mg，0.761 mmol)、(2-羥基乙基)(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯氧基)乙基)胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(412 mg，0.914 mmol)、飽和碳酸鈉水溶液(2.0 M、1.5 mL，3.0 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (28 mg，0.076 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之攪拌混合物加熱至105℃。在5小時之後，藉由矽膠急驟管柱層析(0至30%乙酸乙酯/己烷)來純化所得混合物，得到(2-((2',2''-二氯-3''-(((3-氯-5-甲醯基-6-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)氧基)乙基)(2-羥基乙基)胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯。

【0618】 步驟6. 在室溫下經由注射器向(2-((2',2''-二氯-3''-(((3-氯-

5-甲醯基-6-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)氧基)乙基)(2-羥基乙基)胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(100 mg，0.111 mmol)於二氯甲烷(5.0 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(2.0 mL)。在80分鐘之後，在減壓下濃縮所得混合物。藉由在減壓下濃縮甲苯溶液(2 × 3 mL)來共沸乾燥殘餘物，得到5-氯-6-((2,2'-二氯-4''-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)菸鹼醛2,2,2-三氟乙酸鹽。

【0619】

中間物48：5-氯-6-((2,2'-二氯-4''-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)菸鹼醛2,2,2-三氟乙酸鹽



【0620】步驟1. 在加熱塊中將5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(10.0 g，47.4 mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(6.32 g，52.2 mmol)及四乙氧基鈦(14.9 mL，71.1 mmol)於甲苯(50 mL)中之攪拌混合物加熱至95℃。在15小時之後，使所得混合物冷卻至室溫，且將其傾入劇烈攪拌之鹽水(50 mL)中。經由矽藻土過濾所得混合物，且用乙醚與乙酸乙酯之混合物

(1:1 v:v，100 mL)萃取濾餅。用鹽水(50 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且經由短二氧化矽柱塞過濾。用乙醚與乙酸乙酯之混合物(1:1 v:v，100 mL)萃取濾餅，且在減壓下濃縮經合併之有機層，且藉由在減壓下濃縮甲苯溶液(2 × 50 mL)來共沸乾燥殘餘物。將殘餘物溶解於甲苯(50 mL)中，且在室溫下攪拌。在5分鐘之後，使所得混合物冷卻至-78℃。在10分鐘之後，經由注射器添加三甲基鋁溶液(於甲苯中2.0 M，13.4 mL，27 mmol)。在另一單獨反應容器中，在0℃下經由注射器向甲基鋰溶液(於乙醚中1.6 M，33.6 mL，54 mmol)於甲苯(100 mL)中之攪拌混合物中添加四乙烯基錫烷(2.67 mL，14.6 mmol)。在15分鐘之後，使所得混合物冷卻至-78℃。在15分鐘之後，歷經10分鐘經由導管添加來自第一反應之乾燥殘餘物及三甲基鋁於甲苯中的混合物。在78分鐘之後，使所得混合物升溫至0℃。在100分鐘之後，經由注射器添加溴化乙烯基鎂溶液(於四氫呋喃中1.0 M，48.8 mL，49 mmol)。在2小時之後，歷經5分鐘添加飽和硫酸鈉水溶液，且在劇烈攪拌下使所得混合物升溫至室溫，且經由矽藻土過濾。用乙酸乙酯(200 mL)萃取濾餅，且用鹽水(100 mL)洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至100%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到(R)-N-((S)-5-溴-1-乙烯基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。

【0621】步驟2. 在-78℃下使臭氧鼓泡通過(R)-N-((S)-5-溴-1-乙烯基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(667 mg，1.95 mmol)於二氯甲烷(20 mL)及甲醇(20 mL)中之攪拌溶液持續9分鐘，此時獲得持久藍色混合物。使氮氣鼓泡通過所得混合物持續11分鐘，此時藍色已消散。在氮氣氛圍下以固體形式添加硼氫化鈉(442 mg，11.7 mmol)。在15分鐘

之後，歷經15分鐘使所得混合物升溫至室溫。在30分鐘之後，添加硫代硫酸鈉水溶液(1.0 M，5 mL)，且在減壓下濃縮所得混合物。添加乙酸乙酯(100 mL)及飽和氯化銨水溶液(20 mL)，且用鹽水(50 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至10%甲醇/二氯甲烷)來純化殘餘物，得到(R)-N-((R)-5-溴-1-(羥基甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。

【0622】 步驟3. 在0℃下經由注射器向(R)-N-((R)-5-溴-1-(羥基甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(512 mg，1.48 mmol)於1,4-二噁烷(5.3 mL)中之攪拌溶液中添加鹽酸溶液(於2-丙醇中5.0 M，2.96 mL，15 mmol)，且使所得混合物升溫至室溫。在30分鐘之後，在減壓下濃縮所得混合物。藉由在減壓下濃縮甲苯溶液(2 × 7 mL)來共沸乾燥殘餘物，得到(R)-(1-胺基-5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲醇鹽酸鹽。

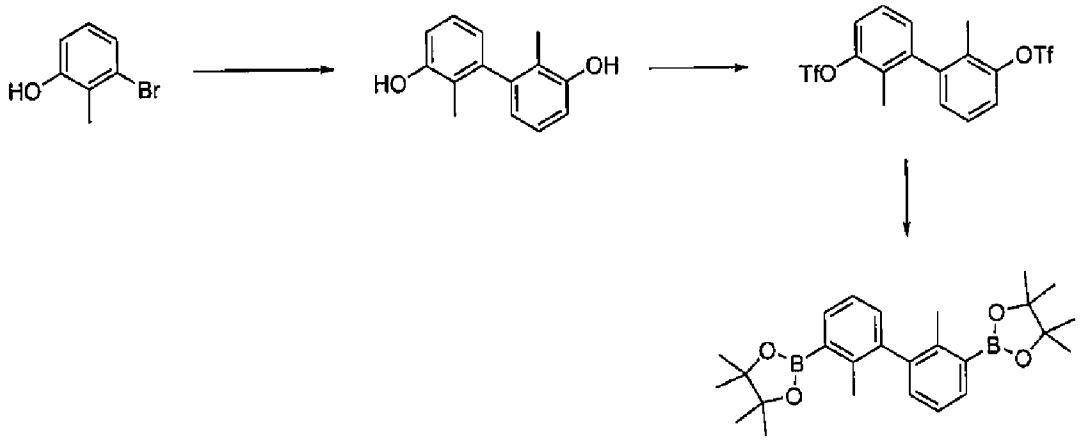
【0623】 步驟4. 在室溫下向(R)-(1-胺基-5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲醇鹽酸鹽(200 mg，0.718 mmol)、甲醛水溶液(37% w/w、267 μL、3.59 mmol)及乙酸鉀(141 mg，1.44 mmol)於二氯甲烷(3.6 mL)及四氫呋喃(3.6 mL)中之劇烈攪拌混合物中以固體形式添加三乙醯氧基硼氫化鈉(761 mg，3.59 mmol)。在30分鐘之後，過濾所得混合物，且在減壓下濃縮。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化殘餘物，得到(R)-(5-溴-1-(二甲胺基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲醇2,2,2-三氟乙酸鹽。

【0624】 步驟5. 在加熱塊中將5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(25 mg，0.041 mmol)、(R)-(5-溴-1-(二甲胺基)-2,3-二氫-

1H-茚-1-基)甲醇2,2,2-三氟乙酸鹽 (32 mg，0.082 mmol)、飽和碳酸鈉水溶液(2.0 M、164 μL、0.33 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (2 mg，0.002 mmol)於1,4-二噁烷(1.5 mL)中之攪拌混合物加熱至105℃。在60分鐘之後，藉由矽膠急驟管柱層析(0至20%甲醇/二氯甲烷)來純化所得混合物，得到(R)-5-(((5-氯-6-((3'-(1-(二甲胺基)-1-(羥基甲基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈。

【0625】

中間物49：2,2'-(2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃)



【0626】用氬氣對3-溴-2-甲基苯酚 (5 g，26.7 mmol)、B_2Pin_2 (8.1g，32.1 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (3.3 g，4 mmol)及KOAc (6.9 g，70 mmol)於二噁烷(100 mL)中之溶液進行鼓泡持續15分鐘。將反應混合物在氬氣氛圍下於90℃下加熱5小時。使反應物冷卻至環境溫度，後接添加3-溴-2-甲基苯酚 (5 g，26.7 mmol)於20 mL二噁烷及K_2CO_3(7.4 g，53 mmol)於25 mL H_2O中之溶液。將反應物在90℃下再加熱16小時。使反應物冷卻至環境溫度，且將其傾入飽和NH_4Cl水溶液及EtOAc之混合物中。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，乾

燥(經Na_2SO_4)，過濾，且在真空中濃縮。藉由SiO_2管柱層析(ISCO gold，120 g管柱；0-60% EtOAc/己烷)來純化粗混合物，得到4.4 g (77%)呈白色固體狀之2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二醇。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.28 (s, 1H), 6.97 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 1.76 (s, 3H)。

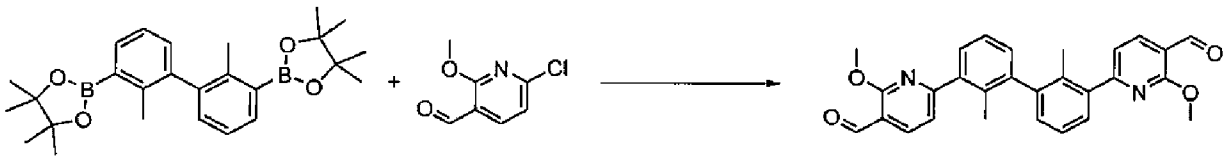
【0627】向在冰-水浴中冷卻的2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二醇(824 mg，3.85 mmol)於CH_2Cl_2 (20.0 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(2.68 mL，15.4 mmol)，後接逐滴添加三氟甲磺酸酐(1.58 mL，9.61 mmol)。將反應混合物保持在浴液中，使其歷經2小時升溫至室溫。藉由添加飽和NH_4Cl及EtOAc來使反應混合物淬滅。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，且在真空中濃縮。藉由SiO_2管柱層析(ISCO gold，40 g管柱；0-100% EtOAc/己烷)來純化粗混合物，得到1.6 g (87%)雙(三氟甲磺酸)2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二酯。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H)。

【0628】將雙(三氟甲磺酸)2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二酯(1.6 g，3.34 mmol)、B_2Pin_2 (2.12 g，8.36 mmol)、KOAc (984 mg，10.0 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (553 mg，0.67 mmol)懸浮於二噁烷(32.0 mL)中，且用氬氣對其進行鼓泡持續10分鐘。將反應混合物在90℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至環境溫度，且藉由添加飽和NH_4Cl及EtOAc來淬滅。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，且在真空中濃縮。藉由SiO_2管柱層析(ISCO gold，40 g管柱；0-100% EtOAc/己烷)來純化粗混合物，得到2,2'-(2,2'-二甲基-

[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.74 (dd, J = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.35 (s, 12H)。

【0629】

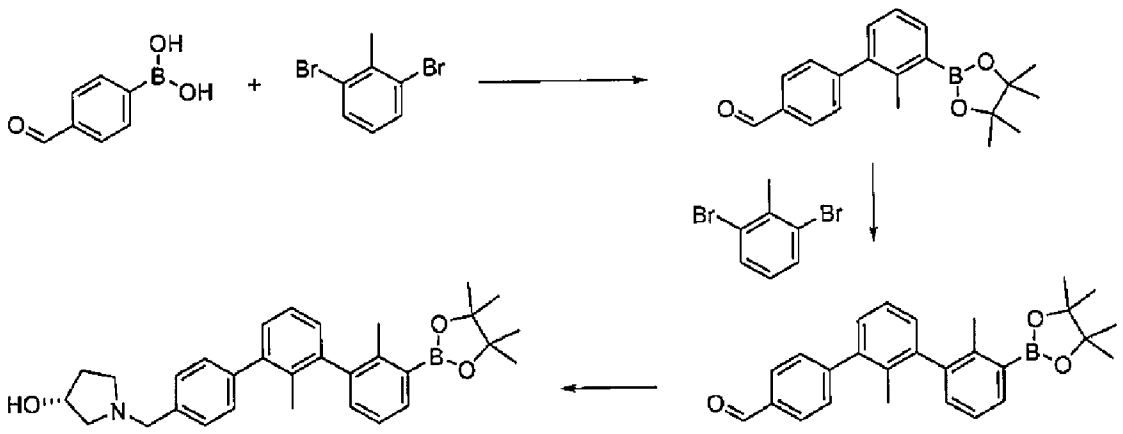
中間物50：6,6'-(2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基菸鹼醛)



【0630】 將2,2'-(2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃) (200 mg，0.46 mmol)、6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(205 mg，1.2 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (80 mg，0.07 mmol)、及K_2CO_3 (254 mg，1.84 mmol)裝入小瓶中，且懸浮於二噁烷(10 mL)及水(1 mL)中。用氬氣對混合物進行鼓泡持續5分鐘，且用經鐵氟龍塗佈之蓋密封。將混合物在90℃下攪拌8小時。在冷卻至室溫之後，用乙酸乙酯及鹽水稀釋反應物。分離有機層，用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，且藉由矽膠層析來純化，得到6,6'-(2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(2-甲氧基菸鹼醛)。

【0631】

中間物51：(R)-1-((2',2''-二甲基-3''-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)甲基)吡咯啶-3-醇



【0632】 將(4-甲醯基苯基)硼酸(2 g，13.34 mmol)、1,3-二溴-2-甲基苯(6.67 g，26.68 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (0.55 g，0.67 mmol)及碳酸鉀(3.7 g，26.7 mmol)懸浮於20 mL二噁烷及2 mL水中。用氬氣對混合物進行鼓泡持續10分鐘，且在加熱塊中將其加熱至90℃持續4小時。在冷卻至室溫之後，用EtOAc及鹽水稀釋反應物。分離有機層，用Na_2SO_4乾燥，且濃縮。藉由矽膠層析(用EtOAc-己烷溶離)來純化，得到2.46 g (67%) 3'-溴-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲醛。

【0633】 將3'-溴-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲醛(1.4 g，5.09 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(1.42 g，5.6 mmol)、KOAc (1.5 g，15.2 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (0.42 g，0.51 mmol)懸浮於10 mL二噁烷中，且使氬氣鼓泡通過混合物持續5分鐘。將反應物加熱至90℃持續3小時，其後使反應物冷卻至室溫，且用100 mL EtOAc稀釋。經由矽藻土墊過濾反應混合物，在減壓下濃縮，且藉由矽膠層析來純化，得到1.32 g (80.5%) 2'-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲醛。

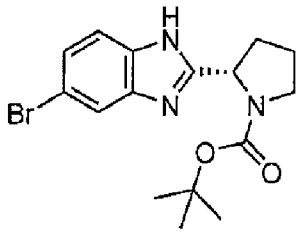
【0634】 將2'-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲醛(1 g，3.1 mmol)、1,3-二溴-2-甲基苯(1.57 g，6.2 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (0.178 g，0.22 mmol)及碳酸鉀(1.3 g，9.3 mmol)懸浮於10 mL二噁烷及1 mL水中。用氬氣對混合物進行鼓泡持續10分鐘，且在加熱塊中將其加熱至90℃持續4小時。在冷卻至室溫之後，用EtOAc及鹽水稀釋反應物。分離有機層，用Na_2SO_4乾燥，且濃縮。藉由矽膠層析(用EtOAc-己烷溶離)來純化，得到0.72 g (63%) 3''-溴-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-甲醛。

【0635】 將3''-溴-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-甲醛(0.720 g，2.0 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(0.55 g，2.2 mmol)、KOAc (0.58 g，5.9 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (0.16 g，0.2 mmol)懸浮於8 mL二噁烷中，且使氬氣鼓泡通過混合物持續5分鐘。將反應物加熱至90℃持續3小時，其後使反應物冷卻至室溫，且用100 mL EtOAc稀釋。經由矽藻土墊過濾反應混合物，在減壓下濃縮，且藉由矽膠層析來純化，得到600 mg (74%) 2',2''-二甲基-3''-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-甲醛。

【0636】 向含2',2''-二甲基-3''-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-甲醛(250 mg，0.61 mmol)之DCM (15 mL)中添加(R)-吡咯啶-3-醇(80 mg，1.5當量)於DCM (10 mL)中之溶液。使所得溶液在室溫下攪拌1小時。一次性添加$Na(OAc)_3BH$ (192.75 mg，0.91 mmol)，且再攪拌3小時。用DCM稀釋反應物，且用$NaHCO_3$及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥有機層，且濃縮，且經矽膠層析(20% MeOH/DCM)純化，得到(R)-1-((2',2''-二甲基-3''-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)甲基)吡咯啶-3-醇。

【0637】

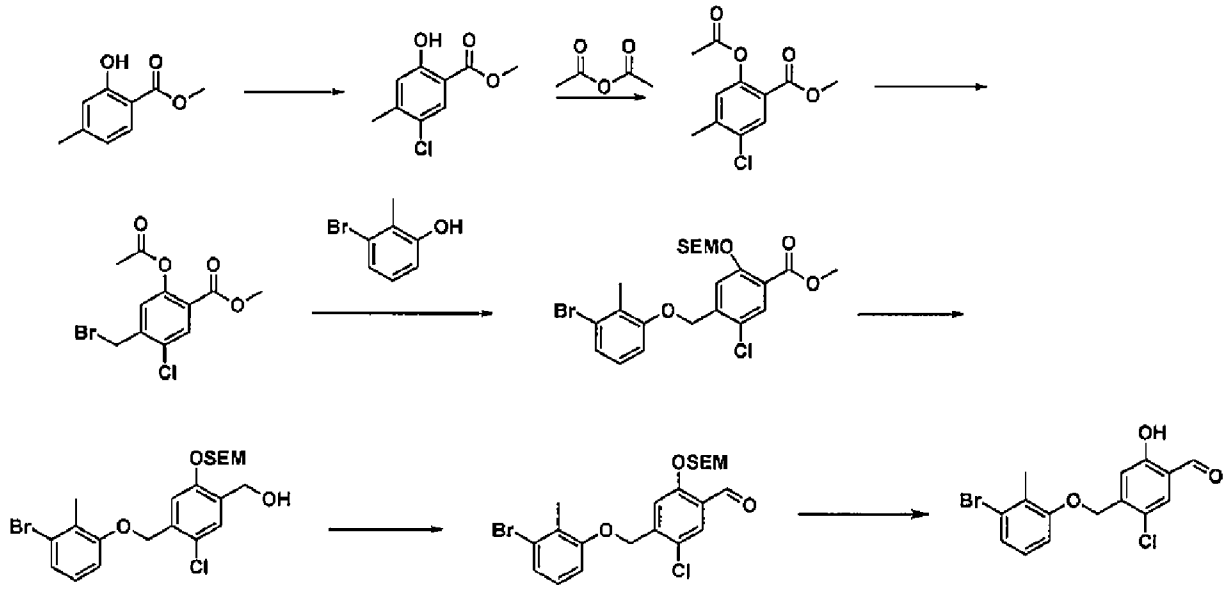
中間物52：(S)-2-(5-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



【0638】 遵循PCT國際申請案(2010), WO 2010/132601中之程序，合成(S)-2-(5-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。

【0639】

中間物53：4-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-5-氯-2-羥基苯甲醛



【0640】在乙腈(200 mL)中攪拌4-甲基水楊酸甲酯(6300 mg，37.91 mmol)及N-氯丁二醯亞胺(5568.61 mg，41.7 mmol)，且將其加熱至42℃持續隔夜。用EtAc稀釋反應物，且用硫代硫酸鈉水溶液淬滅。用EtAc萃取反應物(3次)，用硫代硫酸鹽、水、隨後用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且蒸發至乾燥。藉由矽膠層析使用己烷/DCM作為溶離劑來純化粗物質，得到6300 mg (66.3%) 5-氯-2-羥基-4-甲基苯甲酸甲酯。

【0641】將5-氯-2-羥基-4-甲基苯甲酸甲酯(6300 mg，31.4 mmol)溶解於吡啶(250 mL)中，且向此溶液中添加乙酸酐(5.94 mL，62.81 mmol)，且使反應在室溫下攪拌隔夜。

【0642】次日，在減壓下移除溶劑，且與DCM一起共蒸發(2次)，隨後置放在高真空下。藉由矽膠層析使用己烷/EtAc作為溶離劑來純化粗物質，得到7.4 g (97%) 2-乙醯氧基-5-氯-4-甲基苯甲酸甲酯。

【0643】向2-乙醯氧基-5-氯-4-甲基苯甲酸甲酯(8300 mg，34.2 mmol)及N-溴丁二醯亞胺(5783.57 mg，32.49 mmol)中添加CCl_4 (400

mL)，且將反應物在室溫下攪拌10分鐘，隨後添加過氧化苯甲醯(134.76 mg，0.56 mmol)，且將反應物加熱至82℃持續隔夜。次日，在減壓下移除反應溶劑，且藉由急驟層析使用己烷/DCM作為溶離劑來純化粗物質，獲得8 g (58.2%) 2-乙醯氧基-4-(溴甲基)-5-氯苯甲酸甲酯。

【0644】 在DMF (400 mL)中攪拌2-乙醯氧基-4-(溴甲基)-5-氯苯甲酸甲酯(6500 mg，20.21 mmol)、3-溴-2-甲基苯酚 (7561.69 mg，40.43 mmol)、碘化鈉(6060.08 mg，40.43 mmol)及碳酸銫(19758.82 mg，60.64 mmol)，且在氬氣氛圍下將其加熱至50℃。在60分鐘之後，消耗起始物質。在冰水上冷卻反應物，且向此反應物中添加2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯化物(8.94 mL，50.54 mmol)，且使反應物升溫持續1小時或直至消耗中間物為止。

【0645】 用EtAc及LiCl (水溶液)稀釋反應物，用EtAc萃取3次，用LiCl、水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下移除溶劑。藉由矽膠層析使用己烷/EtAc來純化粗物質，得到12.7 g (85.2%) 4-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-5-氯-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲氧基)苯甲酸甲酯。

【0646】 在室溫下將4-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-5-氯-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲氧基)苯甲酸甲酯(12.5 g，16.96 mmol)溶解於300 mL THF中，且用氬氣吹掃。向此溶液中添加氫化鋰鋁(95%) (1.09 g，27.29 mmol)。在起始物質消耗後，向反應物中緩慢添加硫酸鈉十水合物(10 g)，且攪拌隔夜。第二天，過濾出固體，且將母液在減壓下蒸發至乾燥。藉由矽膠層析使用己烷/EtAc來純化粗物質，得到6.2 g (74.9%) (4-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-5-氯-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲氧基)苯基)甲

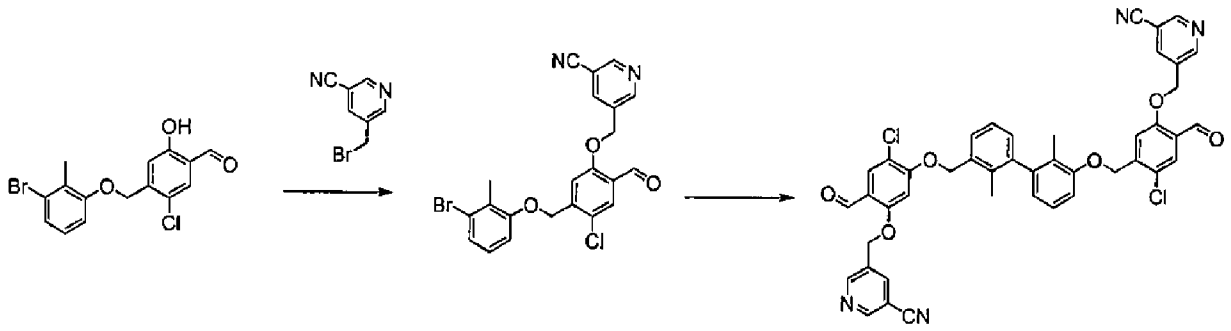
醇。

【0647】 在氬氣下於室溫下將(4-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-5-氯-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲氧基)苯基)甲醇(6.2 g，12.71 mmol)溶解於DCM (250 mL)中。向此溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(6.47 g，15.25 mmol)，且攪拌反應物隔夜。在完成後，將反應物與硫代硫酸鈉(水溶液)一起攪拌30分鐘，隨後用DCM萃取(3次)，經硫酸鈉乾燥，過濾，且蒸發至乾燥。藉由矽膠層析使用己烷/DCM作為溶離劑來純化粗物質，得到4-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-5-氯-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲氧基)苯甲醛。

【0648】 在室溫下將4-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-5-氯-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲氧基)苯甲醛(5500 mg，11.32 mmol)及溴化鎂醚合物(5846.36 mg，22.64 mmol)在DCM (250 mL)中攪拌1小時或直至消耗起始物質為止。向反應物中加入氯化銨(水溶液)，且用DCM萃取(3次)，經硫酸鈉乾燥，過濾，且蒸發至乾燥。將粗物質溶解於DCM中，且對固體進行音波處理，且過濾出，得到產物。藉由矽膠層析使用己烷/DCM作為溶離劑來純化母液，得到4-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-5-氯-2-羥基苯甲醛。

【0649】

中間物54：5-((4-氯-5-(((3'-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)甲基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈



【0650】 將4-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-5-氯-2-羥基苯甲醛(520 mg，1.46 mmol)、5-(氯甲基)菸鹼腈鹽酸鹽(414.64 mg，2.19 mmol)、碘化鈉(657.56 mg，4.39 mmol)、碳酸鉀(1212.55 mg，8.77 mmol)及N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)置放於配備有攪拌棒之圓底燒瓶中，且將其加熱至65℃持續12小時。此時，使反應物冷卻至室溫，且用EtAc/LiCl水溶液稀釋。用EtAc萃取有機物3次，用LiCl水溶液洗滌3次，水洗滌1次，鹽水洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，之後過濾且在減壓下蒸發有機物，得到粗殘餘物。藉由矽膠層析使用己烷/EtAc作為溶離劑來純化粗物質，得到260 mg (37.7%) 5-((5-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-4-氯-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

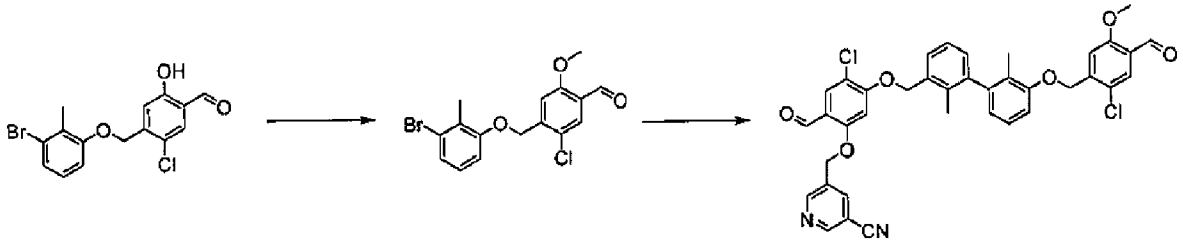
【0651】 將5-((5-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-4-氯-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(50 mg，0.11 mmol)、5-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈、$Pd(dppf)Cl_2$ (10.85 mg，0.01 mmol)及碳酸鉀(43.95 mg，0.32 mmol)置放於配備有攪拌棒之微波小瓶中，且向此小瓶中添加DMF (5 mL)、水(1 mL)，隨後密封反應容器，且在90℃下微波處理45分鐘。

【0652】 將反應物稀釋於EtAc/H_2O中，且用EtAc萃取(3次)。隨後用氯化鋰、水、鹽水洗滌有機物，隨後經硫酸鈉乾燥，之後過濾，且在減壓下蒸發有機物，得到粗殘餘物。

【0653】 藉由矽膠層析使用DCM/EtAc作為溶離劑來純化粗物質，得到5-((4-氯-5-(((3'-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)甲基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【0654】

中間物55：5-((4-氯-5-((3'-((2-氯-4-甲醯基-5-甲氧基苯甲基)氧基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈



【0655】 將4-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-5-氯-2-羥基苯甲醛(250 mg，0.7 mmol)溶解於DMF (25 mL)中，且向此溶液中添加碳酸鉀(388.64 mg，2.81 mmol)，後接添加碘甲烷(0.22 mL，2.81 mmol)，且在攪拌下將反應物加熱至45℃持續3小時。使反應物冷卻，隨後稀釋於EtAc/LiCl水溶液中，且用EtAc萃取(3次)。隨後用氯化鋰、水、鹽水洗滌有機物，隨後經硫酸鈉乾燥，之後過濾，且在減壓下蒸發有機物，得到粗殘餘物。

【0656】 藉由矽膠層析使用己烷/EtAc作為溶離劑來純化粗物質，得到210 mg (80.8%) 4-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-5-氯-2-甲氧基苯甲醛。[M+1] = 370.8

【0657】 將4-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-5-氯-2-甲氧基苯甲醛(80 mg，0.22 mmol)、5-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(134.74 mg，0.26

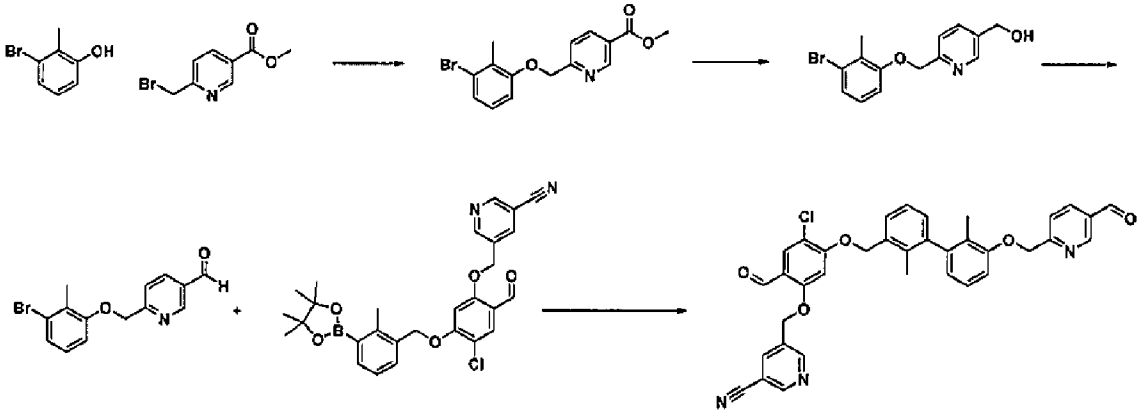
mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (22.16 mg，0.03 mmol)及碳酸鉀(89.73 mg，0.65 mmol)置放於配備有攪拌棒之微波小瓶中，且向此小瓶中添加DMF (6 mL)、水(2 mL)，隨後密封反應容器，且在95℃下微波處理45分鐘。

【0658】 將反應物稀釋於EtAc/H_2O中，且用EtAc萃取3次。隨後用氯化銨洗滌有機物1次、用水洗滌1次、用鹽水洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，之後過濾，且在減壓下蒸發有機物，得到粗殘餘物。

【0659】 藉由矽膠層析使用DCM/EtAc作為溶離劑來純化粗物質，得到5-((4-氯-5-((3'-((2-氯-4-甲醯基-5-甲氧基苯甲基)氧基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【0660】

中間物56：5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-((5-甲醯基吡啶-2-基)甲氧基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈



【0661】 在氬氣下於室溫下在DMF (15 mL)中攪拌3-溴-2-甲基苯酚(0.36 mL，2.86 mmol)，且向其中添加NaH (55%、149.78 mg，3.43 mmol)，且攪拌懸浮液10分鐘。此時，添加6-(溴甲基)菸鹼酸甲酯(723.88 mg，3.15 mmol)，且攪拌反應物直至反應完全為止。將反應物稀釋於EtAc及LiCl (水溶液)中，且用EtAc萃取(3次)。用LiCl (水溶液)、水、鹽水洗滌有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，且蒸發至乾燥，得到990 mg呈粗

物質狀之6-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)菸鹼酸甲酯。

【0662】 將6-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)菸鹼酸甲酯(990 mg，2.94 mmol)溶解於乙醚(100 mL)中，且向此溶液中添加氫化鋰鋁(134.12 mg，3.53 mmol)，且攪拌隔夜。次日，LCMS展示起始物質完全消耗。將反應物傾入EtAc及羅謝爾鹽(Rochelle's salt)水溶液之攪拌溶液中，且攪拌3小時。用EtAc萃取反應物3次，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且蒸發至乾燥，得到850 mg (93.7%) (6-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)吡啶-3-基)甲醇。[M+1] = 310.1。

【0663】 將(6-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)吡啶-3-基)甲醇(850 mg，2.76 mmol))溶解於100 mL DCM，且向此溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(1286.85 mg，3.03 mmol)，且在室溫下攪拌隔夜。攪拌硫代硫酸鈉持續15分鐘以使反應淬滅，用DCM稀釋。用DCM萃取有機物(3次)，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且蒸發至乾燥。

【0664】 藉由矽膠層析使用己烷/EtAc作為溶離劑來純化粗物質，得到830 mg (98.3%) 6-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)菸鹼醛。[M+1] = 308.0。

【0665】 將5-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(200 mg，0.39 mmol)、6-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)菸鹼醛(129.83 mg，0.42 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (39.47 mg，0.0482 mmol)、K_2CO_3 (79.45 mg，0.82 mmol)、1,4-二噁烷(8 mL)及水(4 mL)置放於配備有攪拌棒之微波小瓶中，且於微波中在95℃下加熱30分鐘。

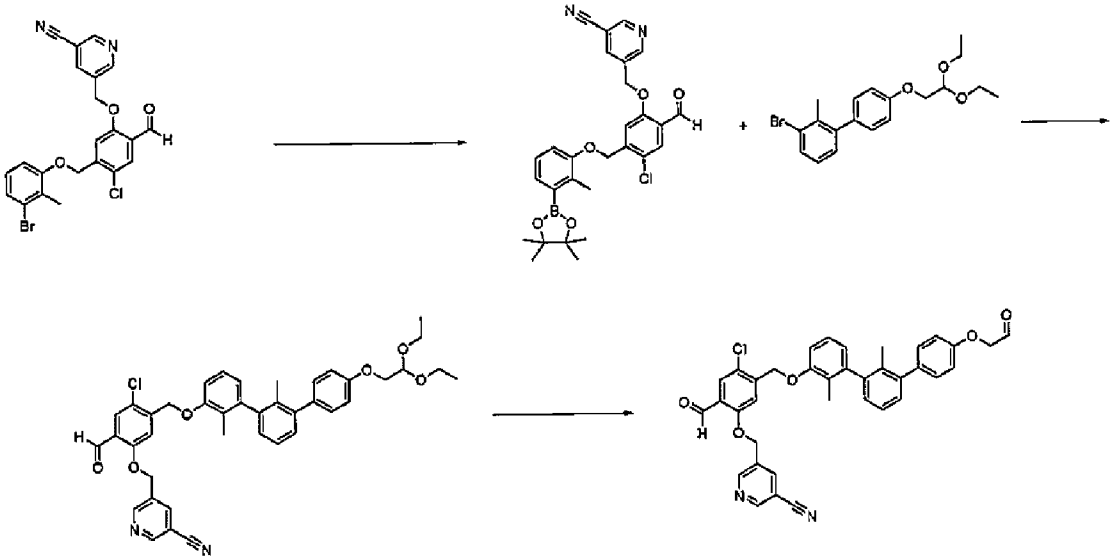
【0666】 將反應物稀釋於EtAc/H_2O中，且用EtAc萃取(3次)。隨後

用氯化銨、水、鹽水洗滌有機物，隨後經硫酸鈉乾燥，之後過濾，且在減壓下蒸發有機物，得到粗殘餘物。

【0667】 藉由矽膠層析使用己烷/EtAc作為溶離劑來純化粗物質，得到5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-((5-甲醯基吡啶-2-基)甲氧基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈。[M+1] = 618.0。

【0668】

中間物57：5-((4-氯-5-(((2,2'-二甲基-4''-(2-側氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)氧基)甲基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈



【0669】 將5-((5-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-4-氯-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(410 mg，0.87 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(331.06 mg，1.3 mmol)、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物(60.84 mg，0.09 mmol)、乙酸鉀(156.58 mg，2.61 mmol)及二噁烷(5 mL)置放於配備有攪拌棒之密封小瓶中，且在95℃下攪拌24小時。使反應物冷卻，過濾，且在減壓下移除溶劑。藉由矽膠層析使用己烷/EtAc作為溶離劑來純化粗物質，得到210 mg (46.6%) 5-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)甲基)苯氧基)甲基)菸

鹼腈。

【0670】 將5-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯氧基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(120 mg，0.23 mmol)、3-溴-4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-1,1'-聯苯(105.28 mg，0.28 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (23.68 mg，0.03 mmol)及碳酸銫(158.26 mg，0.49 mmol)置放於配備有攪拌棒之微波小瓶中，且向此小瓶中添加1,4-二噁烷(8 mL)、水(4 mL)，隨後密封反應容器，且在95℃下微波處理45分鐘。將反應物稀釋於EtAc/H_2O中，且用EtAc萃取3次。隨後用氯化銨、水、鹽水洗滌有機物，隨後經硫酸鈉乾燥，之後過濾，且在減壓下蒸發有機物，得到粗殘餘物。藉由矽膠層析使用DCM/EtAc作為溶離劑來純化粗物質，得到100 mg (62.5%) 5-((4-氯-5-(((4''-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)氧基)甲基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【0671】 將5-((4-氯-5-(((4''-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)氧基)甲基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(100 mg，0.14 mmol)溶解於1,4-二噁烷(8 mL)、0.2 mL HCl (濃水溶液)中，且在室溫下攪拌1小時。用飽和碳酸氫銨使反應淬滅，且用EtAc萃取(3次)，經硫酸鈉乾燥，且蒸發至乾燥，得到5-((4-氯-5-(((2,2'-二甲基-4''-(2-側氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)氧基)甲基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【0672】

通用還原性胺化程序：

程序A -用DMF/TEA；$NaBH(OAc)_3$進行還原性胺化

將醛(1當量)懸浮於DMF (0.025 M)中，且向此懸浮液中添加(3S)-4-

胺基-3-羥基丁酸(6當量)，後接添加三乙胺(6當量)，且將反應物在室溫下攪拌90分鐘。向此反應物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(6當量)，且再攪拌反應物4小時。此時，向反應物中逐滴緩慢添加TFA，直至溶液變透明為止。用2 mL水稀釋反應物，過濾，且藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化，在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之最終化合物。

【0673】

程序B -用DMF/NaOH水溶液；$NaBH(OAc)_3$進行還原性胺化

向(*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸於1N NaOH (10當量)中之溶液中添加醛(1當量)於DMF (0.014 M)中之溶液。在2小時之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(10當量)。在30分鐘之後，反應完全，且添加TFA。藉由過濾移除固體，且用MeOH清洗。在減壓下移除有機相，且使粗物質經過藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)的純化，在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之化合物。

【0674】

程序C -用DMF/AcOH；$NaCNBH_3$ + $NaBH(OAc)_3$進行還原性胺化

在室溫下向醛(1當量)及(*S*)-3-胺基丁酸(15當量) 於DMF/AcOH之6:1混合物(0.02 M)中的攪拌混合物中依序添加氰基硼氫化鈉(9當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(9當量)。在15分鐘之後，添加三氟乙酸，直至溶液變透明為止。藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化所得混合物，在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之最終化合物。

【0675】

程序D -用DMSO/AcOH；$NaBH(OAc)_3$進行還原性胺化

在室溫下向醛(1當量)及(1*R*,2*R*)-2-胺基環戊烷-1-甲酸(15當量)於

DMSO/AcOH之5:1混合物(0.008 M)中的攪拌混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(9當量)。在1小時之後，添加TFA，直至溶液變透明為止。藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化所得均質混合物，在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之最終化合物。

【0676】

程序E -用MeOH/AcOH；2-甲基吡啶硼烷進行還原性胺化

在室溫下將醛A (1當量)懸浮於MeOH/AcOH之10:1混合物(0.01 M)中，且向此懸浮液中添加(3S)-4-胺基-3-羥基丁酸(3當量)。在氬氣下將混合物在室溫下攪拌1小時。在室溫下向此溶液中添加2-甲基吡啶硼烷(3當量)，且再攪拌反應物2小時。此時，向反應混合物中逐滴添加TFA，直至溶液變透明為止。過濾反應物，且藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化，在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之最終化合物。

【0677】

程序F -用DMF/MeOH/AcOH；2-甲基吡啶硼烷進行還原性胺化

在室溫下將醛(1當量)懸浮於DMF/MeOH/AcOH之6:3:1混合物(0.01 M)中，且向此懸浮液中添加(3S)-4-胺基-3-羥基丁酸(10當量)。在氬氣下將混合物在室溫下攪拌1小時。在室溫下向此溶液中添加2-甲基吡啶硼烷(10當量)，且再攪拌反應物2小時。此時，向反應混合物中逐滴添加TFA，直至溶液變透明為止。過濾反應物，且藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化，在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之最終化合物。

【0678】

程序G -用DCM/EtOH/KOH；$Na(OAc)_3BH$進行還原性胺化

向含醛之DCM (0.05 M)中添加經音波預處理的KOH (10當量)及(3S)-4-胺基-3-羥基丁酸(10當量)於EtOH中之0.1 M溶液。將反應物在室溫下攪拌1小時，之後添加$Na(OAc)_3BH$ (10當量)及AcOH (10當量)。對混濁反應物進行音波處理持續1分鐘，且在室溫下攪拌2小時。添加1 M HCl以使反應淬滅，直至溶液透明為止。在真空中濃縮溶液，用$MeCN/H_2O$/DMF之混合物(1:1:1)稀釋，且藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化，在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之最終化合物。

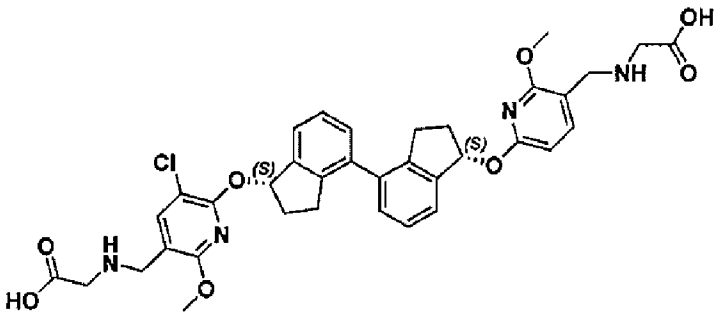
【0679】

程序H -用DCM/DMF/DIPEA；$Na(OAc)_3BH$進行還原性胺化

將二醛6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛) (50 mg，1當量)放入小瓶中且溶解於DCM (1.5 mL)中。在另一個小瓶中將(2S,4R)-4-羥基哌啶-2-甲酸(125 mg，10當量)溶解於DMF (3 mL)及DIPEA(0.15 mL，10當量)之混合物中。將此兩種溶液混合在一起且音波處理5分鐘，且使其在室溫下攪拌1小時。立即向充分攪拌之混合物中添加$Na(OAc)_3BH$，且音波處理5分鐘以使所有物質進入溶液中，且使其攪拌隔夜。在減壓下濃縮溶液。用$MeCN/H_2O$之混合物(2:1，含0.1% TFA)稀釋粗產物，藉由過濾移除固體，且藉由逆相HPLC(含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之最終化合物。

【0680】

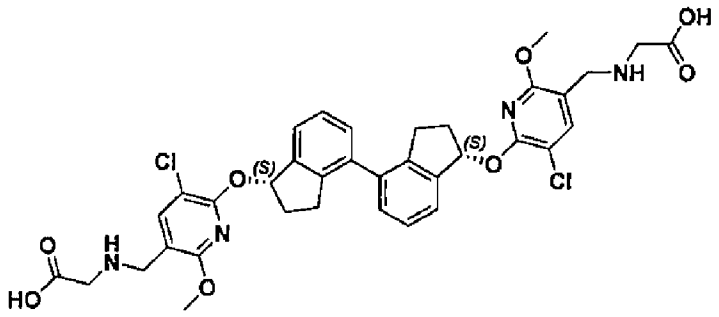
實例1：((6-(((1S,1'S)-1'-((5-(((羧甲基)胺基)甲基)-3-氯-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1-基)氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸



【0681】使用方法E，用甘胺酸取代(S)-4-胺基-3-羥基丁酸來處理中間物6 (65 mg，0.11 mmol)之溶液。藉由製備型RP-HPLC (10-75%乙腈/水，0.1%三氟乙酸)來純化，得到5-(2-(4-(N-嗎啉基)苯基)-1-(苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-((四氫-2H-哌喃-3-基)氧基)苯甲腈。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 4H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 6.59 (dd, J = 6.8, 5.3 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 6.9, 4.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 4H), 3.97 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 3.84 (d, J = 9.3 Hz, 4H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.81-2.54 (m, 4H), 2.15-2.00 (m, 2H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{36}H_{37}ClN_4O_8$ $[M+H]^+$計算值: 688.2; 實驗值: 688.0。

【0682】

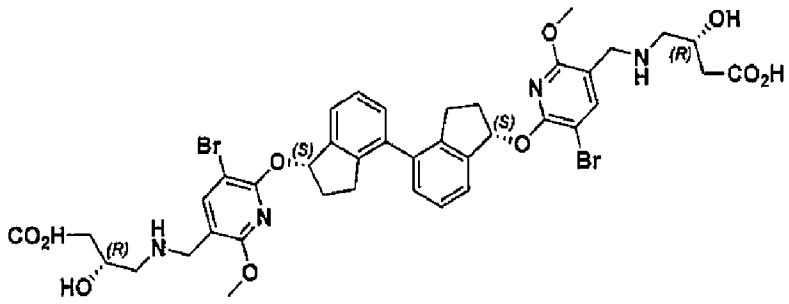
實例2：2,2'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二乙酸(或2,2'-(((6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二乙酸)



【0683】使用通用還原性胺化程序E，用甘胺酸取代(S)-4-胺基-3-羥基丁酸來處理中間物5 (65 mg，0.11 mmol)之溶液。藉由製備型RP-HPLC (10-75%乙腈/水，0.1%三氟乙酸)來純化，得到2,2'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二乙酸。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 4H), 7.92 (s, 2H), 7.43 (dd, J = 6.8, 1.9 Hz, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 4H), 6.60 (dd, J = 6.9, 5.0 Hz, 2H), 4.09 (s, 4H), 3.98 (s, 6H), 3.84 (s, 4H), 2.91 (ddd, J = 15.6, 8.4, 4.8 Hz, 2H), 2.78 (dt, J = 15.7, 7.1 Hz, 2H), 2.71 - 2.63 (m, 2H), 2.10 (dt, J = 10.9, 5.6 Hz, 2H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{36}H_{36}Cl_2N_4O_8$ $[M+H]^+$計算值: 722.12; 實驗值: 721.99。

【0684】

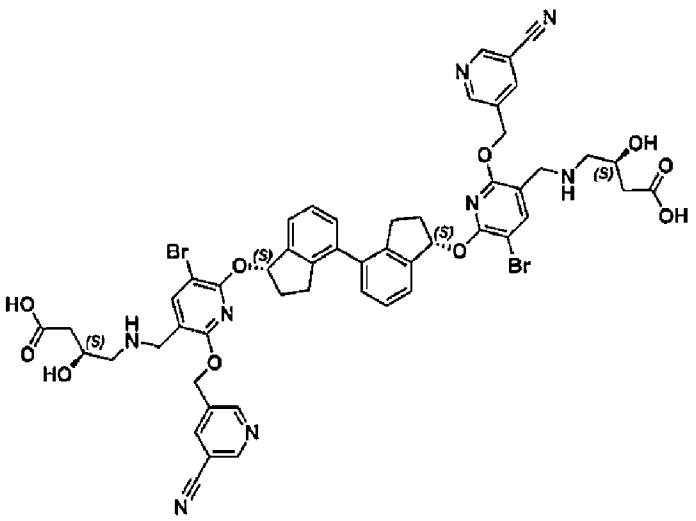
實例3：(3R,3'R)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【0685】使用通用還原性胺化程序B，用(R)-4-胺基-3-羥基丁酸取代(S)-4-胺基-3-羥基丁酸來處理中間物4 (17 mg，0.025 mmol)之溶液。藉由製備型RP-HPLC (10-75%乙腈/水，0.1%三氟乙酸)來純化，得到(3R,3'R)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 4H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 6.59 (dd, J = 6.8, 5.3 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 6.9, 4.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 4H), 3.97 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 3.84 (d, J = 9.3 Hz, 4H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.81-2.54 (m, 4H), 2.15-2.00 (m, 2H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{40}H_{44}Br_2N_4O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 900.14; 實驗值: 900.975。

【0686】

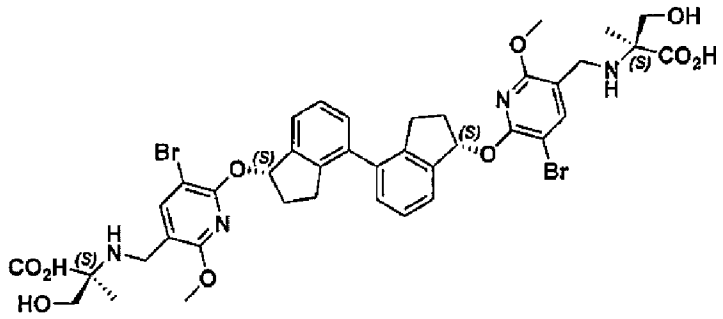
實例4：(3S,3'S)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)



【0687】使用通用還原性胺化程序B來處理中間物2 (100 mg，0.11 mmol)之溶液。藉由製備型RP-HPLC (10-75%乙腈/水，0.1%三氟乙酸)來純化，得到(3S,3'S)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3/ D_2O-d_2) δ 8.88 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.78 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 8.24 (s, 2H), 7.95 (s, 2H), 7.26-7.24 (m, 4H), 6.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 5.57 (s, 4H), 4.26-4.23 (m, 4H), 4.21 (s, 4H), 3.16 (dd, J = 12.8, 3.1 Hz, 4H), 3.02-2.95 m, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 5H), 2.56 - 2.41 (m, 4H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{52}H_{48}Br_2N_8O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 1104.18; 實驗值: 1105.1。

【0688】

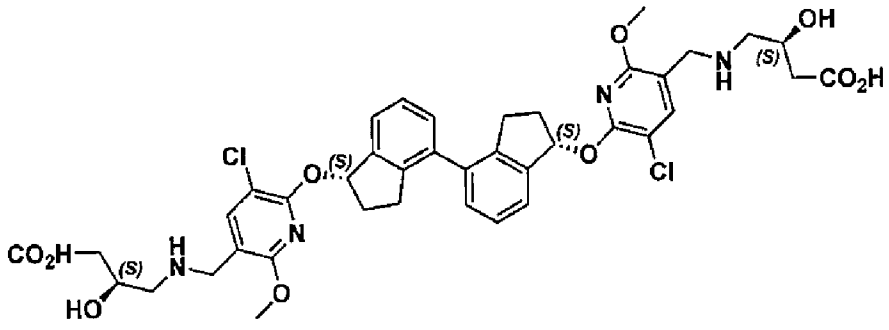
實例5：((2S,2'S)-2,2'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸)



【0689】 使用通用還原性胺化程序B，用(S)-2-胺基-3-羥基-2-甲基丙酸取代(S)-4-胺基-3-羥基丁酸來處理中間物4 (30 mg，0.043 mmol)之溶液。藉由製備型RP-HPLC (10-75%乙腈/水，0.1%三氟乙酸)來純化，得到(2S,2'S)-2,2'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3/D_2O-d_2) δ 7.86 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.35 - 7.22 (m, 4H), 6.63 - 6.55 (m, 2H), 4.09 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 3.99 (d, J = 4.1 Hz, 6H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 2.88 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.80 - 2.59 (m, 2H), 2.10 (s, 2H), 1.48 (d, J = 4.1 Hz, 6H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{40}H_{44}Br_2N_4O_{10}$ $[M+H]^+$計算值:900.1; 實驗值: 900.2。

【0690】

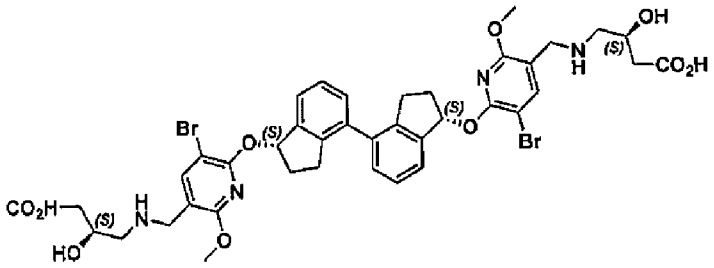
實例6：(3S,3'S)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)



【0691】使用通用還原性胺化程序B來處理中間物5 (75 mg，0.124 mmol)之溶液。藉由製備型RP-HPLC (10-75%乙腈/水，0.1%三氟乙酸)來純化，得到(3S,3'S)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 2H), 8.70 (s, 4H), 7.96 (s, 2H), 7.42 (dd, J = 6.7, 1.9 Hz, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 4H), 6.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.07 (s, 4H), 3.98 (s, 6H), 3.03 (s, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 4H), 2.85 - 2.64 (m, 2H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 2.07 (dd, J = 16.8, 5.6 Hz, 2H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{40}H_{44}Cl_2N_4O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 810.2; 實驗值: 810.2。

【0692】

實例7：(3S,3'S)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)

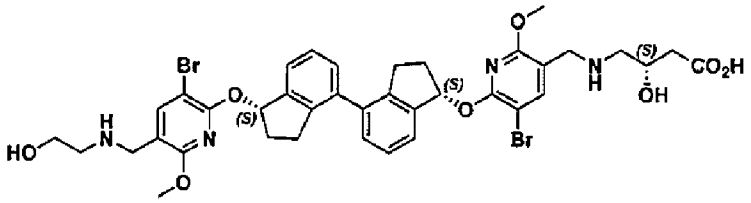


【0693】使用通用還原性胺化程序B來處理中間物4 (40 mg，0.043 mmol)之溶液。藉由製備型RP-HPLC (10-75%乙腈/水，0.1%三氟乙酸)來純化，得到(3S,3'S)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 2H), 8.64 (s, 4H), 8.08 (s, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 4H),

6.57 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.07 (s, 4H), 3.98 (s, 6H), 3.03 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 2H). LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{40}H_{44}Br_2N_4O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 900.14; 實驗值: 900.0。

【0694】

實例8：(S)-4-(((5-溴-6-(((1S,1'S)-1'-((3-溴-5-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1-基)氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸

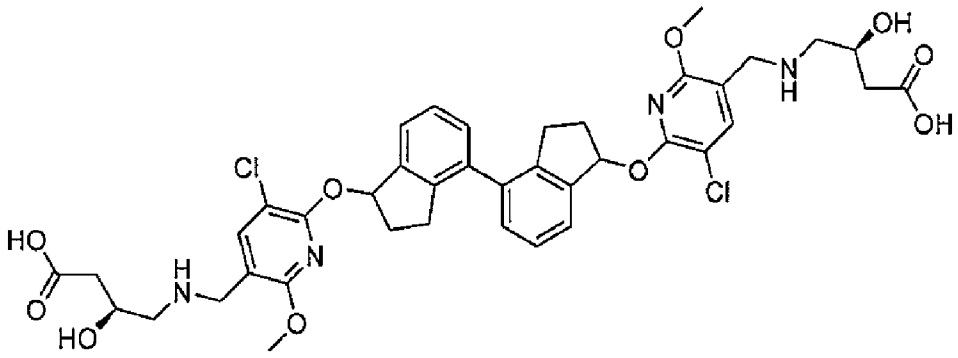


【0695】用乙醇胺(111 mg，1.81 mmol)處理中間物4 (126 mg，0.181 mmol)於2 mL DCM及5 mL DMSO中之溶液，且攪拌2小時。添加三乙醯氧基硼氫化物 (385 mg，1.81 mmol)，且再攪拌反應一小時。藉由製備型RP-HPLC (10-75%乙腈/水，0.1%三氟乙酸緩衝液)來純化，得到呈固體狀之中間物5-溴-6-(((1S,1'S)-1'-((3-溴-5-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1-基)氧基)-2-甲氧基菸鹼醛。使用通用還原性胺化程序D處理此中間物，且藉由RP-HPLC (10-75%乙腈/水，0.1%三氟乙酸)來純化，得到(S)-4-(((5-溴-6-(((1S,1'S)-1'-((3-溴-5-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1-基)氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 4H), 8.07 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 4H), 6.57 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.07 (s, 4H), 3.65 (t, J =

5.3 Hz, 2H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 2H), 2.74-2.64 (m, 2H), 2.42-2.29 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{38}H_{42}Br_2N_4O_8$ $[M+H]^+$計算值: 842.13; 實驗值: 842.01。

【0696】

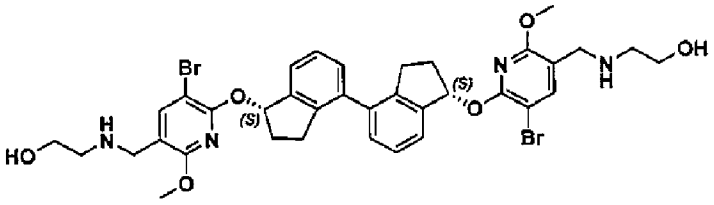
實例9：(3S,3'S)-4,4'-(((((2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)



【0697】使用通用還原性胺化程序B來處理中間物6 (17 mg，0.28 mmol)之溶液。藉由製備型RP-HPLC (10-75%乙腈/水，0.1%三氟乙酸)來純化，得到(3S,3'S)-4,4'-(((((2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3/D_2O) δ 7.75 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.38 - 7.24 (m, 4H), 6.63 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 2H), 4.24 (t, J = 8.5 Hz, 3H), 4.13 (s, 4H), 4.09 - 3.91 (m, 9H), 3.96 (s, 23H), 3.12 (dd, J = 13.0, 3.1 Hz, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.71 (ddt, J = 36.6, 13.4, 7.0 Hz, 4H), 2.50 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 2.16 (ddd, J = 13.4, 8.8, 4.4 Hz, 2H), 1.96 (t, J = 2.5 Hz, 5H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{40}H_{44}Cl_2N_4O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 810.2; 實驗值: 810.1。

【0698】

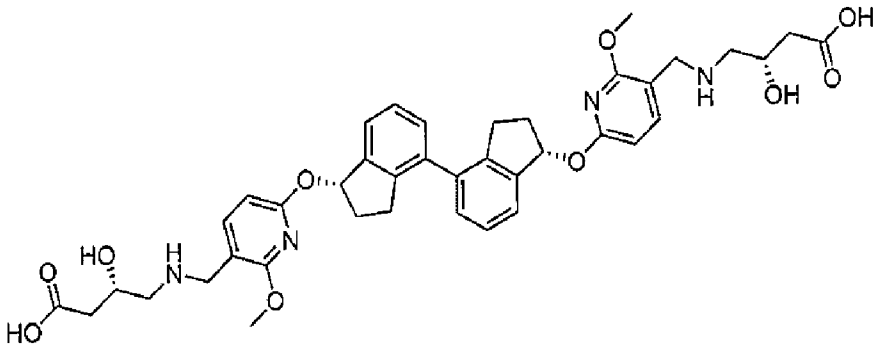
實例10：2,2'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(乙-1-醇) (或2,2'-(((6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(乙-1-醇))



【0699】使用通用還原性胺化程序B，用乙醇胺取代(S)-4-胺基-3-羥基丁酸來處理中間物4 (33 mg，0.045 mmol)之溶液。藉由製備型RP-HPLC (10-75%乙腈/水，0.1%三氟乙酸)來純化，得到2,2'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(乙-1-醇)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 4H), 8.07 (s, 2H), 7.42 (dd, J = 6.8, 1.7 Hz, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 4H), 6.57 (dd, J = 6.9, 5.3 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.06 (d, J = 5.1 Hz, 4H), 3.98 (s, 6H), 3.65 (s, 4H), 2.99 (s, 4H), 2.94 - 2.63 (m, 6H), 2.07 (dq, J = 13.8, 7.6, 7.1 Hz, 2H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{36}H_{40}Br_2N_4O_6$ $[M+H]^+$計算值: 784.1; 實驗值: 783.0。

【0700】

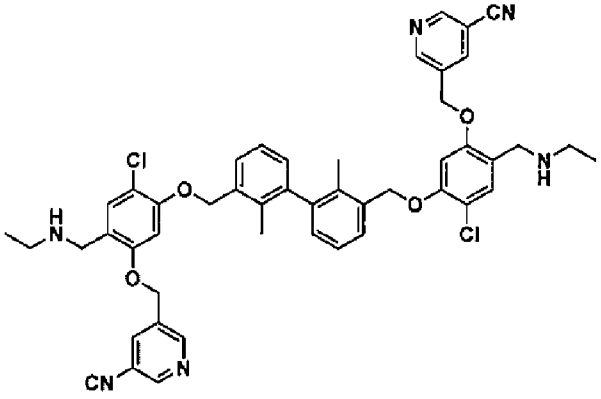
實例11：(3S,3'S)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)



【0701】使用通用還原性胺化程序B來處理中間物3 (15 mg，0.028 mmol)之溶液。藉由製備型RP-HPLC (10-75%乙腈/水，0.1%三氟乙酸)來純化，得到標題產物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 2H), 8.61 (s, 4H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 4H), 6.52 (dd, J = 6.7, 4.9 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.10 - 4.04 (m, 4H), 3.97 (s, 6H), 3.01 (m, 2H), 2.88 (m, 4H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 2.61 (dt, J = 13.7, 7.1 Hz, 2H), 2.53 - 2.33 (m, 4H) 2.06 (m, 2H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{40}H_{46}N_4O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 742.3; 實驗值: 742.2。

【0702】

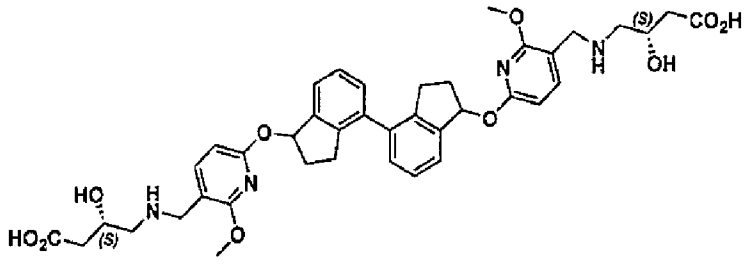
實例12：5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-6-((乙胺基)甲基)-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(或5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-2-((乙胺基)甲基)-5,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈)



【0703】使用通用還原性胺化程序E，用乙胺取代(S)-4-胺基-3-羥基丁酸來處理中間物12 (55 mg，0.075 mmol)之溶液。藉由製備型RP-HPLC (10-75%乙腈/水，0.1%三氟乙酸)來純化，得到5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-6-((乙胺基)甲基)-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 9.03 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.49 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.49 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.11 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 5.37 (s, 4H), 5.32 (d, J = 2.9 Hz, 4H), 4.09 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 2.93 (h, J = 7.0 Hz, 5H), 2.02 (s, 6H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{48}H_{46}Cl_2N_6O_4$ $[M+H]^+$計算值: 840.3; 實驗值: 840.1。

【0704】

實例13：(3S,3'S)-4,4'-(((((2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-((2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))

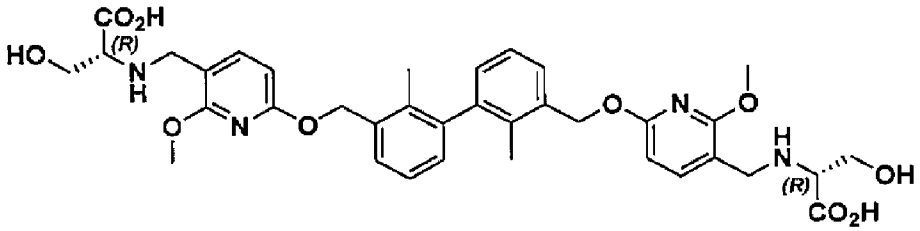


【0705】使用通用還原性胺化程序E來處理6,6'-((2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛) (35 mg，0.065 mmol)之溶液。藉由製備型RP-HPLC (10-75%乙腈/水，0.1%三氟

乙酸)來純化，得到(3S,3'S)-4,4'-(((((2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 4H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.19 (m, 4H), 6.47 (dd, J = 6.8, 4.7 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.54 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.02 (s, 4H), 3.92 (s, 6H), 2.95 (s, 2H), 2.91 - 2.75 (m, 4H), 2.69 (dd, J = 16.1, 5.1 Hz, 2H), 2.62 - 2.47 (m, 2H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 2H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{40}H_{46}N_4O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 742.3; 實驗值: 742.2。

【0706】

實例14：(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丙酸(或(2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丙酸))

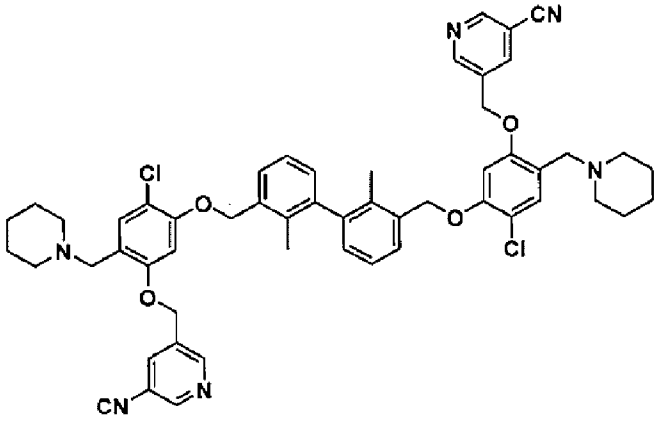


【0707】使用通用還原性胺化程序E來處理中間物10 (50 mg，0.0975 mmol)之溶液。藉由製備型RP-HPLC (10-75%乙腈/水，0.1%三氟乙酸)來純化，得到(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丙酸。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (d, J = 8.1 Hz,

2H), 7.39 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.38 (s, 4H), 4.12 - 3.98 (m, 4H), 3.87-3.71 (m, 6H), 3.83 (s,6H), 1.95 (s, 6H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{36}H_{42}N_4O_{10}$ [M+H]$^+$計算值: 690.3; 實驗值: 690.1。

【0708】

實例15：5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-6-(哌啶-1-基甲基)-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(或5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-2-(哌啶-1-基甲基)-5,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈)

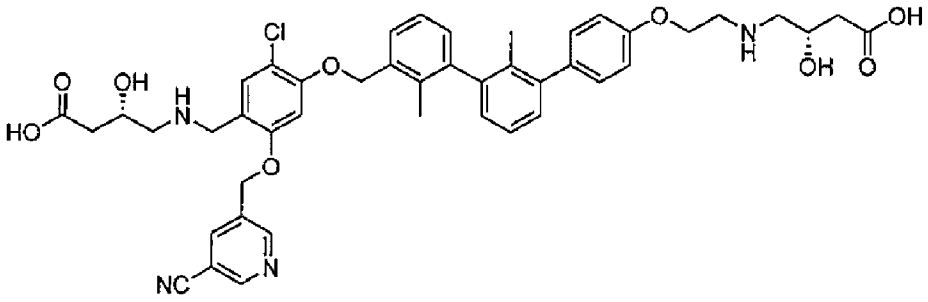


【0709】使用通用還原性胺化程序E，用哌啶取代(S)-4-胺基-3-羥基丁酸且用THF取代DMF來處理中間物12 (100 mg，0.128 mmol)之溶液。藉由製備型RP-HPLC (10-75%乙腈/水，0.1%三氟乙酸)來純化，得到5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-6-(哌啶-1-基甲基)-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 4H), 8.50 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.52 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.12 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 5.40 - 5.27 (m, 8H), 4.19 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 3.29 (d, J = 11.9 Hz, 4H), 2.87 (q, J =

10.7 Hz, 4H), 2.03 (s, 6H), 1.76 (d, J = 14.1 Hz, 4H), 1.59 (d, J = 15.5 Hz, 6H), 1.33 (d, J = 12.4 Hz, 2H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{54}H_{54}Cl_2N_6O_4$ [M+H]$^+$計算值: 920.4; 實驗值: 920.3。

【0710】

實例16：(S)-4-((4-((4''-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸

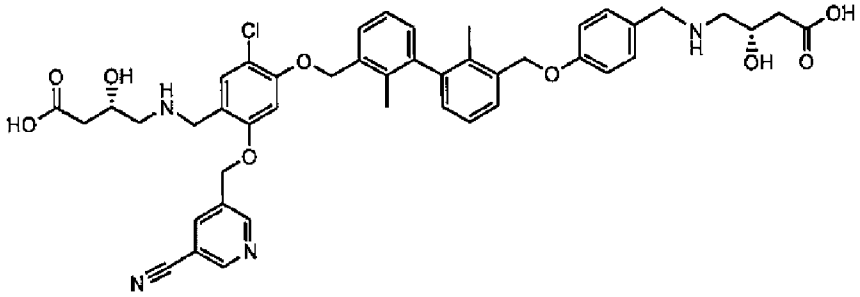


【0711】向(S)-4-胺基-3-羥基丁酸(120 mg，1 mmol)於1N NaOH (1 mL)及EtOH (3 mL)中之透明溶液中添加5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-4''-(2-側氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(62 mg，0.1 mmol，中間物16)於EtOH (1 mL)及二噁烷(1 mL)中之溶液。將所得混合物在室溫下攪拌1小時，其變得混濁。隨後加熱混合物以得到透明溶液。在冷卻之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(280 mg，1.3 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時。添加稀HCl (1N，1 mL)，且濃縮。添加乙腈及甲醇，且再次濃縮。隨後添加DMSO (約3 mL)，後接幾滴水，對其進行過濾。將濾液負載至逆相HPLC上，且純化，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之(S)-4-((4-((4''-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸。[M+H] 823.1, ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (t, J =

2.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 4H), 7.16 (ddd, J = 17.3, 7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.07 (td, J = 7.9, 7.5, 1.8 Hz, 4H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.35 (dd, J = 5.8, 4.3 Hz, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.54 (dd, J = 6.0, 4.1 Hz, 2H), 3.36 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.08 (m, 2H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.58 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (dd, J = 6.3, 1.0 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.87 (s, 3H)。

【0712】

實例17：(S)-4-((4-((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【0713】 向 (3-溴-2-甲基苯基)甲醇(2.0 g，10 mmol)及三乙胺(2.0 g，20 mmol)於THF (80 mL)中之溶液中逐滴添加甲磺醯氯 (1.38 g，12 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時。隨後將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。用水、5%碳酸氫鈉、且隨後用鹽水洗滌乙酸乙酯層。在經硫酸鈉乾燥之後，將溶液濃縮至乾燥，得到甲磺酸3-溴-2-甲基苯甲酯，其不經進一步純化即用於下一反應。

【0714】 向4-羥基苯甲醛(400 mg，3.3 mmol)及甲磺酸3-溴-2-甲基苯甲酯(920 mg，3.3 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(1.4 g，4.3 mmol)，且在室溫下攪拌16小時。隨後將混合物分配於乙酸乙酯與含3% LiCl之水之間。獲取且濃縮乙酸乙酯層。藉由Combiflash來純化殘

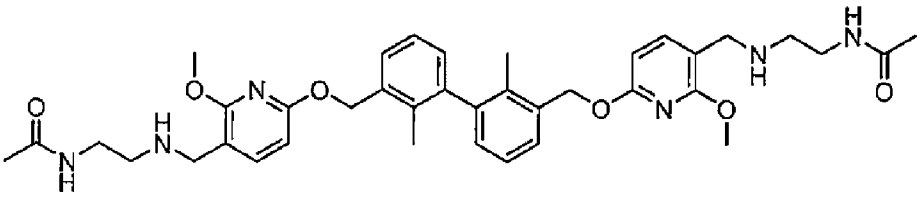
餘物，得到4-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)苯甲醛。$[M+H]^+$ 305.1。

【0715】 用氬氣吹掃4-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)苯甲醛(31 mg，0.1 mmol)、5-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(52 mg，0.1 mmol)、DMF (1.5 mL)及2N 碳酸鉀(0.2 mL)之混合物持續10分鐘。隨後添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物(8 mg，0.01 mmol)。將所得混合物在80℃下攪拌20分鐘。在冷卻之後，將混合物分配於乙酸乙酯與含3% LiCl之水之間。獲取且濃縮乙酸乙酯層。藉由Combiflash來純化殘餘物，得到5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-((4-甲醯基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈。$[M+H]^+$ 617.0。

【0716】 遵循通用還原性胺化程序A，將5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-4''-(2-側氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(44 mg，0.071 mmol)轉化為呈雙三氟乙酸鹽形式之(S)-4-((4-((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸。[M+H] 823.1, ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 4H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 - 7.04 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.36 - 4.18 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.18 (ddd, J = 12.6, 11.3, 3.1 Hz, 2H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.52 (dd, J = 6.3, 4.2 Hz, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (d, J = 5.7 Hz, 4H)。

【0717】

實例18：N,N'-(((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(乙烷-2,1-二基))二乙醯胺(或N,N'-((((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(乙烷-2,1-二基))二乙醯胺)

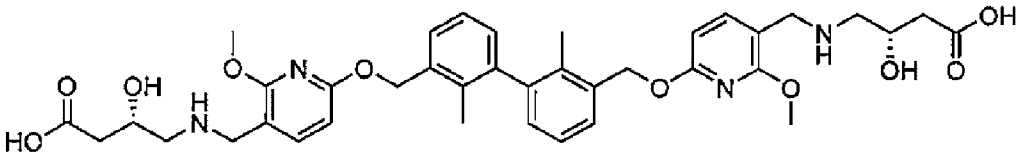


【0718】 向6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛) (80 mg，0.16 mmol)於DMF (3.0 mL)中之溶液中添加N-(2-胺基乙基)乙醯胺(128 mg，1.25 mmol)、氰基硼氫化鈉(78 mg，1.25 mmol)及乙酸(0.30 mL)，且在室溫下攪拌混合物。在18小時之後，濃縮反應混合物，且藉由逆相層析來純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{38}H_{48}N_6O_6$ [M+H]$^+$計算值: 685.3; 實驗值: 685.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (brs), 8.08 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 2H),7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.44 (s, 4H), 4.04-4.02 (m, 4H), 3.92 (s, 6H), 3.41 - 3.33 (m, 4H), 3.34 - 3.25 (m, 4H), 2.96-2.92 (m, 4H), 2.00 (s, 6H), 1.82 (s, 6H)。

【0719】

實例19：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙

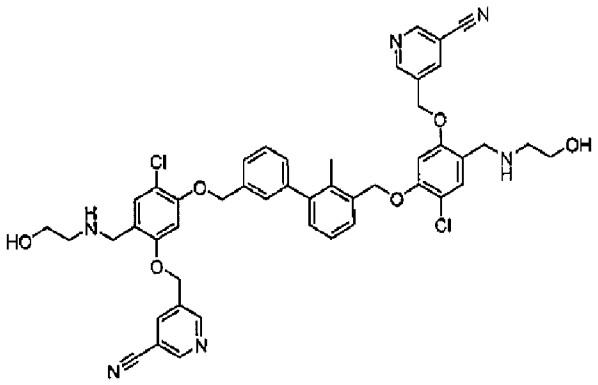
(3-羥基丁酸))



【0720】 向6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛) (36 mg，0.07 mmol)於DMF (2.0 mL)中之溶液中添加(S)-4-胺基-3-羥基丁酸(67 mg，0.56 mmol)、氰基硼氫化鈉(35 mg，0.56 mmol)及乙酸(0.20 mL)，且在室溫下攪拌混合物。在18小時之後，濃縮反應混合物，且藉由逆相層析來純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{38}H_{46}N_4O_{10}$ [M+H]$^+$計算值: 719.3; 實驗值: 719.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 - 8.52 (m, 4H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 7.4, 1.3 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.57 (brs, 2H), 5.43 (s, 4H), 4.20 - 3.97 (m, 6H), 3.91 (s, 6H), 2.98 - 2.86 (m, 4H), 2.39 - 2.26 (m, 4H), 2.00 (s, 6H)。

【0721】

實例20：5,5'-((((((2-甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-6-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(或5,5'-((((((2-甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-5,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈)



【0722】 步驟1：在於室溫下15分鐘之後向5-氯-2,4-二羥基苯甲醛(227 mg，1.32 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液及$NaHCO_3$ (109 mg，1.76 mmol)中添加1-溴-3-(氯甲基)苯(180 mg，0.87 mmol)於THF (6 mL)中之另一單獨溶液，後接立即添加NaI (131 mg，0.87 mmol)。在16小時之後，用EtOAc及鹽水溶液稀釋反應混合物。隨後分離有機層，且用EtOAc反萃取水層，且乾燥($MgSO_4$)經合併之有機層。過濾，濃縮，且後接藉由管柱層析(SiO_2，0% EtOAc/己烷至50% EtOAc/己烷)來純化，得到4-((3-溴苯甲基)氧基)-5-氯-2-羥基苯甲醛。

【0723】 步驟2：向4-((3-溴苯甲基)氧基)-5-氯-2-羥基苯甲醛(800 mg，2.34 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液及Cs_2CO_3 (2.3 g，7.02 mmol)中添加3-(氯甲基)吡啶氫氯化物(885 mg，4.68 mmol)於DMF (7 mL)中之另一單獨溶液，後接立即添加NaI (351 mg，2.34 mmol)。在75℃下加熱反應混合物。在16小時之後，用CH_2Cl_2及鹽水溶液稀釋反應混合物。隨後分離有機層，且用CH_2Cl_2反萃取水層，且乾燥($MgSO_4$)經合併之有機層。過濾，濃縮，且後接藉由管柱層析(SiO_2，0% EtOAc/己烷至100% EtOAc/己烷)來純化，得到5-((5-((3-溴苯甲基)氧基)-4-氯-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

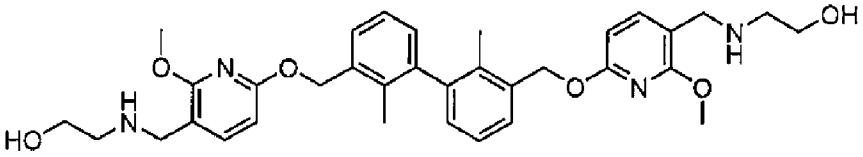
【0724】 步驟3：向5-((5-((3-溴苯甲基)氧基)-4-氯-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(53 mg，0.12 mmol)及5-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(50 mg，0.10 mmol)於1,4-二噁烷/水(3 mL，2:1)中之混合物中添加K_2CO_3(20 mg，0.20 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg，0.01 mmol)，且將反應混合物在85℃下加熱16小時。在冷卻至室溫之後，用EtOAc及水稀釋反應混合物。隨後分離有機層，且用EtOAc反萃取水層，且乾燥($MgSO_4$)經合併之有機層。過濾，濃縮，且後接藉由管柱層析(SiO_2，0% MeOH/EtOAc至5% MeOH/EtOAc)來純化，得到5,5'-((((((2-甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-6-甲醯基-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈。

【0725】 步驟4：向5,5'-((((((2-甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-6-甲醯基-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(36 mg，0.05 mmol)於DMF (2.0 mL)中之溶液中添加乙醇胺(17 mg，0.28 mmol)、氰基硼氫化鈉(35 mg，0.56 mmol)及乙酸(0.20 mL)，且在45℃下攪拌混合物。在18小時之後，濃縮反應混合物，且藉由逆相層析來純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{47}H_{44}Cl_2N_6O_6$ $[M+H]^+$計算值: 859.2; 實驗值: 859.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (dd, J = 5.1, 2.1 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.48 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 2.35 - 2.31 (m, 1H), 2.25 (s, 1H)。

【0726】

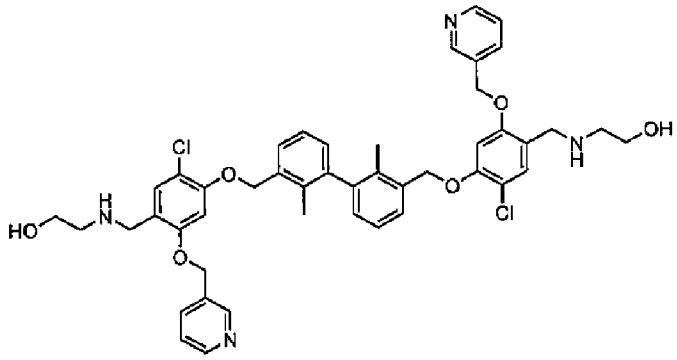
實例21：2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(乙-1-醇) (或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(乙-1-醇))



【0727】向6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛) (39 mg，0.08 mmol)於DMF (2.0 mL)中之溶液中添加乙醇胺(0.04 mL，0.61 mmol)、氰基硼氫化鈉(38 mg，0.61 mmol)及乙酸(0.20 mL)，且在室溫下攪拌混合物。在45分鐘之後，濃縮反應混合物，且藉由逆相層析來純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{34}H_{42}N_4O_6$ [M+H]$^+$計算值: 603.3; 實驗值: 603.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.68 - 8.62 (s, 4H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.44 (s, 4H), 4.12 - 4.05 (m, 4H), 3.92 (s, 6H), 3.68 - 3.60 (m, 4H), 2.99 - 2.92 (m, 4H), 2.00 (s, 6H)。

【0728】

實例22：2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-(吡啶-3-基甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(乙-1-醇)



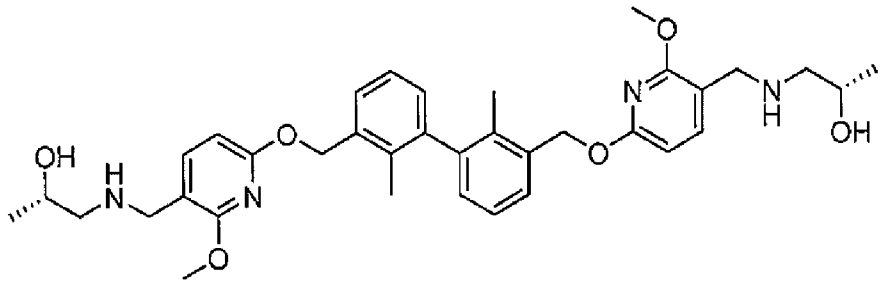
【0729】 步驟1：向4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-羥基苯甲醛) (85 mg，0.15 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液及Cs_2CO_3 (121 mg，0.37 mmol)中添加3-(氯甲基)吡啶(47 mg，0.15 mmol)於DMF (2 mL)中之另一單獨溶液，後接立即添加NaI (277 mg，1.85 mmol)。在75℃下加熱反應混合物。在16小時之後，用CH_2Cl_2及鹽水溶液稀釋反應混合物。隨後分離有機層，且用CH_2Cl_2反萃取水層，且乾燥($MgSO_4$)經合併之有機層。過濾，濃縮，且後接藉由管柱層析(SiO_2，1% EtOAc/己烷至100% EtOAc/己烷)來純化，得到4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-(吡啶-3-基甲氧基)苯甲醛)。

【0730】 步驟2：向4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-(吡啶-3-基甲氧基)苯甲醛) (42 mg，0.05 mmol)於DMF (2.0 mL)中之溶液中添加乙醇胺(21 mg，0.34 mmol)、氰基硼氫化鈉(43 mg，0.6 mmol)及乙酸(0.20 mL)，且在45℃下攪拌混合物。在18小時之後，濃縮反應混合物，且藉由逆相層析來純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{46}H_{48}Cl_2N_4O_6$ $[M+H]^+$ 計算值: 823.2; 實驗值: 823.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.33 (d, J

= 7.6 Hz, 4H), 3.62 (s, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.67 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 2.35 - 2.29 (m, 2H), 2.05 (s, 3H)。

【0731】

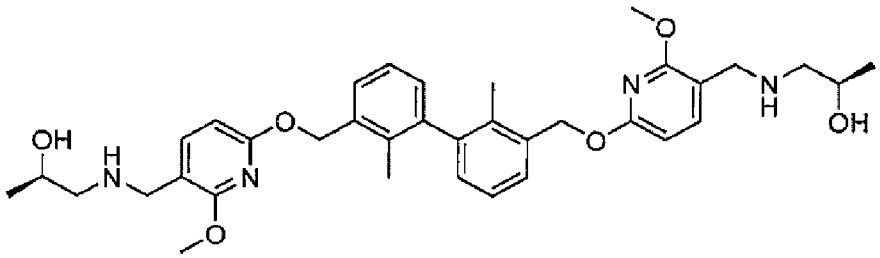
實例23：(2S,2'S)-1,1'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(丙-2-醇) (或(2S,2'S)-1,1'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(丙-2-醇))



【0732】向6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛) (39 mg，0.08 mmol)於DMF (2.0 mL)中之溶液中添加 (S)-1-胺基丙-2-醇(46 mg，0.61 mmol)、氰基硼氫化鈉(38 mg，0.61 mmol)及乙酸(0.20 mL)，且在45℃下攪拌混合物。在4小時之後，濃縮反應混合物，且藉由逆相層析來純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{34}H_{46}N_4O_6$ $[M+H]^+$計算值: 631.3; 實驗值: 631.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (brs, 4H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.43 (s, 4H), 5.32 (brs), 4.10 - 3.98 (m, 4H), 3.93 (s, 6H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.75 -2.62 (m, 4H),2.88 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.75 - 2.61 (m, 4H), 2.00 (s, 6H), 1.09 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

【0733】

實例24：(2R,2'R)-1,1'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(丙-2-醇) (或(2R,2'R)-1,1'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(丙-2-醇))

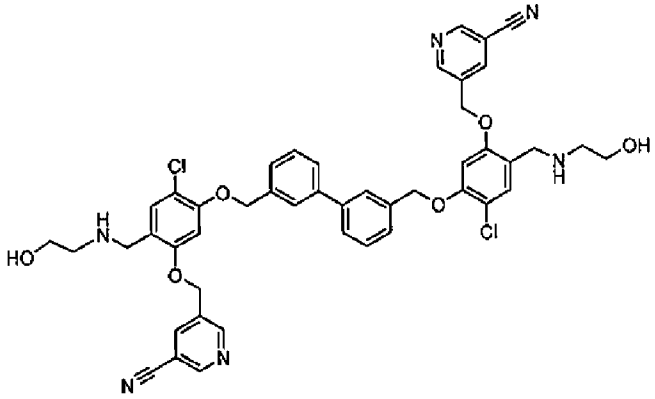


【0734】 向6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛) (39 mg，0.08 mmol)於DMF (2.0 mL)中之溶液中添加(R)-1-胺基丙-2-醇(46 mg，0.61 mmol)、氰基硼氫化鈉(38 mg，0.61 mmol)及乙酸(0.20 mL)，且在45℃下攪拌混合物。在4小時之後，濃縮反應混合物，且藉由逆相層析來純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{34}H_{46}N_4O_6$ [M+H]$^+$計算值: 631.3; 實驗值: 631.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (brs, 4H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.43 (s, 4H), 5.31 (brs), 4.08 - 3.99 (m, 4H), 3.91 (s, 6H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.75 -2.62 (m, 4H), 2.00 (s, 6H), 1.09 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

【0735】

實例25：5,5'-(((((([1,1'-聯苯]-3,3'-二基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-6-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(或

5,5'-(((((([1,1'-聯苯]-3,3'-二基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-5,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈)



【0736】 步驟1：向5-((5-((3-溴苯甲基)氧基)-4-氯-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(100 mg，0.22 mmol)、乙酸鉀(32 mg，0.33 mmol)、4,4,5,5,-四甲基-2-(4,4,5,5,-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1,3,2-二氧硼喃(72 mg，0.28 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵氯化鈀(II)二氯甲烷加合物(20 mg，0.03 mmol)之混合物中添加1,4-二噁烷(2 mL)。在加熱塊中，在微波小瓶中將混合物在95℃下加熱1小時。在冷卻至室溫之後，用EtOAc及水稀釋反應混合物。隨後分離有機層，且用EtOAc反萃取水層，且乾燥($MgSO_4$)經合併之有機層。過濾，濃縮，得到5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈，其不經純化即進一步使用。

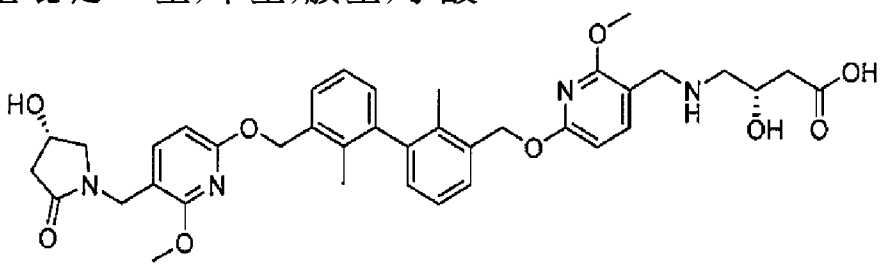
【0737】 步驟2：向5,5'-(((((([1,1'-聯苯]-3,3'-二基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-6-甲醯基-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(75 mg，0.15 mmol)及5-((5-((3-溴苯甲基)氧基)-4-氯-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(113 mg，0.25 mmol)於1,4-二噁烷/水(6 mL，2:1)中之混合物中添加Cs_2CO_3 (96 mg，0.30 mmol)及PEPSI-iPr (5 mg，0.007 mmol)，且將反應混合物在95℃下加熱30分鐘。在冷卻至室溫之後，用EtOAc及水稀釋

反應混合物。隨後分離有機層，且用EtOAc反萃取水層，且乾燥($MgSO_4$)經合併之有機層。過濾，濃縮，且後接藉由管柱層析(SiO_2，0% MeOH/EtOAc至5% MeOH/EtOAc)來純化，得到5,5'-(((((([1,1'-聯苯]-3,3'-二基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-6-甲醯基-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈。

【0738】 步驟3：向5,5'-(((((([1,1'-聯苯]-3,3'-二基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-6-甲醯基-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(29 mg，0.04 mmol)於DMF (2.0 mL)中之溶液中添加乙醇胺(14 mg，0.23 mmol)、氰基硼氫化鈉(30 mg，0.46 mmol)及乙酸(0.20 mL)，且在45℃下攪拌混合物。在18小時之後，濃縮反應混合物，且藉由逆相層析來純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{46}H_{42}Cl_2N_6O_6$ $[M+H]^+$計算值: 845.2; 實驗值: 845.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.68 - 2.65 (m, 3H), 2.35 - 2.29 (m, 3H), 2.08 (s, 1H)。

【0739】

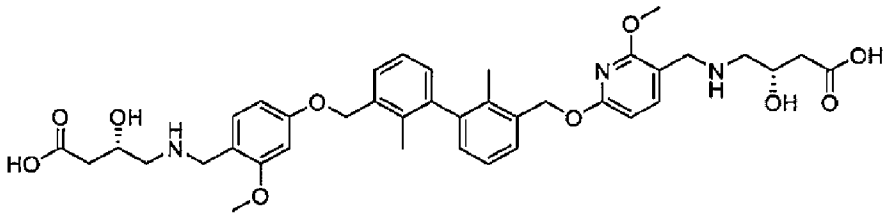
實例26：(S)-3-羥基-4-(((6-((3'-(((5-(((S)-4-羥基-2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)丁酸



【0740】 向 6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛) (28 mg，0.06 mmol)於DMF (2.0 mL)中之溶液中添加(S)-4-胺基-3-羥基丁酸(52 mg，0.43 mmol)、氰基硼氫化鈉(27 mg，0.44 mmol)及乙酸(0.20 mL)，且在室溫下攪拌混合物。在36小時之後，濃縮反應混合物，且藉由逆相層析來純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{38}H_{44}N_4O_9$ $[M+H]^+$計算值: 701.3; 實驗值: 701.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 3H), 7.81 (td, J = 7.6, 3.9 Hz, 2H), 7.63 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.08 - 5.98 (m, 4H), 4.94 - 4.75 (m, 4H), 4.68 (s, 2H), 4.54 (s, 3H), 4.48 (s, 3H), 4.09 - 4.04 (m, 1H), 3.72 - 3.67 (m, 3H), 3.55 - 3.49 (m, 2H), 3.17 - 2.90 (m, 4H), 2.59 (s, 6H)。

【0741】

實例27：(S)-4-(((6-((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【0742】 步驟1：在0℃下向4-羥基-2-甲氧基苯甲醛(341 mg，2.24 mmol)、(3-溴-2-甲基苯基)甲醇(410 mg，2.04 mmol)、PPh_3 (801 mg，3.06 mmol)於2-MeTHF (7.0 mL)中之溶液中添加偶氮二甲酸二異丙酯(0.6 mL，3.06 mmol)。移除冰浴，且隨後在室溫下攪拌反應混合物。在4小時之後，藉由管柱層析(SiO_2，1% EtOAc/己烷至50% EtOAc/己烷)來

直接純化反應混合物，得到4-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-2-甲氧基苯甲醛。

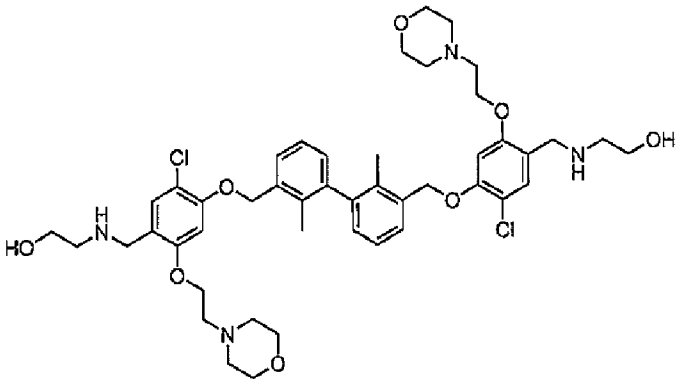
【0743】 步驟2：向2-甲氧基-6-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)菸鹼醛(70 mg，0.18 mmol)及4-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-2-甲氧基苯甲醛(70 mg，0.21 mmol)於DME/水(3 mL，2:1)中之混合物中添加Cs_2CO_3(94 mg，0.29 mmol)、KOAc (11 mg，0.19 mmol)及PEPSI-iPr (7 mg，0.01 mmol)，且將反應混合物於微波中在110 ℃下加熱20分鐘。在冷卻至室溫之後，藉由管柱層析(SiO_2，1% EtOAc/己烷至50% EtOAc/己烷)來直接純化反應混合物，得到6-((3'-((4-甲醯基-3-甲氧基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基菸鹼醛。

【0744】 步驟3：向6-((3'-((4-甲醯基-3-甲氧基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基菸鹼醛(15 mg，0.03 mmol)於DMF (2.0 mL)中之溶液中添加(S)-4-胺基-3-羥基丁酸(40 mg，0.34 mmol)、氰基硼氫化鈉(30 mg，0.48 mmol)及乙酸(0.20 mL)，且在室溫下攪拌混合物。在18小時之後，濃縮反應混合物，且藉由逆相層析來純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{39}H_{47}N_3O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 718.3; 實驗值: 718.2。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.35 - 7.19 (m, 3H), 7.07 (ddd, J = 7.7, 5.1, 1.4 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.32 - 4.28 (m, 2H), 4.19 - 4.17(m, 5H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.22 - 3.08 (m, 3H), 3.02 - 2.83 (m, 3H), 2.57 - 2.50 (m,

6H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

【0745】

實例28：2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(乙-1-醇)



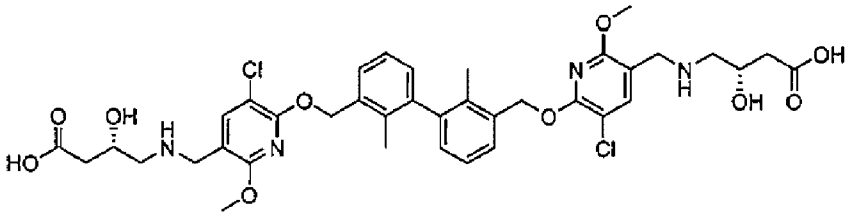
【0746】 步驟1：向4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-羥基苯甲醛) (86 mg，0.16 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (254 mg，0.78 mmol)、4-(2-氯乙基)嗎啉(93 mg，0.62 mmol)及NaI (47 mg，0.31 mmol)。在75℃下加熱反應混合物。在16小時之後，用EtOAc及鹽水溶液稀釋反應混合物。隨後分離有機層，且用EtOAc反萃取水層，且乾燥($MgSO_4$)經合併之有機層。過濾，濃縮，得到4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)苯甲醛)，其不經純化即進一步使用。

【0747】 步驟2：向4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-(吡啶-3-基甲氧基)苯甲醛)於DMF (2.0 mL)中之溶液中添加乙醇胺(21 mg，0.34 mmol)、氰基硼氫化鈉(43 mg，0.6 mmol)及乙酸(0.20 mL)，且在45℃下攪拌混合物。在1小時之後，再添加2當量之乙醇胺及氰基硼氫化鈉，且在45℃下加熱。在16小時之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉，且在45℃下加熱3小時。濃縮反應混合物，且藉由

逆相層析來純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{46}H_{60}Cl_2N_4O_8$ $[M+H]^+$計算值: 868.2; 實驗值: 868.3。

【0748】

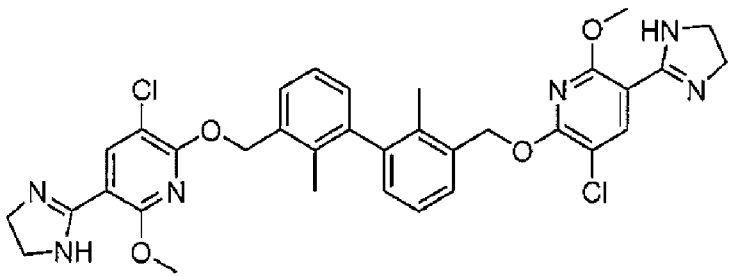
實例29：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【0749】使用通用還原性胺化程序F將6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛) (6 mg，0.01 mmol)轉化為標題化合物。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{38}H_{44}Cl_2N_4O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 787.3; 實驗值: 787.2。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.81 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.29 (dtd, J = 9.4, 6.2, 3.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 3.21 (dd, J = 12.8, 3.0 Hz, 2H), 3.00 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H)。

【0750】

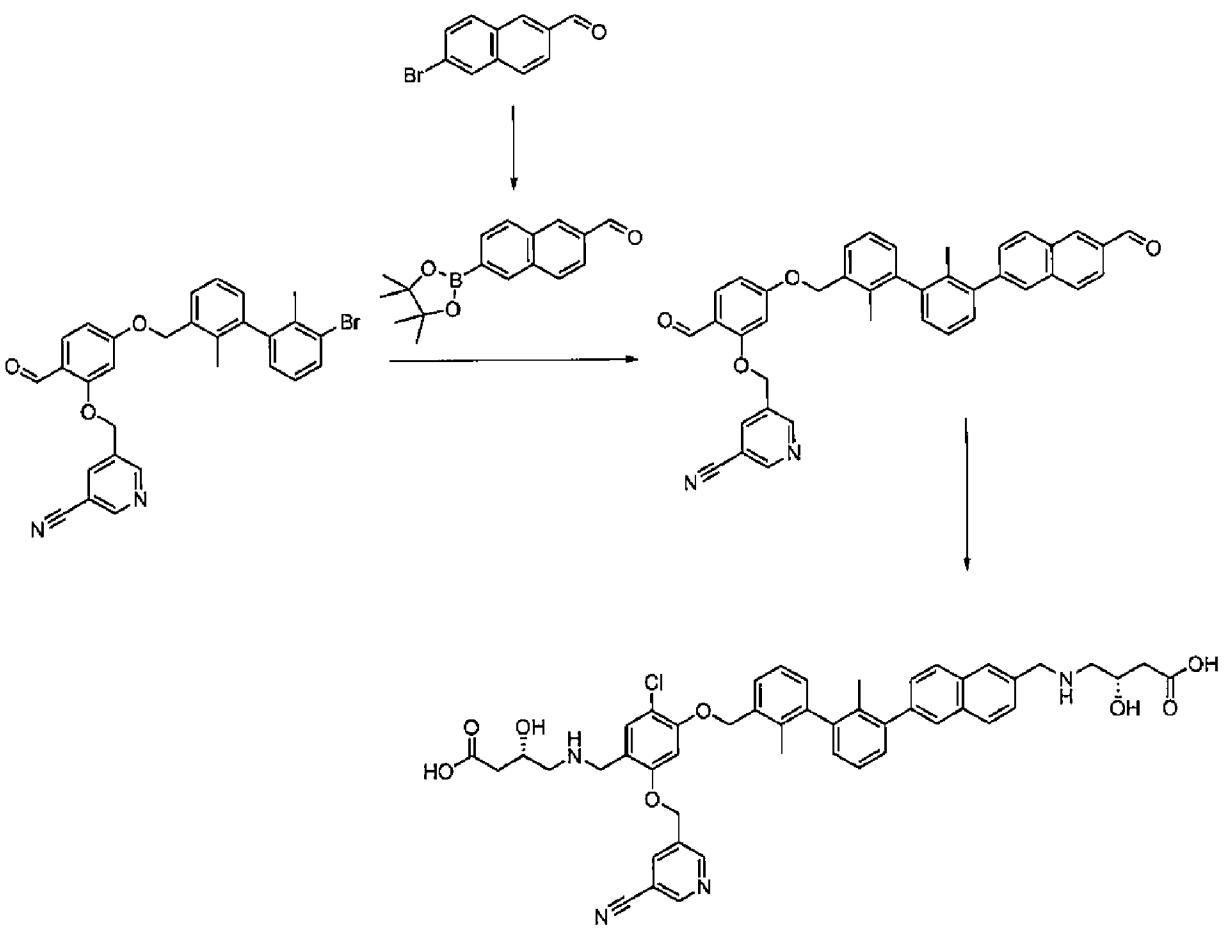
實例30：6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-3-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基吡啶)



【0751】 在0℃下向中間物18 (1當量)及乙二胺(2.5當量)之攪拌溶液中一次性添加NBS (2.5當量)。使反應物緩慢升溫至室溫。在於室溫下18小時之後，藉由LCMS觀測到完全轉化。隨後用5:1 DMF/H_2O將反應混合物稀釋至總體積4.5 mL，且藉由逆相HPLC來純化，在凍乾之後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-3-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基吡啶)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.25 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.03 (s, 4H), 2.11 (s, 3H)。LCMS實驗值661.276。

【0752】

實例31：(S)-4-(((6-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)萘-2-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【0753】 向小瓶中裝入6-溴-2-萘甲醛(500 mg，2.12 mmol，1當量)、雙(頻哪醇根基)二硼(648 mg，2.55 mmol，1.2當量)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (87 mg，0.1 mmol) 5 mol%)及KOAc (420 mg，4.24 mmol，2當量)。密封小瓶，且經由注射器添加無水二噁烷。隨後藉由用氬氣鼓泡10分鐘來使混合物脫氣。隨後將容器加熱至100℃持續2小時。用乙酸乙酯稀釋反應物，且經由矽藻土過濾。用乙酸乙酯(3 × 3 mL)萃取濾餅。在真空中濃縮濾液。藉由矽膠層析(己烷/EtOAc，100:0至0:100)來純化粗物質，得到6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-2-萘甲醛。

【0754】 向小瓶中裝入中間物19 (1當量)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-2-萘甲醛(1.5當量)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (5 mol%)及K_2CO_3 (2當量)。在密封小瓶之後，經由注射器添加無水

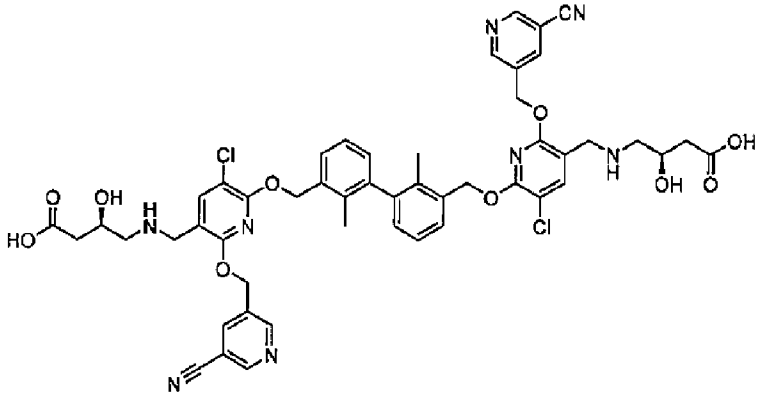
二噁烷(2 mL)及水(0.4 mL)。隨後藉由用氬氣鼓泡10分鐘來使混合物脫氣。隨後將容器加熱至100℃持續2小時。用乙酸乙酯稀釋反應物，且經由矽藻土過濾。用乙酸乙酯(3 × 3 mL)萃取濾餅。在真空中濃縮濾液。藉由矽膠層析(己烷/EtOAc，100:0至0:100)來純化粗物質，得到5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-(6-甲醯基萘-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【0755】 將5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-(6-甲醯基萘-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(1當量)懸浮於DMF (0.025 M)中，且向此懸浮液中添加(3S)-4-胺基-3-羥基丁酸(6當量)，後接添加三乙胺(6當量)，且將反應物在室溫下攪拌90分鐘。向此反應物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(6當量)，且再攪拌反應物4小時。此時，向反應物中逐滴緩慢添加TFA，直至溶液變透明為止。隨後用DMF將反應混合物稀釋至總體積4.5 mL，且藉由逆相HPLC來純化，在凍乾之後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之(S)-4-(((6-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)萘-2-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 4H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.34 (dt, J = 6.8, 3.3 Hz, 0H), 4.24 (s, 3H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 3.07 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.56 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.54 - 2.51 (m,

2H), 2.19 (s, 3H), 1.94 (d, J = 0.9 Hz, 4H)。LCMS實驗值843.231。

【0756】

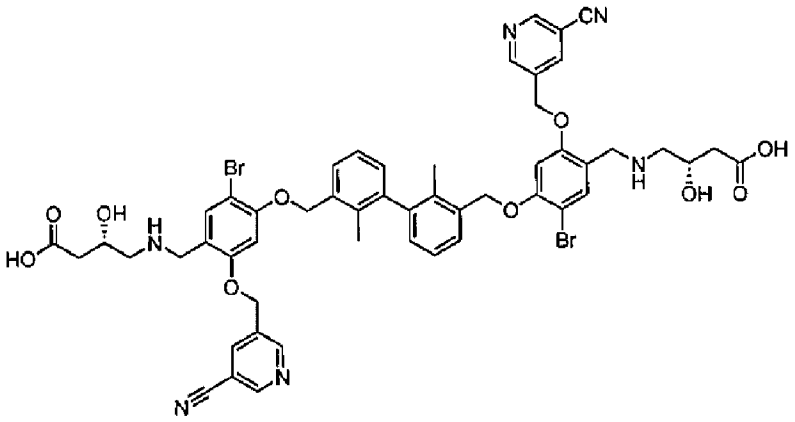
實例32：(3R,3'R)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【0757】 在室溫下向中間物20 (1當量)及(*S*)-3-胺基丁酸(5當量)於DMF/AcOH之6:1混合物(0.02 M)中的攪拌混合物中依序添加氰基硼氫化鈉(9當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(9當量)。在於室溫下4小時之後，用DMF/H_2O (5:1)將反應混合物稀釋至總體積4.5 mL。藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化所得混合物，在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.49 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 4.31 - 4.21 (m, 3H), 3.24 (dd, *J* = 12.7, 3.1 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.54 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H)。LCMS實驗值991.141 (M+1)。

【0758】

實例33：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)

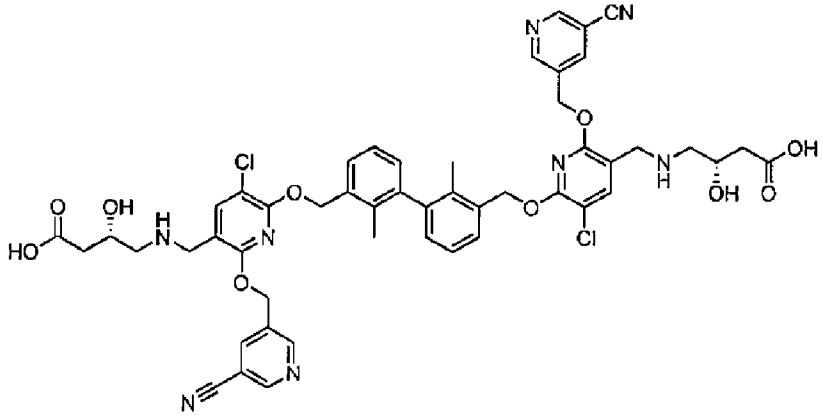


【0759】在室溫下向中間物21 (1當量)及(*S*)-3-胺基丁酸(5當量)於DMF/AcOH之6:1混合物(0.02 M)中的攪拌混合物中依序添加氰基硼氫化鈉(9當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(9當量)。在於室溫下4小時之後，用DMF/H_2O (5:1)將反應混合物稀釋至總體積4.5 mL。藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化所得混合物，在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.04 (dd, J = 5.1, 2.0 Hz, 4H), 8.58 (s, 4H), 8.48 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.17 (s, 2H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.39 (s, 4H), 5.33 (s, 4H), 4.15 (s, 6H), 2.85 (s, 2H), 2.44 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.37 (dd, J = 15.9, 7.2 Hz, 2H), 2.05 (s, 6H)。LCMS實驗值1077.1 (M+1)。

【0760】

實例34：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞

甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))

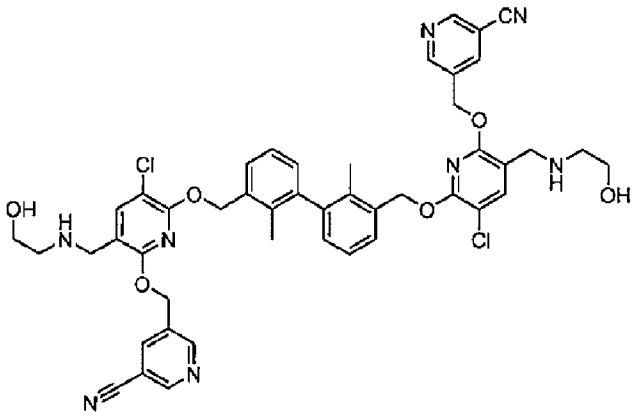


【0761】 在室溫下向中間物20 (1當量)及(*S*)-3-胺基丁酸(5當量)於DMF/AcOH之6:1混合物(0.02 M)中的攪拌混合物中依序添加氰基硼氫化鈉(9當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(9當量)。在於室溫下4小時之後，用DMF/H_2O (5:1)將反應混合物稀釋至總體積4.5 mL。藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化所得混合物，在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 5.61 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 5.52 - 5.48 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.25 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H)。LCMS實驗值991.178 (M+1)。

【0762】

實例35：5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-3-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)吡啶-6,2-二基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(或5,5'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲

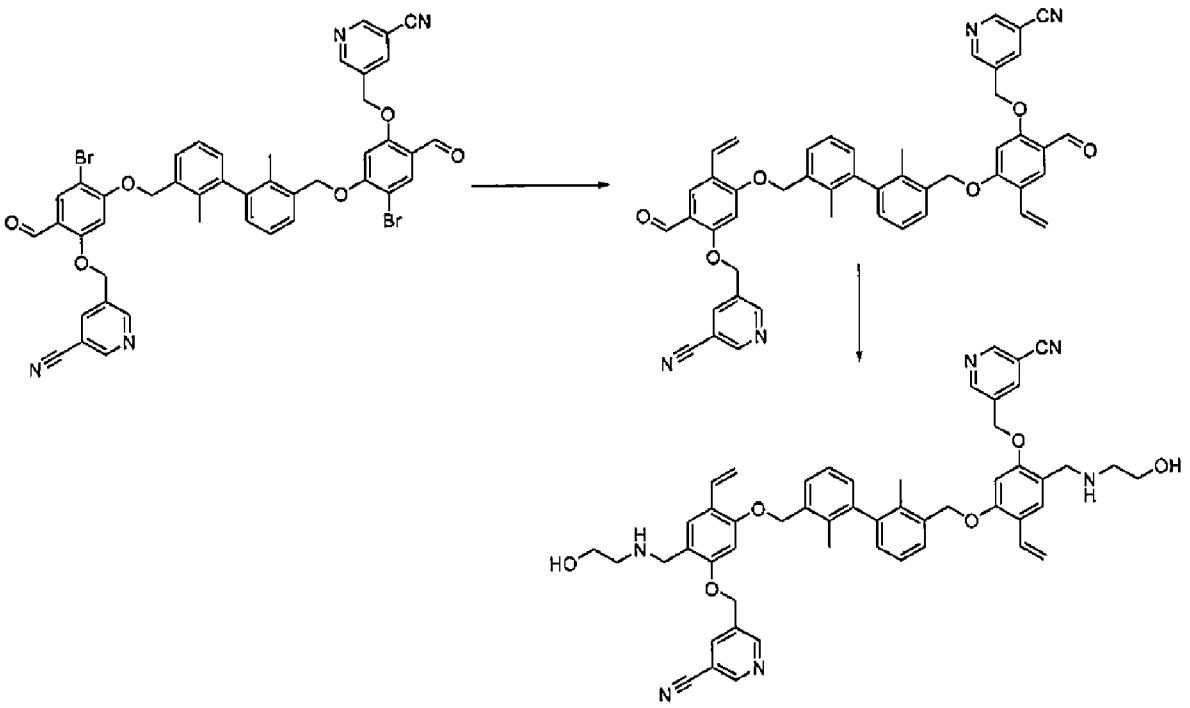
基))雙(氧基))雙(5-氯-3-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)吡啶-6,2-二基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈)



【0763】在室溫下向中間物20 (1當量)及乙醇胺(5當量)於DMF/AcOH之6:1混合物(0.02 M)中的攪拌混合物中依序添加氰基硼氫化鈉(9當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(9當量)。在於室溫下4小時之後，用DMF/H_2O (5:1)將反應混合物稀釋至總體積4.5 mL。藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化所得混合物，在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 5.50 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 2H), 2.04 (s, 3H)。LCMS實驗值875.120 (M+1)。

【0764】

實例36：5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(6-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-4-乙烯基-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(或5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-4-乙烯基-5,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈)



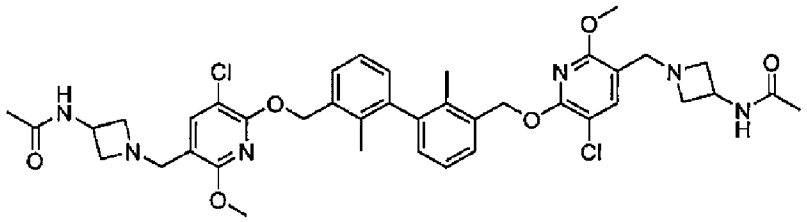
【0765】 向小瓶中裝入中間物23 (1當量)、三氟硼酸乙烯基鉀(4.0當量)、肆(三苯基膦)鈀(0) (10 mol%)及K_2CO_3 (3當量)。在密封小瓶之後，經由注射器添加無水DMF (2 mL)及水(0.2 mL)。隨後藉由用氬氣鼓泡10分鐘來使混合物脫氣。隨後將容器加熱至100℃持續2小時。用乙酸乙酯稀釋反應物，且經由矽藻土過濾。用乙酸乙酯(3 × 3 mL)萃取濾餅。在真空中濃縮濾液。粗物質不經進一步純化即使用。LCMS實驗值767.076 (M+1)。

【0766】 在室溫下向雙醛(1當量)及乙醇胺(5當量)於DMF/AcOH之6:1混合物(0.02 M)中的攪拌混合物中依序添加氰基硼氫化鈉(9當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(9當量)。在於室溫下4小時之後，用DMF/H_2O (5:1)將反應混合物稀釋至總體積4.5 mL。藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化所得混合物，在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (t, J = 1.9 Hz, 2H), 8.56 (s, 2H), 8.50 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13

(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 17.7, 11.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 17.7, 1.6 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.24 - 5.14 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.65 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.55 (t, J = 5.5 Hz, 5H), 2.02 (s, 3H)。LCMS實驗值857.083 (M+1)。

【0767】

實例37：N,N'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮雜環丁烷-1,3-二基))二乙醯胺(或N,N'-(1,1'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮雜環丁烷-3,1-二基))二乙醯胺)

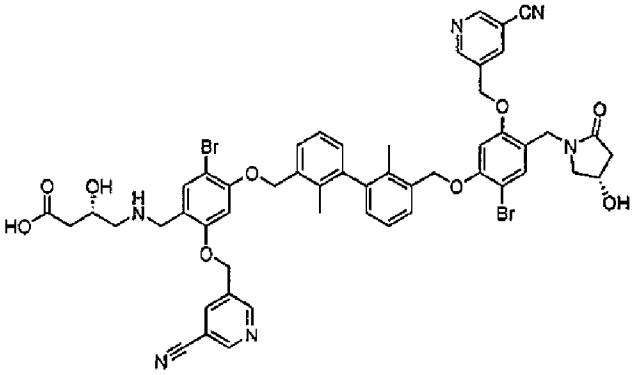


【0768】將中間物18 (1當量)懸浮於DMF (0.025 M)中，且向此懸浮液中添加(3S)-4-胺基-3-羥基丁酸(6當量)，後接添加三乙胺(6當量)，且將反應物在室溫下攪拌90分鐘。向此反應物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(6當量)，且再攪拌反應物4小時。此時，向反應物中逐滴緩慢添加TFA，直至溶液變透明為止。隨後用DMF將反應混合物稀釋至總體積4.5 mL，且藉由逆相HPLC來純化，在凍乾之後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之N,N'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮雜環丁烷-1,3-二基))二乙醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.83 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H),

4.53 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 4H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)。LCMS實驗值777.178 (M+1)。

【0769】

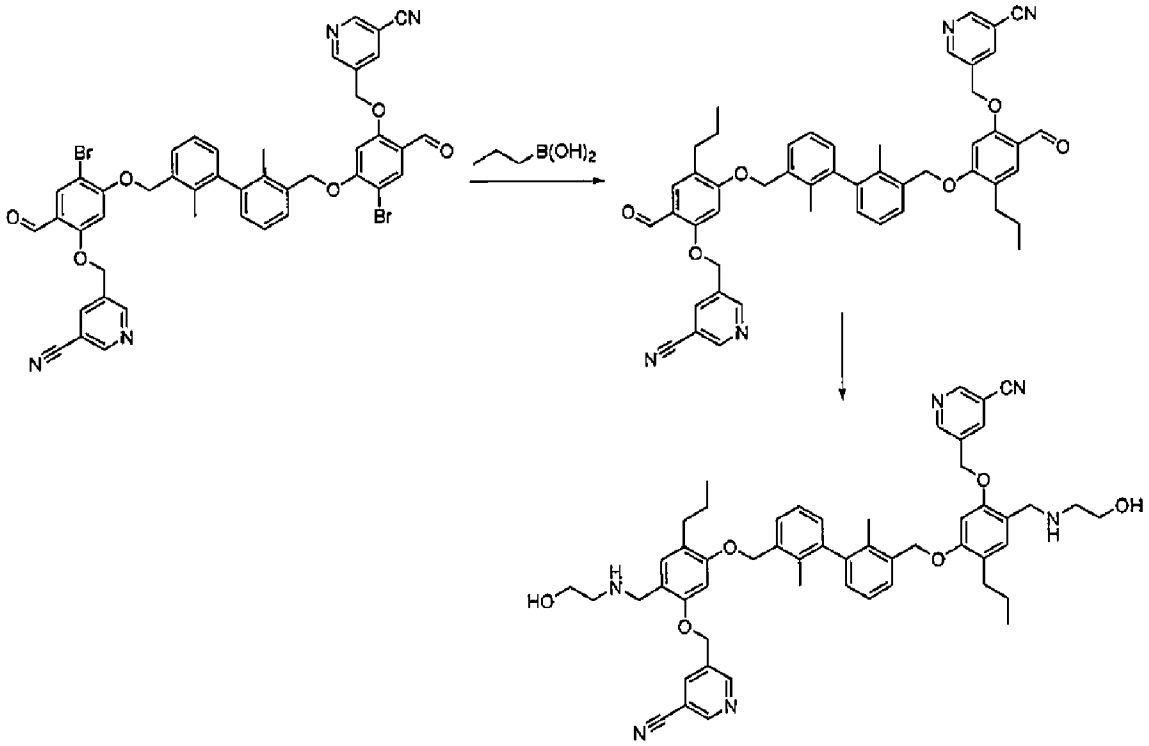
實例38：(S)-4-((5-溴-4-((3'-((2-溴-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((S)-4-羥基-2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【0770】在室溫下向中間物23 (1當量)及乙醇胺(5當量)於DMF/AcOH之6:1混合物(0.02 M)中的攪拌混合物中依序添加氰基硼氫化鈉(9當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(9當量)。在於室溫下4小時之後，用DMF/H_2O (5:1)將反應混合物稀釋至總體積4.5 mL。藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化所得混合物，在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 - 8.94 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.51 - 8.39 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.64 - 7.47 (m, 2H), 7.39 - 7.24 (m, 2H), 7.18 - 7.06 (m, 3H), 5.31 (t, *J* = 19.1 Hz, 6H), 4.39 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.13 (dq, *J* = 10.7, 6.5 Hz, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.01 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.48 - 2.30 (m, 2H), 2.02 (d, *J* = 11.1 Hz, 7H)。LCMS實驗值1059.0 (M+1)。

【0771】

實例39：5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(6-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-4-丙基-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(或5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-4-丙基-5,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈)



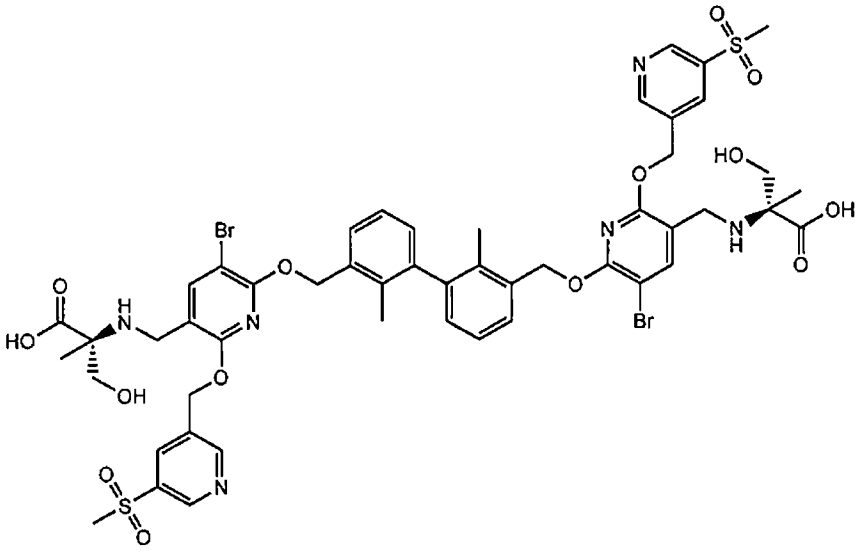
【0772】 向小瓶中裝入中間物23 (1當量)、正丙基硼酸(10.0當量)、SPhos Pd G3 (10 mol%)及K_3PO_4 (6當量)。在密封小瓶之後，經由注射器添加無水甲苯(2 mL)及水(0.2 mL)。隨後藉由用氬氣鼓泡10分鐘來使混合物脫氣。隨後將容器加熱至100℃持續1小時。用乙酸乙酯稀釋反應物，且經由矽藻土過濾。用乙酸乙酯(3 × 3 mL)萃取濾餅。在真空中濃縮濾液。粗物質不經進一步純化即使用。

【0773】 在室溫下向雙醛(1當量)及乙醇胺(5當量)於DMF/AcOH之6:1混合物(0.02 M)中的攪拌混合物中依序添加氰基硼氫化鈉(9當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(9當量)。在於室溫下4小時之後，用DMF/H_2O (5:1)將

反應混合物稀釋至總體積4.5 mL。藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化所得混合物，在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 8.49 (t, J = 2.1 Hz, 3H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 7.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 5.22 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.64 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 3.00 - 2.89 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.51 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.90 - 0.81 (m, 4H)。LCMS實驗值889.059 (M+1)。

【0774】

實例40 (2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸) (或(2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸))



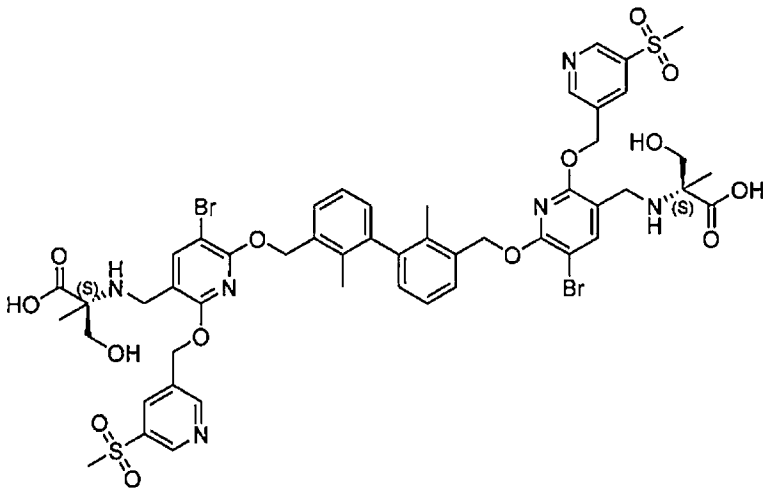
【0775】 步驟-1：在氬氣下向6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-

二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-羥基菸鹼醛) (20 mg，0.031 mmol)、(5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲醇(14.6 mg，0.078 mmol)、PPh_3 (20.4 mg，0.078 mmol)於THF (2 mL)中之混合物中立即添加DIAD (15.8 mg，0.078 mmol)，且在室溫下攪拌3小時。濃縮溶劑，且藉由管柱層析來純化，得到產物6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)菸鹼醛)。LC/MS $(M+H)^+$計算值: 980.8, 實驗值: 980.7。

【0776】 步驟-2：將NaOH (4.08 mg，0.1 mmol)、(R)-2-胺基-3-羥基-2-甲基丙酸(12.1 mg，0.102 mmol)之精細粉末裝入8 mL小瓶中，添加乙醇(1 mL)，用氬氣沖洗，且音波處理10分鐘。向充分攪拌之混合物中立即添加6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)菸鹼醛) (10 mg，0.01 mmol)於DCM (0.25 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌1小時。向反應混合物中立即添加$NaBH(OAc)_3$ (21.6 mg，0.102 mmol)，後接添加AcOH (20 uL)，音波處理以充分混合，且在室溫下攪拌隔夜。濃縮溶劑，且藉由逆相HPLC來純化，得到(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸)。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.04 (dd, J = 4.7, 2.0 Hz, 4H), 8.53 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 8.06 (s, 2H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 5.64 (t, J = 3.1 Hz, 4H), 5.52 (d, J = 2.1 Hz, 4H), 4.27 (s, 4H), 4.04 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.20 (s, 6H), 2.04 (s, 6H), 1.56 (s, 6H)。LC/MS $(M+H)^+$計算值: 1185.1, 實驗值: 1187.3。

【0777】

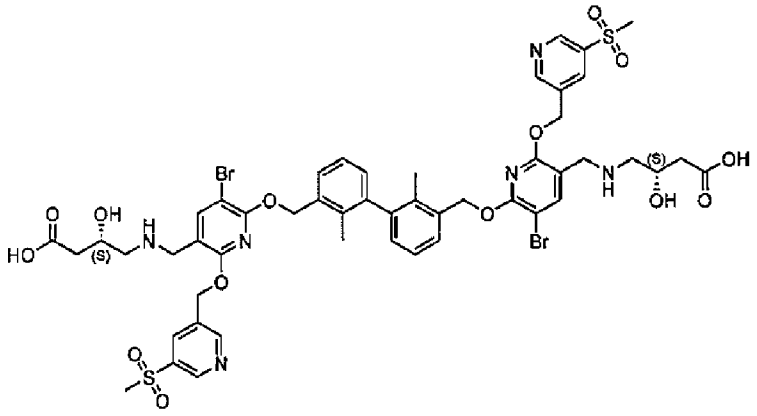
實例41：(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸) (或(2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸))



【0778】 遵循實例40中所展示之程序來合成(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.04 (dd, J = 4.7, 2.0 Hz, 4H), 8.53 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 8.06 (s, 2H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 5.64 (t, J = 3.1 Hz, 4H), 5.52 (d, J = 2.1 Hz, 4H), 4.27 (s, 4H), 4.04 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.20 (s, 6H), 2.04 (s, 6H), 1.56 (s, 6H)。LC/MS $(M+H)^+$計算值: 1185.1, 實驗值: 1187.3。

【0779】

實例42：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))

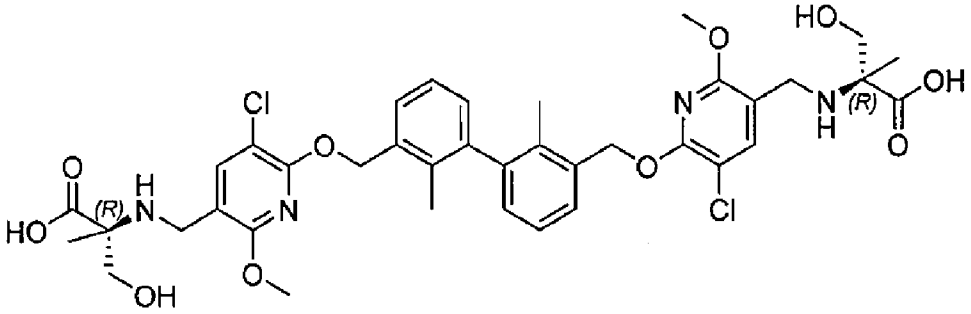


【0780】遵循實例40中所展示之程序來合成(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.33 (s, 2H), 9.05 (dd, J = 6.1, 2.0 Hz, 4H), 8.67 (s, 4H), 8.47 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 8.12 (s, 2H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.58 (d, J = 22.6 Hz, 6H), 5.47 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 4.12 (s, 8H), 3.94 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.47 - 2.25 (m, 6H), 1.99 (s, 6H)。LC/MS (M+H)$^+$計算值: 1185.1, 實驗值: 1187.3。

【0781】

實例43：(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙

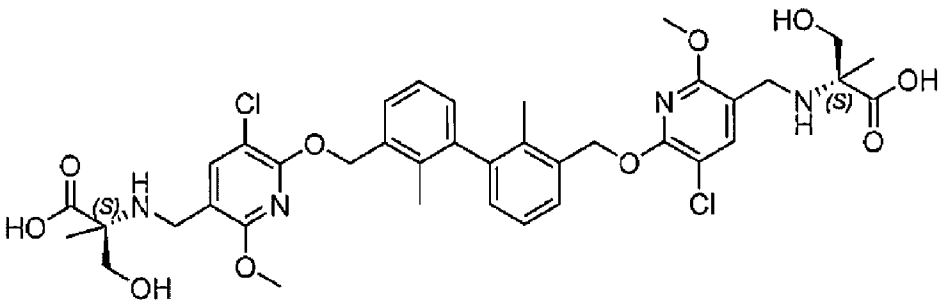
(3-羥基-2-甲基丙酸) (或(2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸))



【0782】 遵循實例40中所展示之程序來合成(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.83 (s, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.26 - 4.13 (m, 4H), 4.04 (d, J = 2.2 Hz, 7H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 3.83 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.58 (s, 6H)。LC/MS $(M+H)^+$計算值: 787.2, 實驗值: 788.3。

【0783】

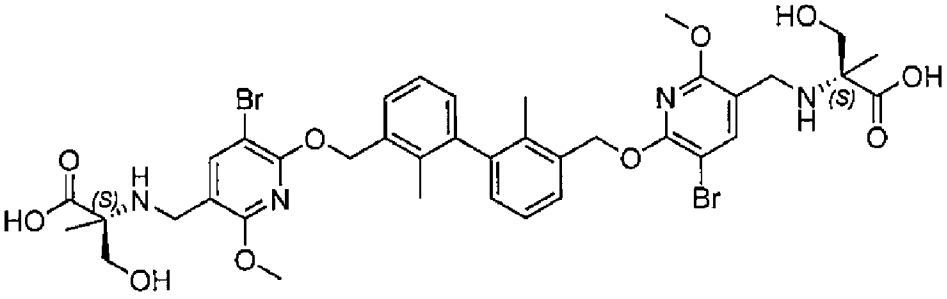
實例44：(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸) (或(2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸))



【0784】 遵循實例40中所展示之程序來合成(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.83 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.24 - 4.10 (m, 4H), 4.02 (d, J = 14.9 Hz, 8H), 3.81 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.08 (s, 5H), 1.56 (s, 6H)。LC/MS $(M+H)^+$計算值: 787.2, 實驗值: 788.0。

【0785】

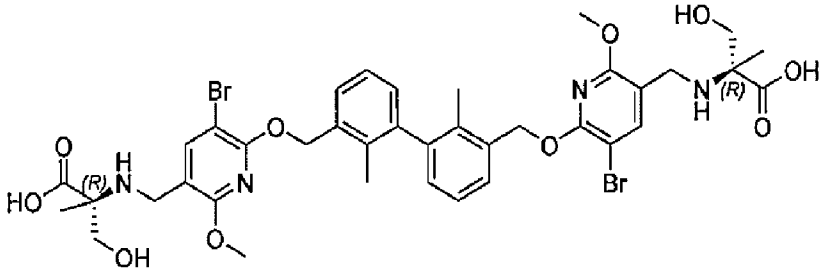
實例45：(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸)



【0786】 遵循實例40中所展示之程序來合成(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸)。LC/MS $(M+H)^+$計算值: 875.1, 實驗值: 877.1。

【0787】

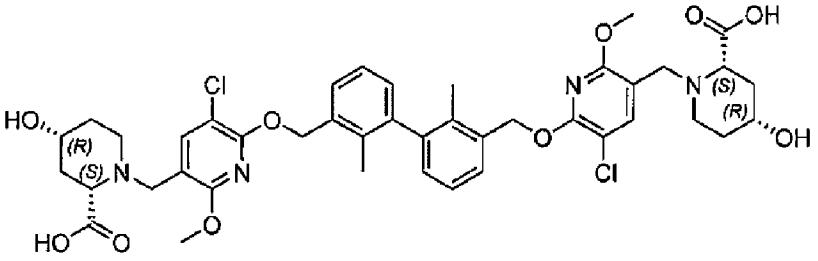
實例46：(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸)



【0788】 遵循實例40中所展示之程序來合成(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸)。LC/MS $(M+H)^+$計算值: 875.1, 實驗值: 877.1。

【0789】

實例47：(2S,2'S,4R,4'R)-1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(4-羥基哌啶-2-甲酸) (或(2S,2'S,4R,4'R)-1,1'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(4-羥基哌啶-2-甲酸))

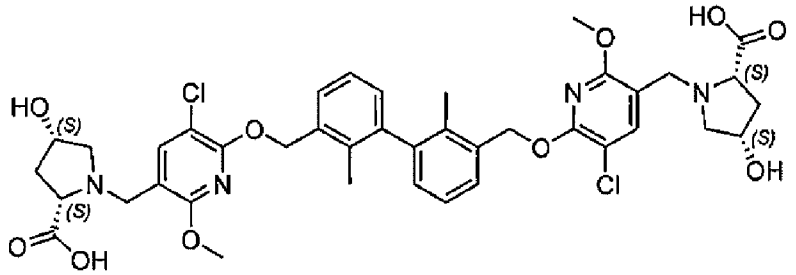


【0790】 遵循通用還原性胺化程序H來合成(2S,2'S,4R,4'R)-1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(4-羥基哌啶-2-甲酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.48 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz,

2H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.52 - 4.21 (m, 4H), 4.02 (s, 6H), 3.93 - 3.39 (m, 4H), 3.22 - 3.04 (m, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.85 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 2.46 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 2.09 (s, 8H), 1.88 - 1.15 (m, 5H)。LC/MS $(M+H)^+$計算值: 839.3, 實驗值: 839.5。

【0791】

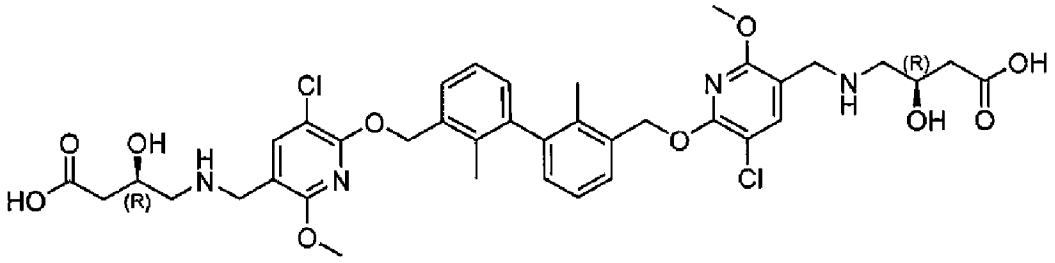
實例48：(2S,2'S,4S,4'S)-1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(4-羥基吡咯啶-2-甲酸) (或(2S,2'S,4S,4'S)-1,1'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(4-羥基吡咯啶-2-甲酸))



【0792】遵循實例40中所展示之程序來合成(2S,2'S,4S,4'S)-1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(4-羥基吡咯啶-2-甲酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.87 (s, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.56 - 4.25 (m, 8H), 4.06 (s, 6H), 3.56 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.35 (dd, *J* = 11.8, 3.8 Hz, 2H), 2.71 (ddd, *J* = 13.9, 10.9, 4.7 Hz, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.09 (s, 6H)。LC/MS $(M+H)^+$計算值: 811.2, 實驗值: 812.2。

【0793】

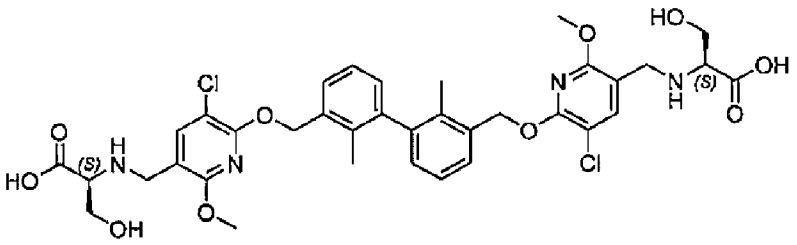
實例49：(3R,3'R)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【0794】 遵循實例40中所展示之程序來合成(3R,3'R)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 2H), 8.62 (s, 4H), 7.95 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.56 (s, 4H), 4.14 (s, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.94 (s, 6H), 3.01 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.47 - 2.28 (m, 4H), 2.02 (s, 6H)。LC/MS $(M+H)^+$計算值: 787.3, 實驗值: 787.2。

【0795】

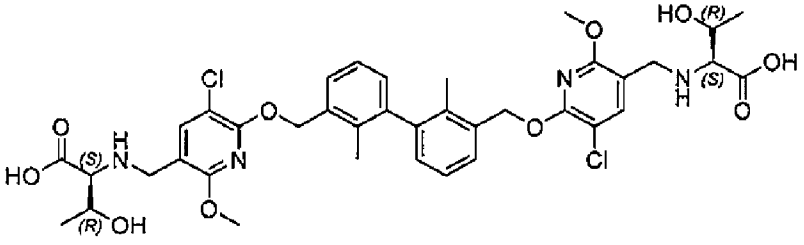
實例50：(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丙酸) (或(2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丙酸))



【0796】 遵循實例40中所展示之程序來合成(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丙酸)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.55 (s, 4H), 4.00 (s, 4H), 3.90 (s, 6H), 3.79 (s, 4H), 3.72 (d, J = 19.1 Hz, 2H), 2.01 (s, 6H)。LC/MS (M+H) 計算值$^+$: 759.3, 實驗值: 759.2。

【0797】

實例51：(2S,2'S,3R,3'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(2S,2'S,3R,3'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))

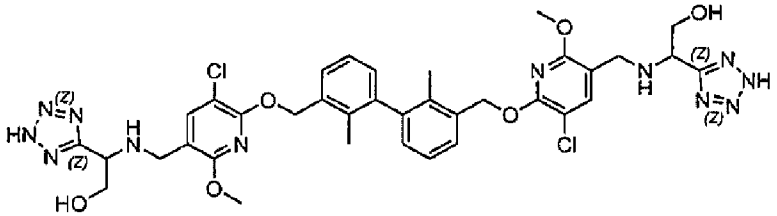


【0798】 遵循實例40中所展示之程序來合成(2S,2'S,3R,3'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (t, J

= 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.55 (d, *J* = 2.2 Hz, 4H), 3.98 (d, *J* = 14.1 Hz, 6H), 3.90 (s, 6H), 3.42 (s, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)。LC/MS $(M+H)^+$計算值: 787.2, 實驗值: 787.2。

【0799】

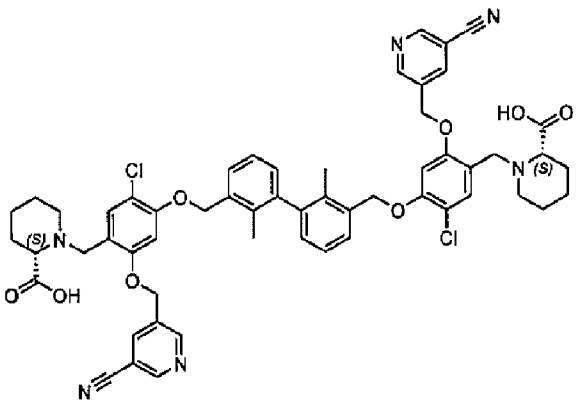
實例52：2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2-(2H-四唑-5-基)乙-1-醇) (或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2-(2H-四唑-5-基)乙-1-醇))



【0800】遵循實例40中所展示之程序來合成2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2-(2H-四唑-5-基)乙-1-醇)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.74 (s, 2H), 7.45 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.57 (s, 4H), 4.85 (s, 2H), 4.24 (d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 4.10 (d, *J* = 5.8 Hz, 4H), 3.96 (s, 6H), 2.07 (s, 6H)。LC/MS $(M+H)^+$計算值: 807.3, 實驗值: 807.2。

【0801】

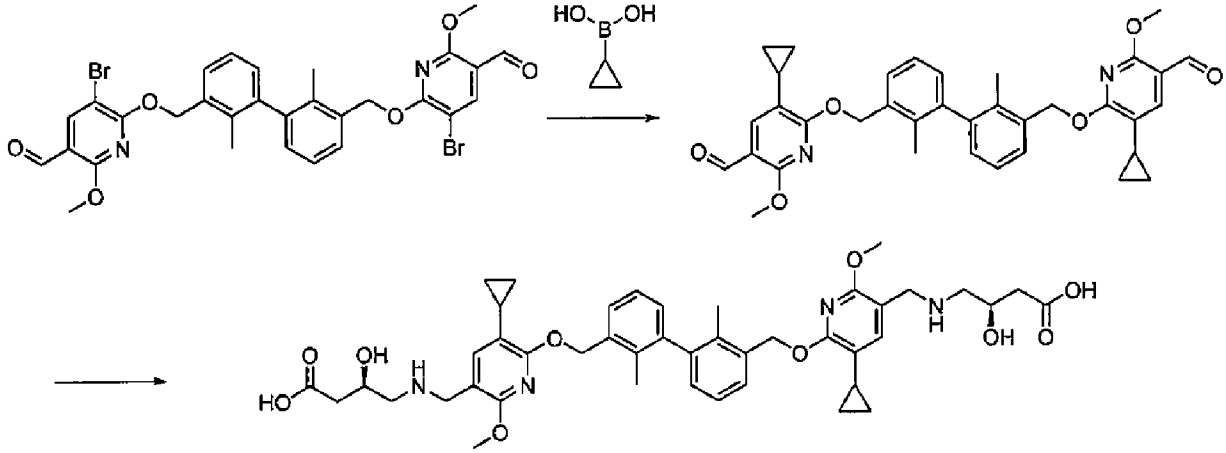
實例53：(2S,2'S)-1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(哌啶-2-甲酸)



【0802】 遵循實例40中所展示之程序來合成(2S,2'S)-1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(哌啶-2-甲酸)。LC/MS $(M+H)^+$計算值: 1009.3, 實驗值: 1009.6。

【0803】

實例54：(3R,3'R)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-環丙基-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-環丙基-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【0804】 步驟-1：在氮氣氛圍下向6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基菸鹼醛) (100 mg，0.15 mmol)、環丙基硼酸(51.4 mg，0.59 mmol)、磷酸鉀(140.4 mg，1.04

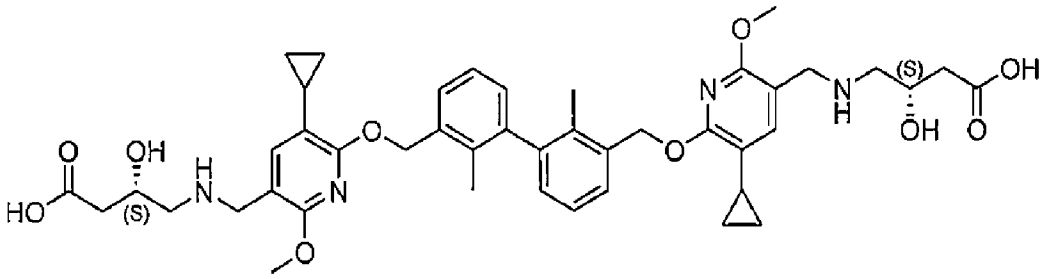
mmol)及三環己基膦(33.5 mg，0.12 mmol)於甲苯(5 mL)及水(0.25 mL)中之混合物中添加乙酸鈀(6.4 mg，0.06 mmol)。將混合物加熱至100℃持續3小時，且隨後冷卻至室溫。添加水(10 mL)，且用EtOAc (2×15 mL)萃取混合物，用鹽水(10 mL)洗滌經合併之有機物，經$MgSO_4$乾燥，且在真空中濃縮。藉由管柱層析(10% EtOAc/己烷)來純化，得到6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-環丙基-2-甲氧基菸鹼醛)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.18 (s, 2H), 7.65 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.57 (s, 4H), 4.04 (s, 6H), 2.11 (s, 6H), 1.95 (ttd, J = 8.4, 5.3, 0.7 Hz, 2H), 0.92 - 0.80 (m, 4H), 0.67 - 0.53 (m, 4H)。

【0805】 步驟-2：遵循實例40中所展示之程序來合成(3R,3'R)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-環丙基-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.47 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.55 (s, 4H), 4.27 (dq, J = 9.7, 3.3 Hz, 2H), 4.12 (s, 4H), 4.01 (s, 7H), 3.16 (dd, J = 12.8, 3.0 Hz, 2H), 2.95 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.10 (s, 6H), 1.97 (td, J = 8.5, 4.3 Hz, 2H), 0.95 - 0.79 (m, 4H), 0.69 - 0.51 (m, 4H)。LC/MS $(M+H)^+$計算值: 799.4, 實驗值: 799.2。

【0806】

實例55：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-環丙基-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-

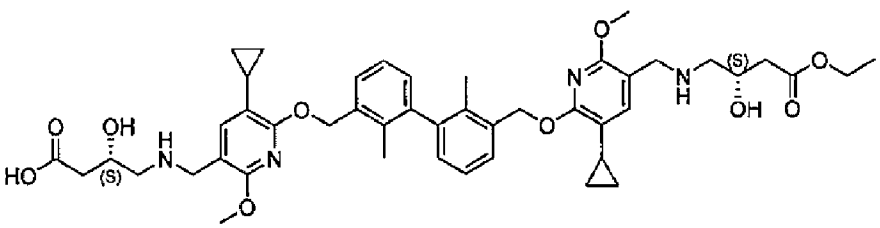
3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-環丙基-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【0807】 遵循實例40中所展示之程序來合成(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-環丙基-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.55 (s, 4H), 4.27 (dq, J = 9.7, 3.3 Hz, 2H), 4.12 (s, 4H), 4.01 (s, 6H), 3.33 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.16 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 2H), 2.95 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 2.10 (s, 6H), 1.97 (tq, J = 10.4, 5.1 Hz, 2H), 0.87 (dt, J = 8.6, 3.1 Hz, 4H), 0.75 - 0.45 (m, 4H)。LC/MS $(M+H)^+$計算值: 799.4, 實驗值: 799.2。

【0808】

實例56：(S)-4-(((5-環丙基-6-((3'-(((3-環丙基-5-((((S)-4-乙氧基-2-羥基-4-側氧基丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸

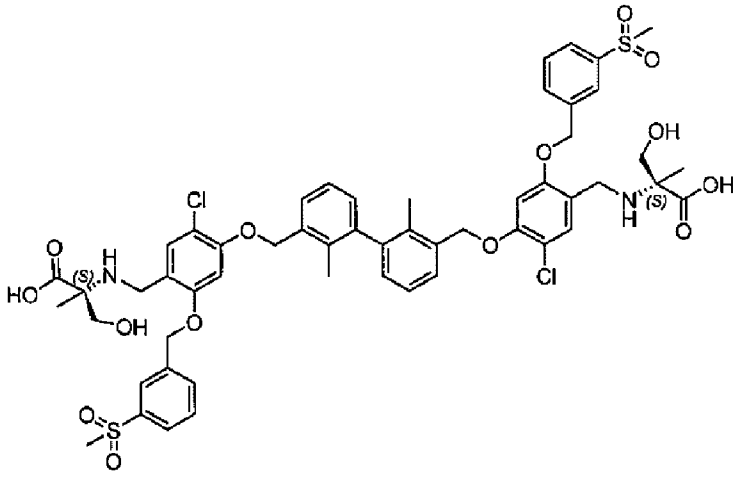


【0809】 以來自實例55之副產物的形式分離出(S)-4-(((5-環丙基-6-

((3'-(((3-環丙基-5-((((S)-4-乙氧基-2-羥基-4-側氧基丁基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.47 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.55 (s, 4H), 4.28 (dp, J = 9.6, 2.8 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 9.7 Hz, 6H), 4.01 (s, 6H), 3.15 (ddd, J = 12.9, 10.0, 3.0 Hz, 2H), 2.96 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 2.10 (s, 6H), 1.97 (ddt, J = 12.6, 9.5, 4.7 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 - 0.76 (m, 4H), 0.67 - 0.53 (m, 4H)。LC/MS $(M+H)^+$計算值: 827.4, 實驗值: 827.2。

【0810】

實例-57：(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((3-(甲磺醯基)苯甲基)氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸)

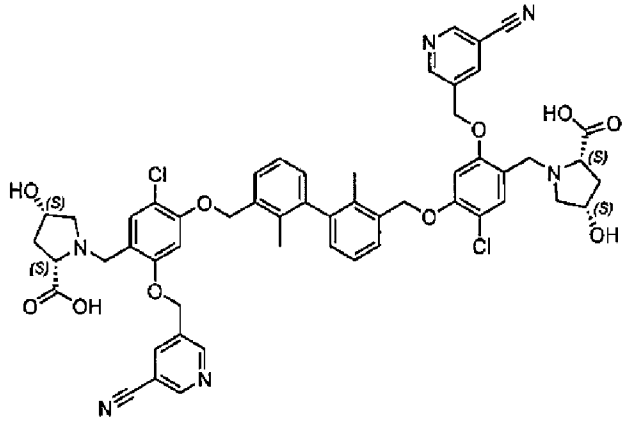


【0811】 遵循實例40中所展示之程序來合成(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((3-(甲磺醯基)苯甲基)氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙

酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 (s, 2H), 7.93 (dd, J = 18.1, 7.8 Hz, 4H), 7.67 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.03 (s, 2H), 5.33 (d, J = 27.2 Hz, 8H), 4.34 - 4.17 (m, 4H), 3.98 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.14 (s, 6H), 3.02 (s, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.48 (s, 6H)。LC/MS $(M+H)^+$計算值: 1093.3, 實驗值: 1093.2。

【0812】

實例58：(2S,2'S,4S,4'S)-1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(4-羥基吡咯啶-2-甲酸)

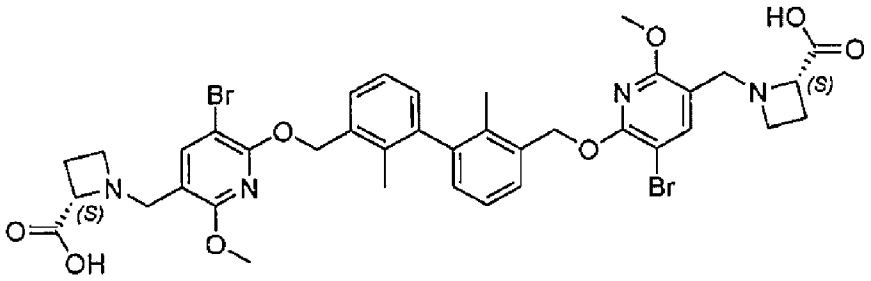


【0813】遵循實例40中所展示之程序來合成(2S,2'S,4S,4'S)-1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(4-羥基吡咯啶-2-甲酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.98 - 8.85 (m, 4H), 8.31 (s, 2H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 6.97 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 5.45 - 5.12 (m, 10H), 4.44 (d, J = 12.3 Hz, 4H), 4.32 (td, J = 8.6, 7.4, 4.3 Hz, 4H), 3.57 - 3.14 (m, 4H), 2.57 (d, J = 10.7 Hz, 0H), 2.25 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 7.8 Hz,

6H)。LC/MS $(M+H)^+$計算值: 1013.3, 實驗值: 1013.4。

【0814】

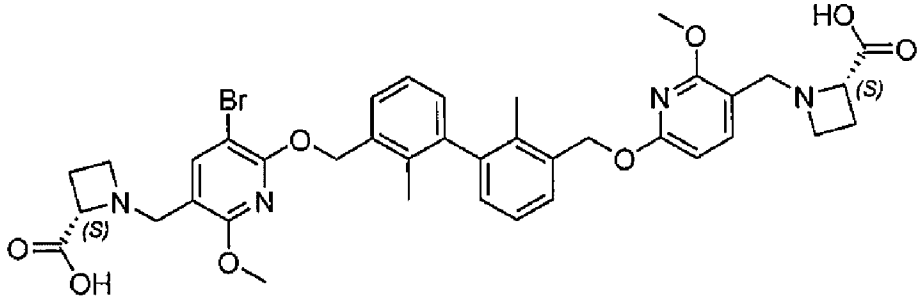
實例59：(2S,2'S)-1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮雜環丁烷-2-甲酸) (或(2S,2'S)-1,1'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮雜環丁烷-2-甲酸))



【0815】遵循實例40中所展示之程序來合成(2S,2'S)-1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮雜環丁烷-2-甲酸)。LC/MS $(M+H)^+$計算值: 841.6, 實驗值: 841.2。

【0816】

實例60：(S)-1-((6-((3'-(((3-溴-5-(((S)-2-羧基氮雜環丁-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁烷-2-甲酸

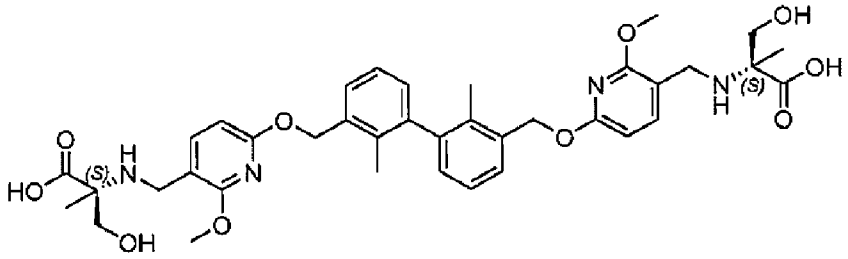


【0817】以實例59之副產物的形式分離出(S)-1-((6-((3'-(((3-溴-5-

(((S)-2-羧基氮雜環丁-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁烷-2-甲酸。LC/MS $(M+H)^+$計算值: 761.2, 實驗值: 760.1。

【0818】

實例61：(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸) (或(2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸)

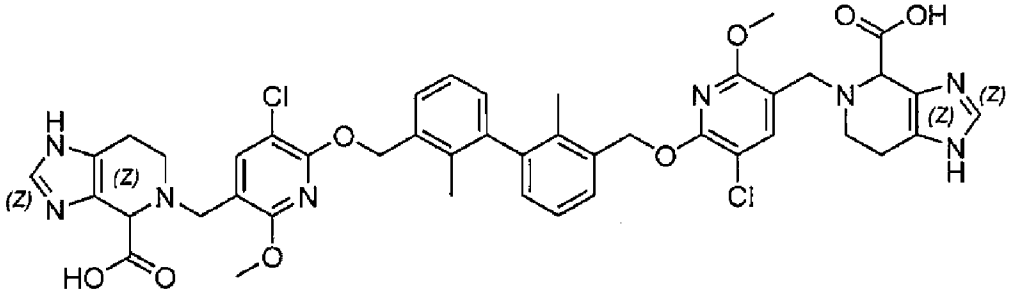


【0819】 遵循實例40中所展示之程序來合成(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.49 (s, 4H), 4.31 - 4.09 (m, 4H), 4.02 (s, 8H), 3.91 - 3.70 (m, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.06 (d, J = 1.7 Hz, 6H), 1.59 (s, 6H)。LC/MS $(M+H)^+$計算值: 719.3, 實驗值: 719.0。

【0820】

實例62：5,5'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(4,5,6,7-四氫-1H-咪

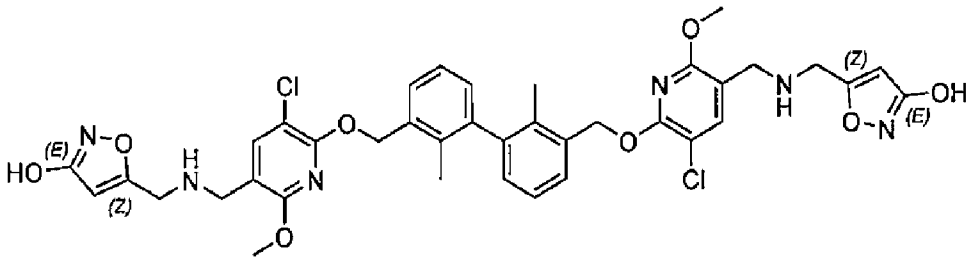
唑并[4,5-c]吡啶-4-甲酸) (或5,5'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲酸))



【0821】 遵循實例40中所展示之程序來合成5,5'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.78 (s, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.54 - 7.38 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.56 (s, 4H), 4.68 (s, 2H), 4.03 (d, J = 2.3 Hz, 4H), 3.96 (s, 6H), 3.46 (ddd, J = 13.7, 9.1, 5.3 Hz, 2H), 3.29 (s, 10H), 2.96 (dt, J = 15.6, 6.8 Hz, 2H), 2.87 - 2.70 (m, 2H), 2.09 (s, 6H)。LC/MS $(M+H)^+$計算值: 883.4, 實驗值: 883.3。

【0822】

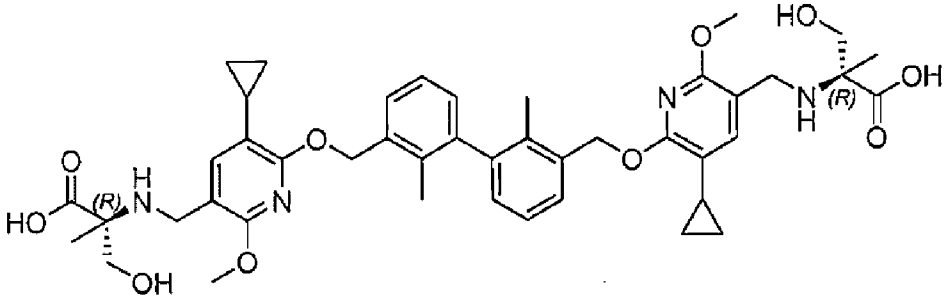
實例63：5,5'-(((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(亞甲基))雙(異噁唑-3-醇) (或5,5'-((((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(亞甲基))雙(異噁唑-3-醇))



【0823】 遵循實例40中所展示之程序來合成5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(亞甲基))雙(異噁唑-3-醇)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.78 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 6.18 (s, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.35 (s, 4H), 4.17 (s, 4H), 4.04 (s, 6H), 2.08 (s, 6H)。LC/MS $(M+H)^+$計算值: 777.2, 實驗值: 779.9。

【0824】

實例64：(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-環丙基-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸) (或(2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-環丙基-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸))

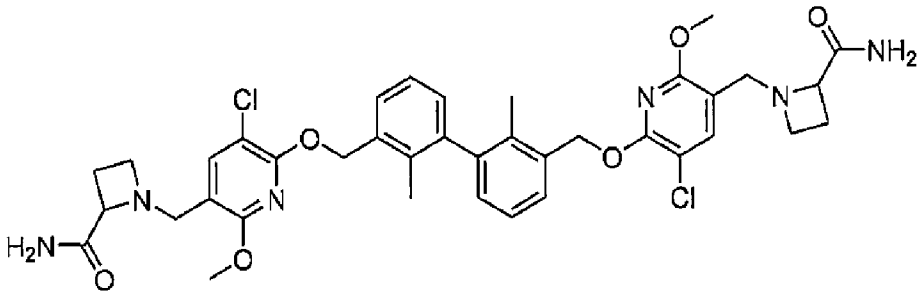


【0825】 遵循實例40中所展示之程序來合成(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-環丙基-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸)。LC/MS

$(M+H)^+$計算值: 799.4, 實驗值: 799.2。

【0826】

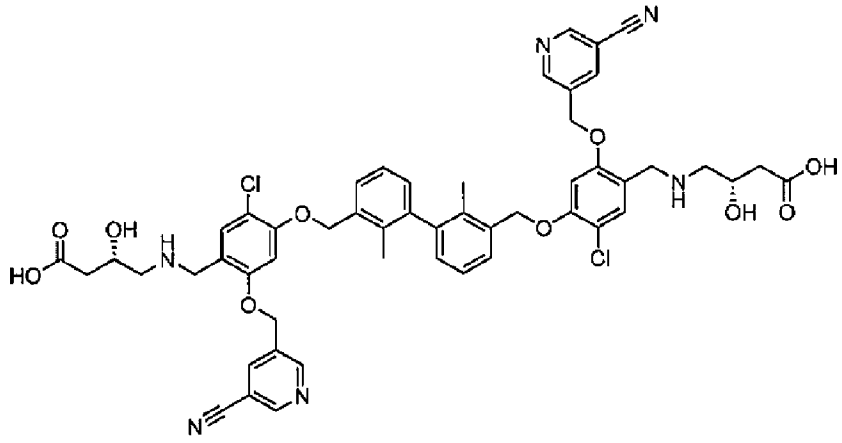
實例65：1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮雜環丁烷-2-甲醯胺) (或1,1'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮雜環丁烷-2-甲醯胺))



【0827】 遵循還原性胺化程序H來合成1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮雜環丁烷-2-甲醯胺)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.78 (s, 2H), 7.46 (dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.57 (s, 4H), 5.07 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 4.39 - 4.20 (m, 4H), 4.15 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 4.04 (s, 6H), 3.97 (td, J = 9.6, 3.8 Hz, 2H), 2.80 - 2.63 (m, 2H), 2.50 (dq, J = 11.5, 9.5 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H)。LC/MS $(M+H)^+$計算值: 749.3, 實驗值: 749.2。

【0828】

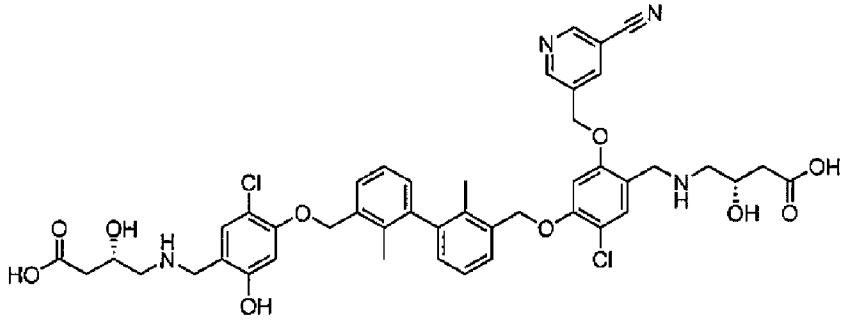
實例66：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)



【0829】 遵循還原性胺化程序C使用氰基硼氫化鈉作為還原劑來由中間物12製備標題化合物。經由製備型HPLC (5-95%乙腈/水，0.1%三氟乙酸緩衝液)來純化。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.94 (dd, J = 16.2, 2.0 Hz, 4H), 8.39 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 7.56 - 7.42 (m, 4H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 - 7.05 (m, 4H), 5.38 (s, 4H), 5.31 (s, 4H), 4.30 - 4.15 (m, 6H), 3.20 (dd, J = 12.8, 3.1 Hz, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.52 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.08 (s, 6H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{52}H_{50}Cl_2N_6O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 989.3; 實驗值: 989.3。

【0830】

實例67：(S)-4-((4-((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-羥基苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸

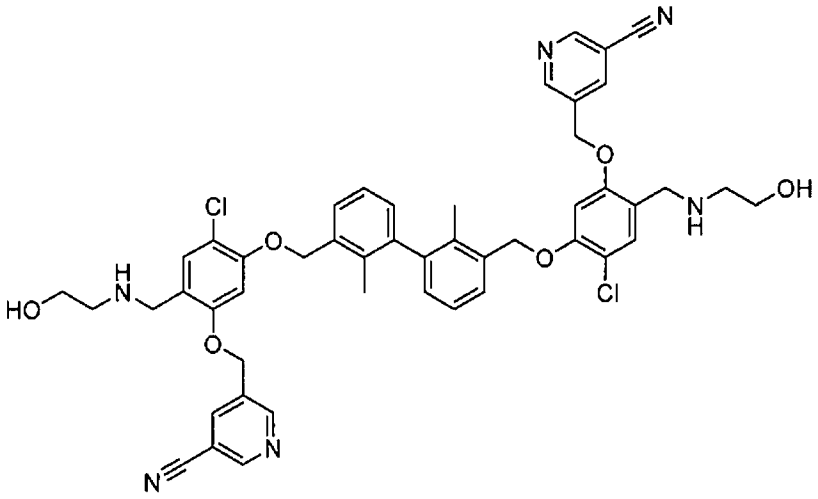


【0831】 以實例66合成之副產物的形式分離出標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.95 (dd, J = 12.8, 2.0 Hz, 2H), 8.4 (s, 1H),

7.51 (s, 1H), 7.47 (dt, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (td, J = 7.6, 3.2 Hz, 2H), 7.16 - 7.05 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.34 - 4.06 (m, 6H), 3.19 (ddd, J = 12.7, 4.7, 3.0 Hz, 2H), 2.97 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 2H), 2.52 (dd, J = 6.4, 4.1 Hz, 4H), 2.08 (d, J = 8.8 Hz, 6H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{45}H_{46}Cl_2N_4O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 873.3; 實驗值: 873.4。

【0832】

實例68：5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-6-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(或5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-5,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈)

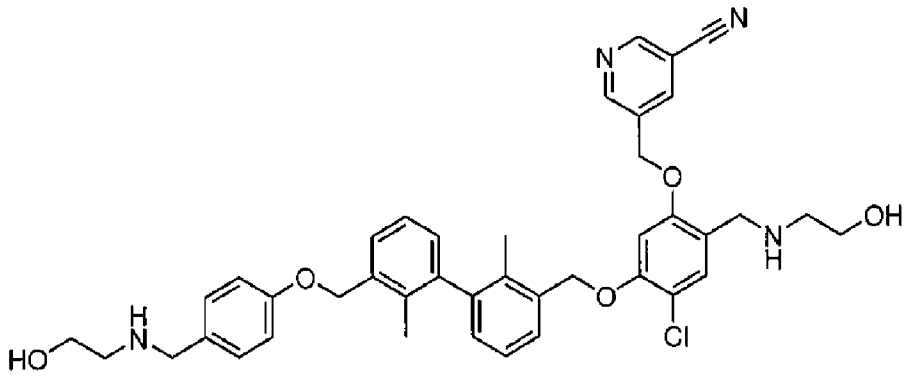


【0833】遵循還原性胺化程序C使用氰基硼氫化鈉作為還原劑來由中間物12製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.93 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 4H), 8.30 (s, 2H), 8.17 (s, 4H), 7.52 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.18 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 6.95 (s, 2H), 5.29 (s, 8H), 4.19 (s, 4H), 3.76 - 3.65 (m, 4H), 3.08

(s, 4H), 2.06 (s, 6H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{48}H_{46}Cl_2N_6O_6$ [M+H]$^+$計算值: 873.3; 實驗值: 873.4。

【0834】

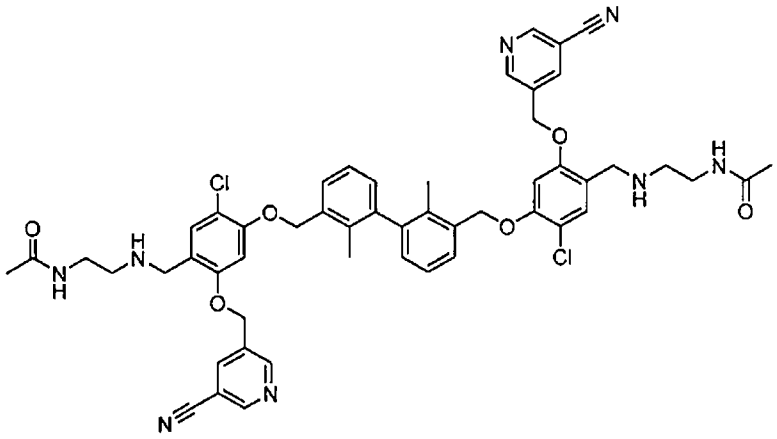
實例69：5-((4-氯-2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-5-((3'-((4-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈



【0835】使用還原性胺化程序C來由中間物26製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 9.00 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.57 - 7.39 (m, 5H), 7.31 (td, J = 7.6, 5.0 Hz, 2H), 7.15 (ddd, J = 7.7, 6.3, 1.4 Hz, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 5.30 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 5.18 (s, 2H), 4.28 - 4.10 (m, 4H), 3.82 - 3.67 (m, 4H), 3.09 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{41}H_{43}ClN_4O_5$ [M+H]$^+$計算值: 707.3; 實驗值: 707.2。

【0836】

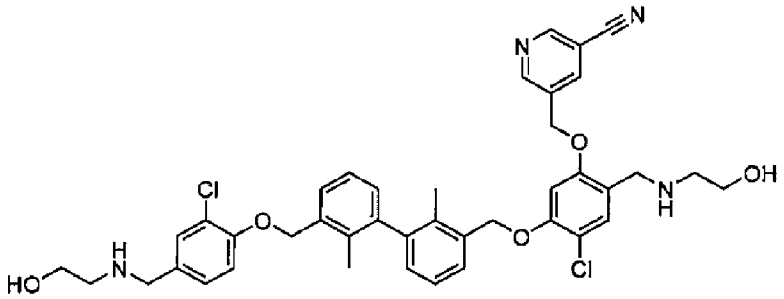
實例70：N,N'-(((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(乙烷-2,1-二基))二乙醯胺



【0837】 遵循還原性胺化程序C使用氰基硼氫化鈉作為唯一還原劑來由中間物12製備標題化合物。^{1}H NMR 1H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 8.94 (dd, J = 15.8, 2.0 Hz, 4H), 8.59 (s, 2H), 8.33 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 7.17 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 6.94 (s, 2H), 5.30 (d, J = 7.5 Hz, 8H), 4.15 (s, 4H), 3.34 (d, J = 5.4 Hz, 4H), 3.10 (s, 4H), 2.06 (s, 6H), 1.85 (s, 6H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{52}H_{52}Cl_2N_8O_6$ $[M+H]^+$計算值: 955.3; 實驗值: 955.4。

【0838】

實例71：5-((4-氯-5-((3'-((2-氯-4-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈

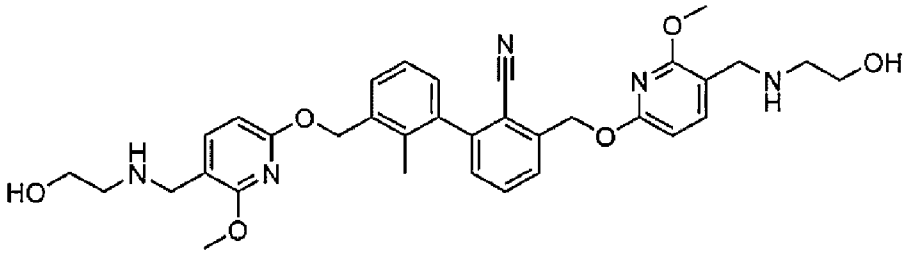


【0839】 遵循實例69中所描述之程序使用3-氯-4-羥基苯甲醛來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.95 (s, 1H), 8.3 (s, 1H),

8.03 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (dt, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.29 (d, J = 11.4 Hz, 6H), 4.18 (d, J = 14.1 Hz, 4H), 3.75 (dt, J = 22.9, 5.1 Hz, 4H), 3.10 (d, J = 12.9 Hz, 4H), 2.07 (d, J = 7.7 Hz, 6H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{41}H_{42}Cl_2N_4O_5$ $[M+H]^+$計算值: 741.3; 實驗值: 741.2。

【0840】

實例72：3,3'-雙(((5-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-2-甲腈

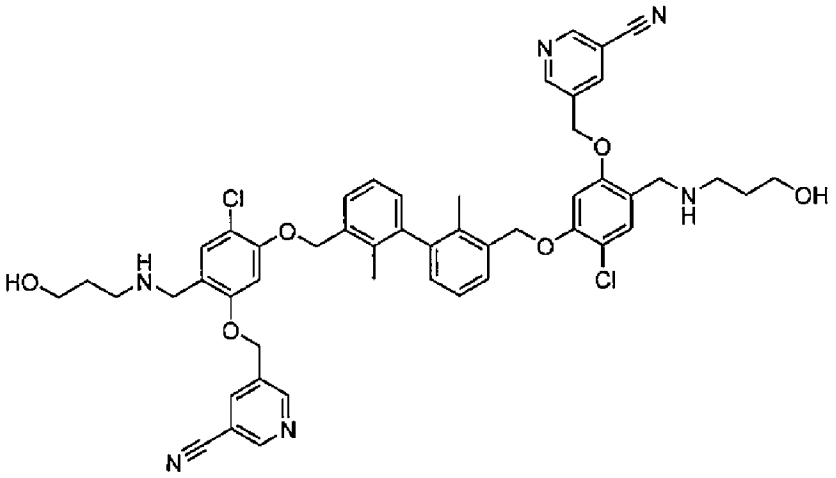


【0841】遵循通用還原性胺化程序E來由中間物27製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.77 - 7.65 (m, 4H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 21.1, 8.0 Hz, 2H), 5.66 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 5.60 - 5.46 (m, 2H), 4.16 (d, J = 1.9 Hz, 4H), 4.01 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 3.83 - 3.70 (m, 6H), 3.15 - 3.07 (m, 5H), 3.02 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{34}H_{39}N_5O_6$ $[M+H]^+$計算值: 614.3; 實驗值: 614.3。

【0842】

實例73：5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-6-(((3-羥基丙基)胺基)甲基)-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲

基))二菸鹼腈(或5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-2-(((3-羥基丙基)胺基)甲基)-5,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈)



【0843】 將5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-6-甲醯基-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(中間物12，500 mg，0.64 mmol)溶解於12 mL THF與甲醇之混合物(2:1)中，且隨後緩慢添加硼氫化鈉(48 mg，0.001 mol)。將反應混合物在室溫下攪拌10分鐘，藉由添加水來淬滅，且隨後用EtOAc萃取。經Mg_2SO_4乾燥有機層，且在減壓下蒸發，得到5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-6-(羥基甲基)-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈。

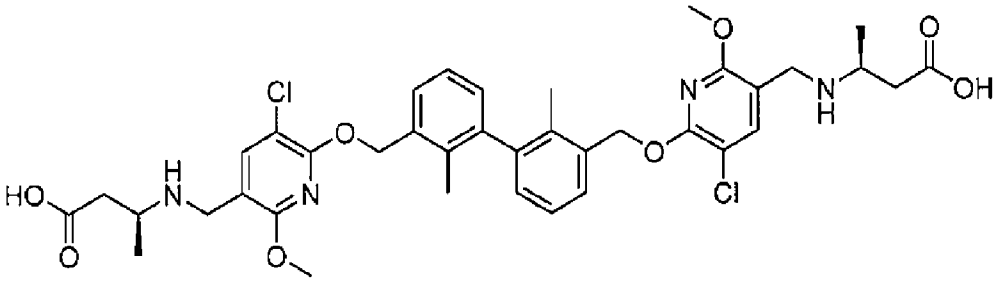
【0844】 歷經10分鐘之時段向保持在0℃下的5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-6-(羥基甲基)-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(2.4 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加甲磺醯氯(4.8 mmol)。使混合物升溫至室溫，且攪拌4小時。將反應混合物轉移至分液漏斗中，且依次用水及二氯甲烷洗滌。用硫酸鈉乾燥有機相，且蒸發，獲得二甲磺酸((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)

雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲酯)。

【0845】 在氬氣氛圍下向二甲磺酸((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲酯) (752 mg，1.36 mmol)於DMF中之溶液中添加3-胺基丙-1-醇(1.6公克、5.4 mmol)，且在室溫下攪拌1小時。且經由製備型HPLC (5-95%乙腈/水，0.1%三氟乙酸)來純化。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.94 (dd, J = 10.8, 2.1 Hz, 4H), 8.42 - 8.30 (m, 2H), 7.58 - 7.42 (m, 4H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.34 (dd, J = 31.2, 3.2 Hz, 8H), 4.20 (s, 2H), 3.52-3.48 (m, 4H), 3.15 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 2.86 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{50}H_{50}Cl_2N_6O_6$ $[M+H]^+$計算值: 901.3; 實驗值: 901.4。

【0846】

實例74：(3*S*,3'*S*)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丁酸((3S,3'S)-3,3'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丁酸)

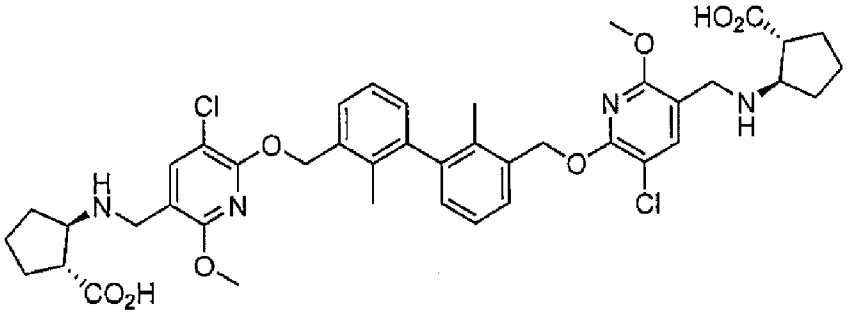


【0847】 在室溫下依序向6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)

雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛)及(*S*)-3-胺基丁酸(15當量)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(每毫莫耳受質40 mL)及乙酸(每毫莫耳受質7 mL)中之攪拌混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(9當量)及氰基硼氫化鈉(9當量)。在15分鐘之後，添加三氟乙酸(0.2 mL)。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化所得混合物，得到(3*S*,3'*S*)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丁酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.82 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.20 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.06 (s, 6H), 3.64 (h, J = 6.6 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 6.3, 4H), 2.08 (s, 6H), 1.42 (d, J = 6.7 Hz, 6H); LRMS: 755.2。

【0848】

實例75：(1*R*,1'*R*,2*R*,2'*R*)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環戊烷-1-甲酸) (或(1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環戊烷-1-甲酸)

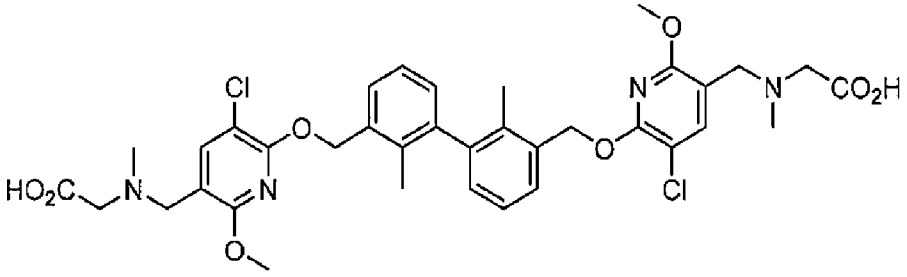


【0849】 在室溫下向6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛)及(1*R*,2*R*)-2-胺基環戊烷-1-甲酸

(15當量)於二甲亞碸(每毫莫耳受質100 mL)及乙酸(每毫莫耳受質20 mL)中之攪拌混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(9當量)。在60分鐘之後，添加三氟乙酸(0.2 mL)。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化所得混合物，得到(1*R*,1'*R*,2*R*,2'*R*)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環戊烷-1-甲酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.82 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.15 (d, J = 1.9 Hz, 4H), 4.06 (s, 6H), 3.91 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.94 (dt, J = 9.4, 7.0 Hz, 2H), 2.32 - 2.13 (m, 4H), 2.08 (s, 6H), 2.02 - 1.67 (m, 8H); LRMS: 807.2。

【0850】

實例76：2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(甲基氮二基))二乙酸(或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(甲基氮二基))二乙酸)

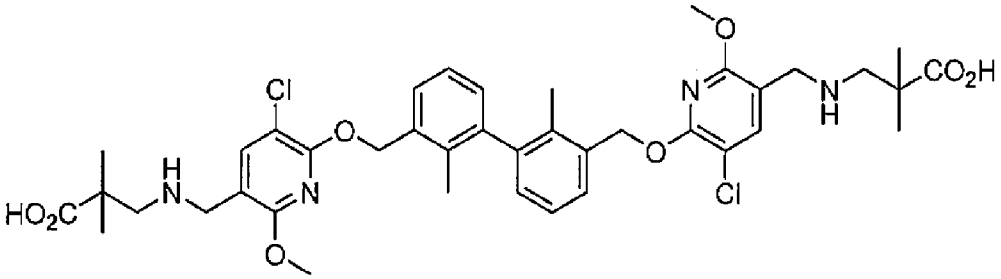


【0851】 以與程序D類似之方式使用肌胺酸代替(1*R*,2*R*)-2-胺基環戊烷-1-甲酸且在60℃之反應溫度下來合成2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(甲基氮二基))二乙酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.86 (s, 2H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (dd, J =

7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.35 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 4.04 (s, 4H), 2.89 (s, 6H), 2.10 (s, 6H); LRMS: 727.3。

【0852】

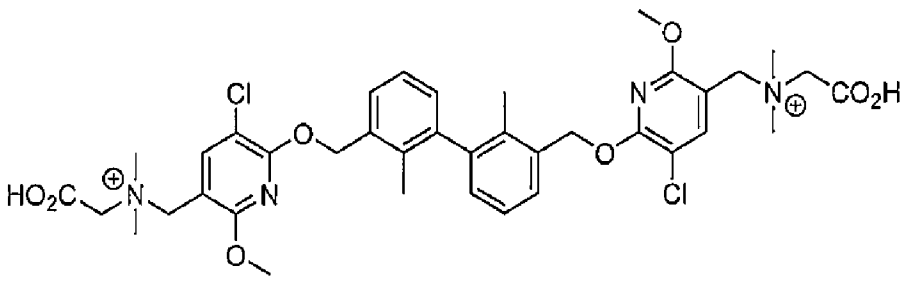
實例77：3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2,2-二甲基丙酸) (或3,3'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2,2-二甲基丙酸))



【0853】以與程序D類似之方式使用3-胺基-2,2-二甲基丙酸代替(1*R*,2*R*)-2-胺基環戊烷-1-甲酸來合成3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2,2-二甲基丙酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.80 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.16 (s, 4H), 4.07 (s, 6H), 3.09 (s, 4H), 2.09 (s, 6H), 1.29 (s, 12H); LRMS: 783.3。

【0854】

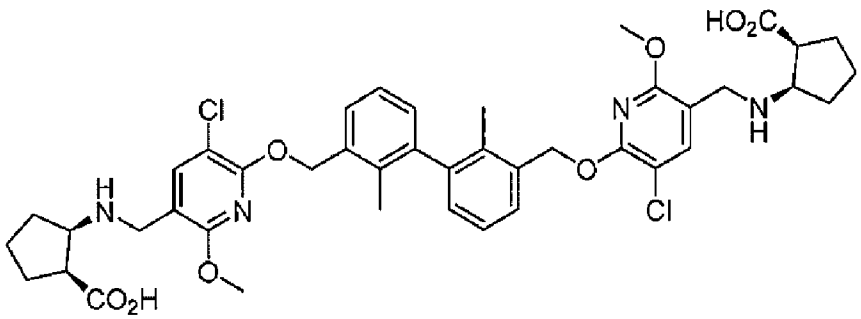
實例78：1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(N-(羧甲基)-N,N-二甲基甲銨) (或1,1'-(6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(N-(羧甲基)-N,N-二甲基甲銨))



【0855】 在室溫下經由注射器向2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(甲基氮二基))二乙酸(17 mg，0.023 mmol) 於二甲亞碸中之攪拌溶液及氫氧化鈉水溶液(2.0 M、0.47 mL)中添加碘甲烷(0.029 mL，0.47 mmol)。在30分鐘之後，添加三氟乙酸(0.1 mL)。藉由逆相製備型HPLC(含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化所得混合物，得到1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(N-(羧甲基)-N,N-二甲基甲銨)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.87 (s, 2H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.62 (s, 4H), 4.67 (s, 4H), 4.11 (s, 4H), 4.04 (s, 6H), 3.24 (s, 12H), 2.10 (s, 6H). LRMS: 378.1 ($[M]^{2+}$)。

【0856】

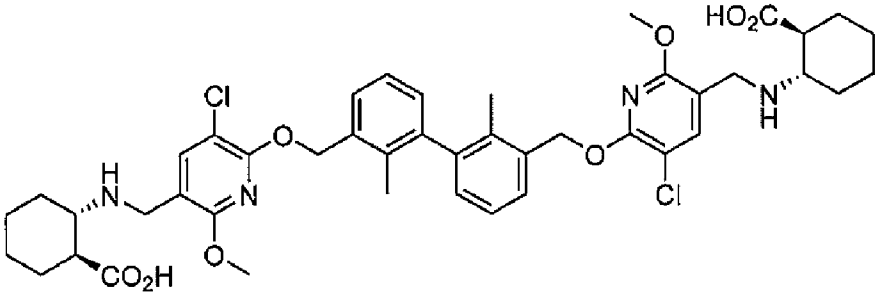
實例79：(1*S*,1'*S*,2*R*,2'*R*)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環戊烷-1-甲酸) (或(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環戊烷-1-甲酸))



【0857】使用通用還原性胺化程序D使用(1*S*,2*R*)-2-胺基環戊烷-1-甲酸代替(1*R*,2*R*)-2-胺基環戊烷-1-甲酸來合成(1*S*,1'*S*,2*R*,2'*R*)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環戊烷-1-甲酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.81 (s, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.23 - 4.19 (m, 4H), 4.06 (s, 6H), 3.66 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.17 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.26 - 1.64 (m, 12H), 2.09 (s, 6H); LRMS: 807.2。

【0858】

實例80：(1S,1'S,2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環己烷-1-甲酸) (或(1S,1'S,2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環己烷-1-甲酸))

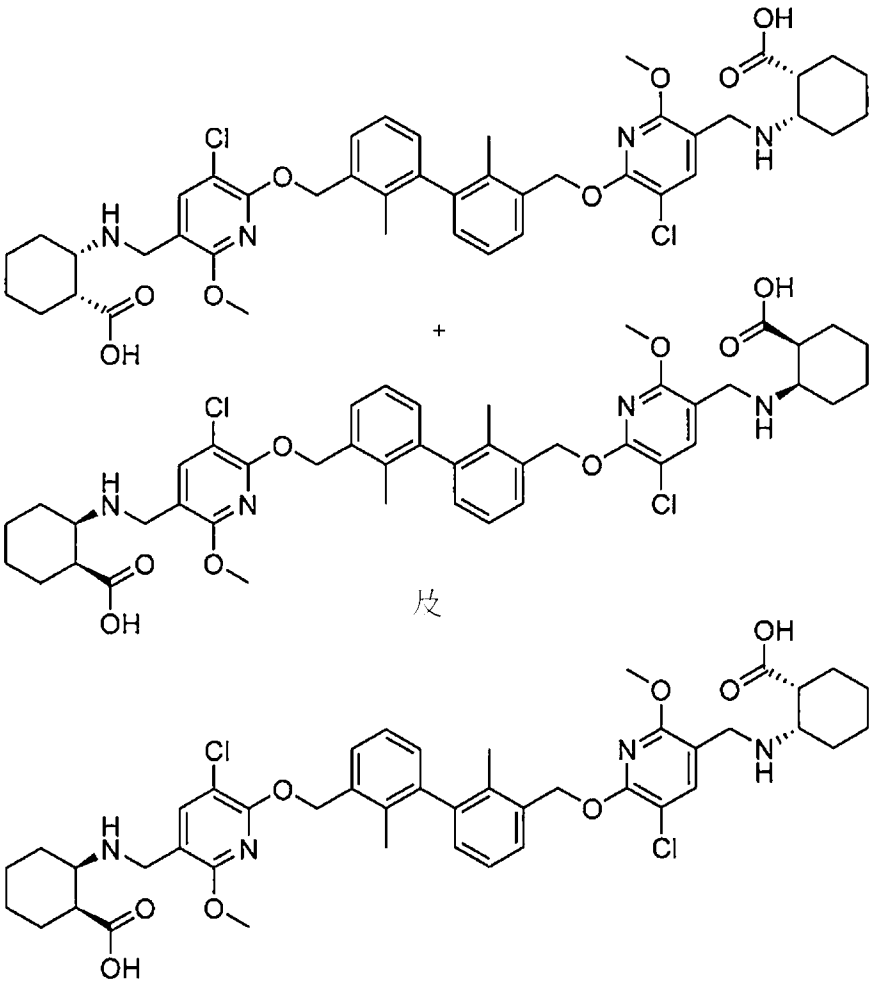


【0859】使用通用還原性胺化程序D使用(1S,2S)-2-胺基環己烷-1-甲酸代替(1*R*,2*R*)-2-胺基環戊烷-1-甲酸來合成(1S,1'S,2S,2'S)-2,2'-

((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環己烷-1-甲酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.81 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.12 - 7.01 (m, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.24 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.07 (s, 6H), 3.38 - 3.28 (m, 2H), 2.54 (td, J = 11.3, 4.0 Hz, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 4H), 2.09 (s, 6H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.58 - 1.30 (m, 8H); LRMS: 835.3。

【0860】

實例81：(±)-(1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環己烷-1-甲酸) (或(1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環己烷-1-甲酸))及(1S,1'R,2R,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環己烷-1-甲酸)

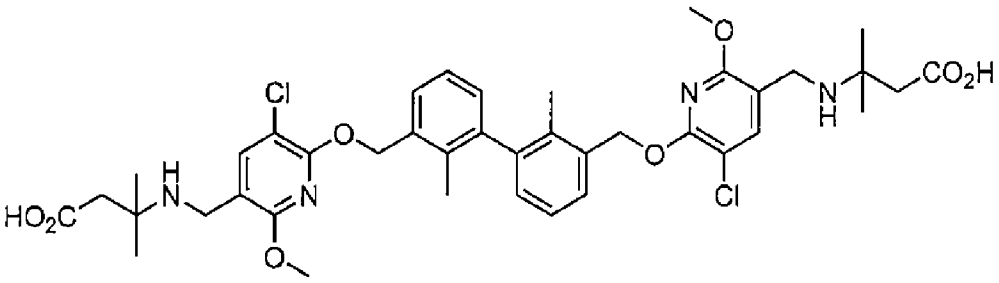


【0861】 使用通用還原性胺化程序D使用(±)-(1R,2S)-2-胺基環己烷-1-甲酸代替(1*R*,2*R*)-2-胺基環戊烷-1-甲酸來合成(±)-(1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環己烷-1-甲酸)及(1S,1'R,2R,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環己烷-1-甲酸)之立體異構混合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.79 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14 - 7.00 (m, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.21 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.05 (s, 6H), 3.38 - 3.28 (m, 2H), 3.18 (q, J = 4.4 Hz, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.09 (s, 6H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 4H), 1.70 -

1.57 (m, 4H), 1.55 - 1.20 (m, 4H); LRMS: 835.3。

【0862】

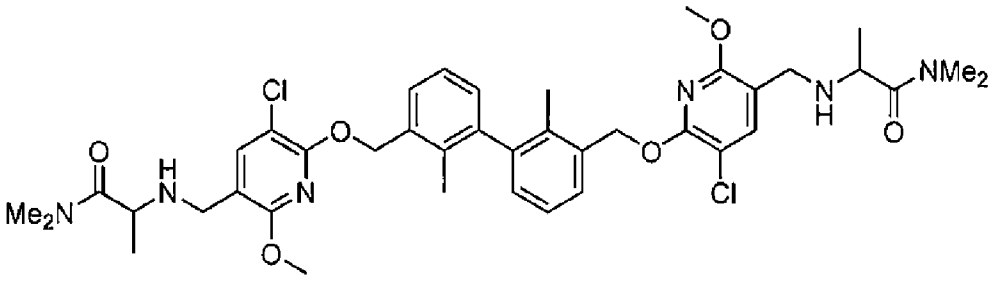
實例82：3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-甲基丁酸) (或3,3'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-甲基丁酸))



【0863】使用通用還原性胺化程序D使用3-胺基-3-甲基丁酸代替(1*R*,2*R*)-2-胺基環戊烷-1-甲酸來合成3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-甲基丁酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.81 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.14 (s, 4H), 4.06 (s, 6H), 2.82 (s, 4H), 2.09 (s, 6H), 1.50 (s, 12H); LRMS: 783.3。

【0864】

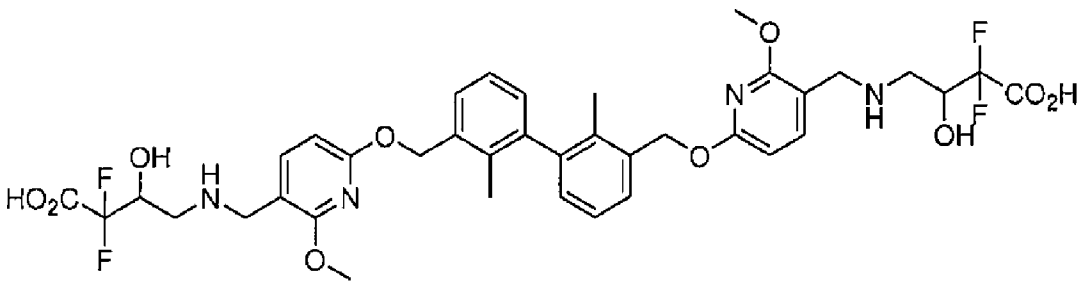
實例83：2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(N,N-二甲基丙醯胺) (或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(N,N-二甲基丙醯胺))



【0865】 使用通用還原性胺化程序D使用(±)-2-胺基-N,N-二甲基丙醯胺鹽酸鹽(15當量)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(17當量)代替(1*R*,2*R*)-2-胺基環戊烷-1-甲酸來合成2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(N,N-二甲基丙醯胺)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.77 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.38 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.05 (s, 6H), 4.03 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 0.7 Hz, 6H), 2.92 (d, J = 1.7 Hz, 6H), 2.09 (s, 6H), 1.46 (d, J = 6.9 Hz, 6H); LRMS: 781.3。

【0866】

實例84：4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2,2-二氟-3-羥基丁酸) (或4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2,2-二氟-3-羥基丁酸))

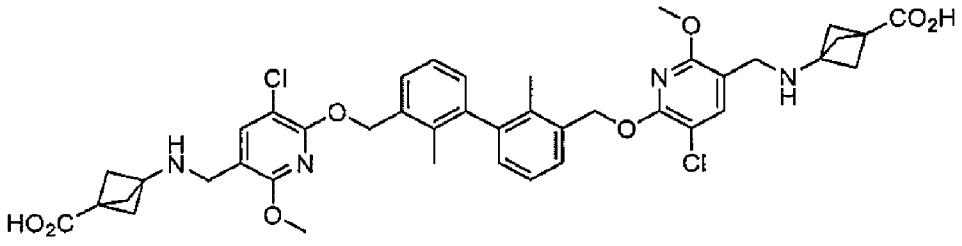


【0867】 使用通用還原性胺化程序C使用 2,2,2-三氟乙酸3-羧基-

3,3-二氟-2-羥基丙-1-銨(5當量)及三乙胺(10當量)代替(*S*)-3-胺基丁酸且使用6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛)代替6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛)來合成4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2,2-二氟-3-羥基丁酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.49 (s, 4H), 4.42 - 4.28 (m, 2H), 4.18 (s, 4H), 4.03 (s, 6H), 3.33 - 3.19 (m, 4H), 2.05 (S, 6H); LRMS: 791.1。

【0868】

實例85：3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸) (或3,3'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸))

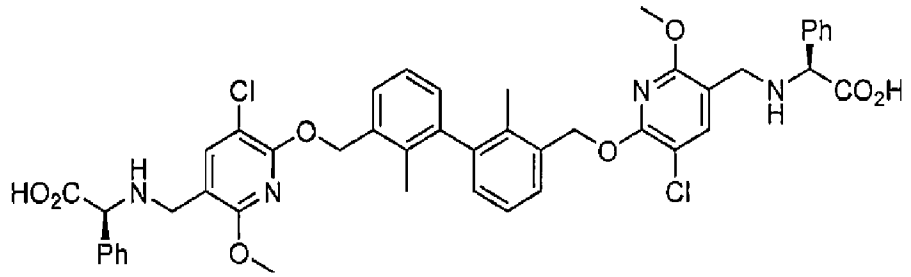


【0869】 在室溫下向3-((第三丁氧基羰基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸(87.9 mg，0.387 mmol)於二氯甲烷(2.0 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(0.8 mL)。在25分鐘之後，在減壓下濃縮所得混合物。依序添加6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-

甲氧基菸鹼醛) (15 mg，0.026 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.135 mL，0.774 mmol)、*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)及乙酸(0.2 mL)，且在室溫下攪拌所得混合物。在5分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(54.7，0.258 mmol)。在7分鐘之後，添加三氟乙酸(0.2 mL)。藉由逆相製備型HPLC(含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化所得混合物，得到3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.82 (s, 2H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.09 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 2.37 (s, 12H), 2.08 (s, 6H); LRMS: 803.1。

【0870】

實例86：(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2-苯基乙酸) (或(2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2-苯基乙酸))

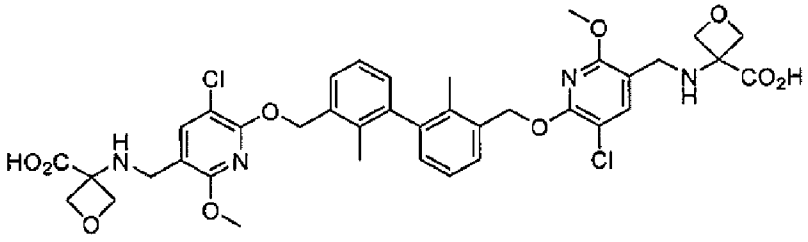


【0871】 在室溫下經由注射器向(*S*)-2-胺基-2-苯基乙酸(18.2 mg，0.120 mmol)及氫氧化鈉水溶液(0.120 mL，0.120 mmol)之攪拌混合物中添加 6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛) (7.0 mg，0.012 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)

中之溶液。在30分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(25.5 mg，0.120 mmol)。在40分鐘之後，將所得混合物加熱至85℃。在180分鐘之後，使反應混合物冷卻至室溫，且添加三氟乙酸(0.2 mL)。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化所得混合物，得到(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2-苯基乙酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.70 (s, 2H), 7.47 (s, 14H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.57 (s, 4H), 4.87 (s, 2H), 4.12 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 6H), 2.08 (s, 6H); LRMS: 851.0。

【0872】

實例87：3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(氧雜環丁烷-3-甲酸) (或3,3'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(氧雜環丁烷-3-甲酸))

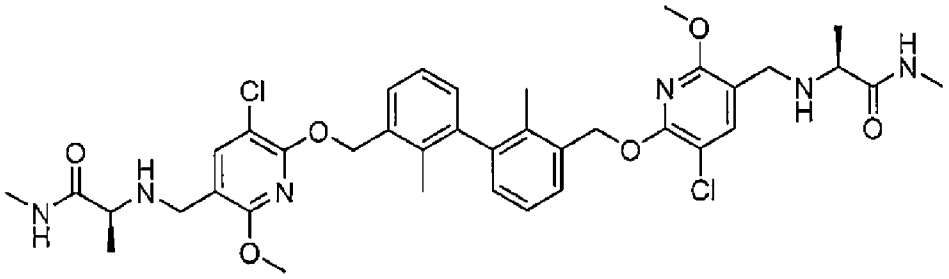


【0873】 使用通用還原性胺化程序C使用3-胺基氧雜環丁烷-3-甲酸(6當量)及三乙胺(10當量)代替(*S*)-3-胺基丁酸來合成3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(氧雜環丁烷-3-甲酸)。^{1}H NMR (400 MHz,

甲醇-d4) δ 7.83 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 5.03 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 4.78 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 4.21 (s, 4H), 4.06 (s, 6H), 2.08 (s, 6H); LRMS: 805.2 ([M+Na]$^+$)。

【0874】

實例88：(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(N-甲基丙醯胺) (或(2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(N-甲基丙醯胺))

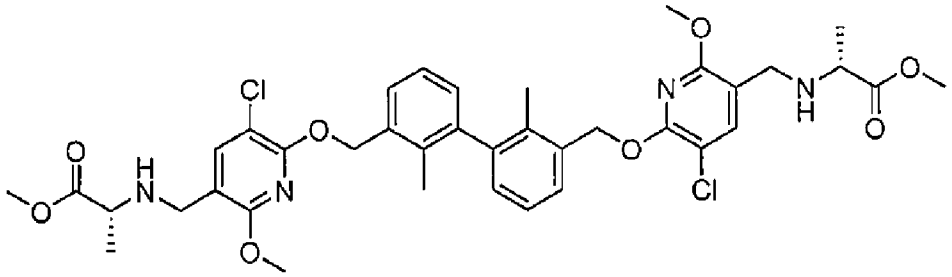


【0875】使用通用還原性胺化程序D使用(S)-2-胺基-*N*-甲基丙醯胺鹽酸鹽(15當量)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(17當量)代替(1*R*,2*R*)-2-胺基環戊烷-1-甲酸來合成(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(N-甲基丙醯胺)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.77 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.08 (d, J = 3.4 Hz, 4H), 4.05 (s, 6H), 3.82 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.09 (s, 6H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 6H); LRMS: 753.3。

【0876】

實例89：二甲基 2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))

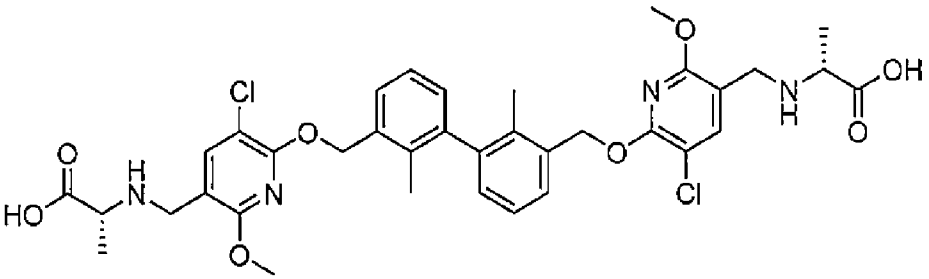
雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))(2R,2'R)-二丙酸酯(或(2R,2'R)-二甲基 2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丙酸酯)



【0877】使用通用還原性胺化程序C使用D-丙胺酸甲酯鹽酸鹽(12.5當量)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(20當量)代替(*S*)-3-胺基丁酸來合成2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))(2R,2'R)-二丙酸二甲酯。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.80 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.18 (s, 4H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.05 (s, 6H), 3.84 (s, 6H), 2.09 (s, 6H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 6H); LRMS: 755.3。

【0878】

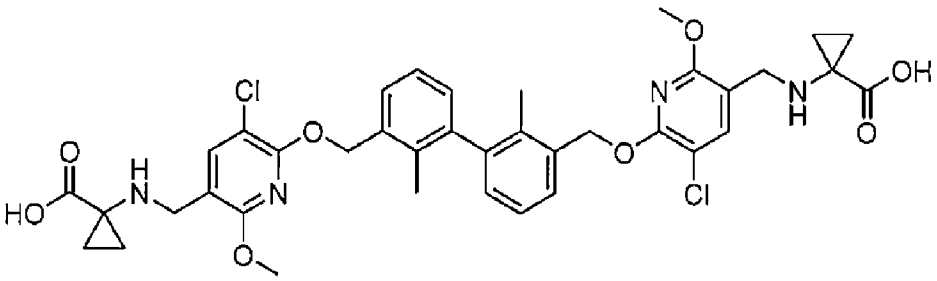
實例90：(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丙酸(或(2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丙酸)



【0879】 在室溫下經由注射器向2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))(2R,2'R)-二丙酸二甲酯(17 mg，0.023 mmol)於二甲亞碸中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉水溶液(1 M、0.55 mL)。在120分鐘之後，添加三氟乙酸(0.2 mL)。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化所得混合物，得到(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丙酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.80 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.15 (s, 4H), 4.04 (s, 6H), 3.88 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 6H); LRMS: 727.1。

【0880】

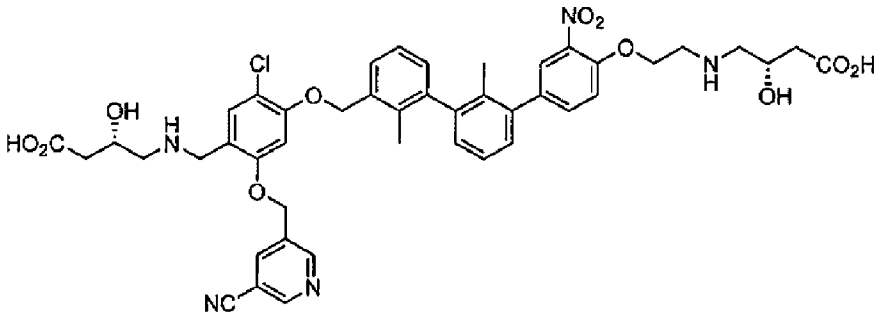
實例91：1,1'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環丙烷-1-甲酸) (或1,1'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環丙烷-1-甲酸))



【0881】 如在實例89中使用1-胺基環丙烷-1-甲酸甲酯(12.5當量)代替D-丙胺酸甲酯鹽酸鹽(12.5當量)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(20當量)來合成1,1'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環丙烷-1-甲酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.80 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.32 (s, 4H), 4.04 (s, 6H), 2.07 (s, 6H), 1.62 - 1.45 (m, 4H), 1.38 - 1.27 (m, 4H); LRMS: 749.3 ($[M-H]^-$)。

【0882】

實例92：(S)-4-((4-((4''-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-3''-硝基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸

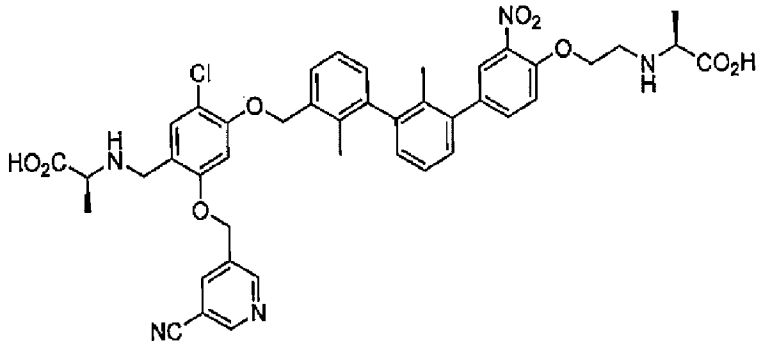


【0883】 使用通用還原性胺化程序D使用5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3''-硝基-4''-(2-側氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈代替6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛)且使用(S)-4-胺基-3-羥基丁酸代替

(1*R*,2*R*)-2-胺基環戊烷-1-甲酸來合成(S)-4-((4-((4''-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-3''-硝基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.55 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 3H), 3.60 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.53 - 3.36 (m, 1H), 3.20 (ddd, J = 12.6, 6.5, 3.4 Hz, 2H), 3.06 - 2.92 (m, 1H), 2.59 (dd, J = 6.2, 2.4 Hz, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.91 (s, 3H); LRMS: 868.3。

【0884】

實例93：(4-((4''-(2-(((S)-1-羧基乙基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-3''-硝基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-L-丙胺酸

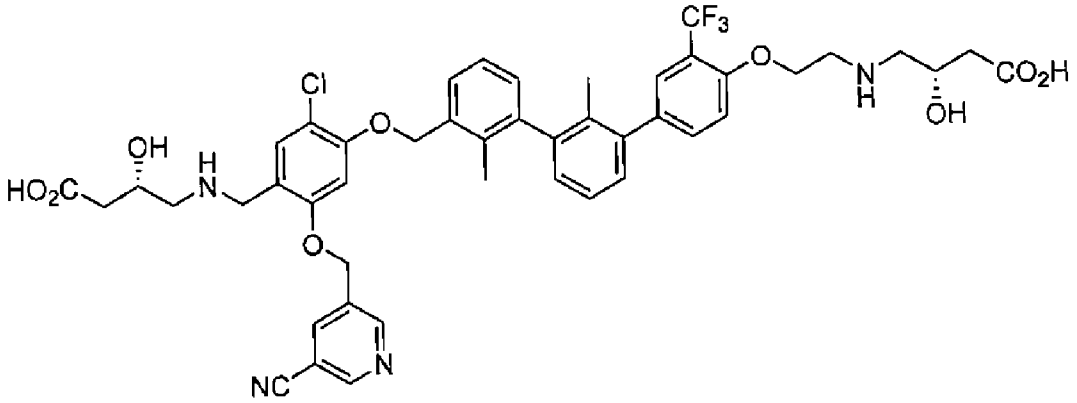


【0885】使用通用還原性胺化程序D使用5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3''-硝基-4''-(2-側氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈代替6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲

基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛)且使用L-丙胺酸代替(1*R*,2*R*)-2-胺基環戊烷-1-甲酸來合成(4-((4''-(2-(((S)-1-羧基乙基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-3''-硝基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-L-丙胺酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.97 (s, 1H), 8.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.54 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 4.36 - 4.15 (m, 3H), 4.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.92 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.65 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LRMS: 808.3。

【0886】

實例94：(S)-4-((4-((4''-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-3''-(三氟甲基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸

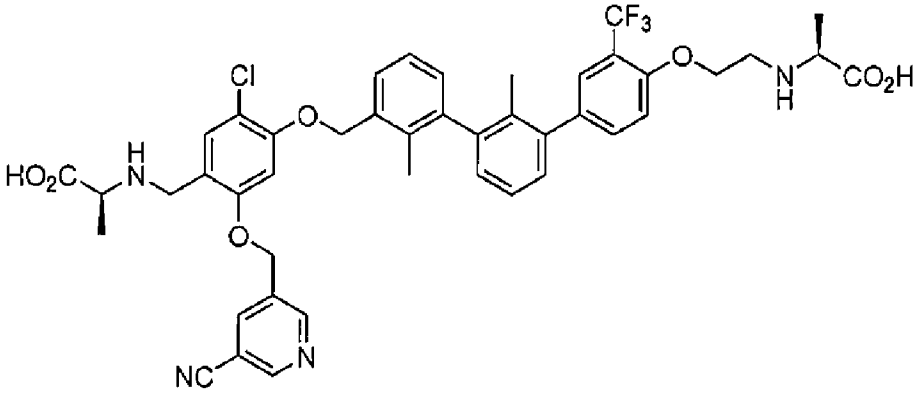


【0887】使用通用還原性胺化程序D使用5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3''-(三氟甲基)-4''-(2-側氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈代替6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)

雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛)且使用(S)-4-胺基-3-羥基丁酸代替(1*R*,2*R*)-2-胺基環戊烷-1-甲酸來合成(S)-4-((4-((4''-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-3''-(三氟甲基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.95 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.61 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 7.41 - 7.06 (m, 6H), 5.37 (s, 2H), 5.33 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.26 -4.17 (m, 3H), 3.60 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 3.05 - 2.89 (m, 1H), 2.56 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 3H); LRMS: 891.2。

【0888】

實例95：(4-((4''-(2-(((S)-1-羧基乙基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-3''-(三氟甲基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-L-丙胺酸

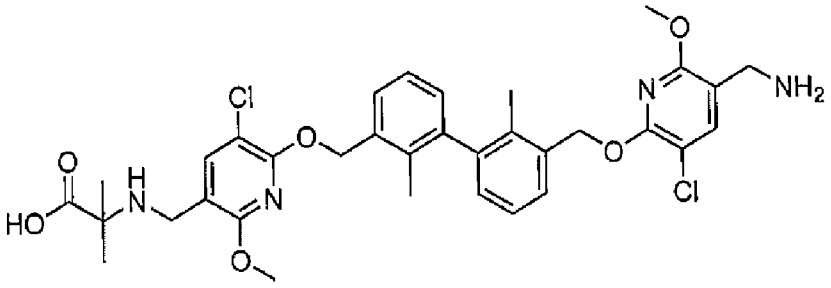


【0889】使用通用還原性胺化程序D使用5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3''-(三氟甲基)-4''-(2-側氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈代替6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)

雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛)且使用L-丙胺酸代替(1*R*,2*R*)-2-胺基環戊烷-1-甲酸來合成(4-((4''-(2-(((S)-1-羧基乙基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-3''-(三氟甲基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-L-丙胺酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.97 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.06 (m, 6H), 5.37 (s, 2H), 5.33 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.38 - 4.16 (m, 3H), 4.01 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.65 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.55 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LRMS: 831.3。

【0890】

實例96：2-(((6-((3'-(((5-(胺基甲基)-3-氯-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2-甲基丙酸

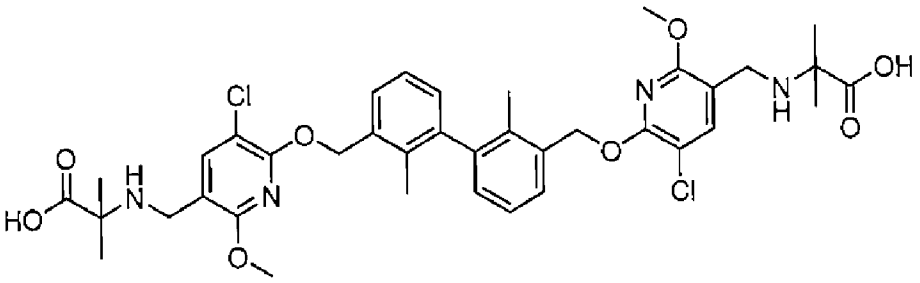


【0891】在室溫下經由注射器向2-胺基-2-甲基丙酸(18.6 mg，0.181 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.052 mL，0.30 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之攪拌混合物中添加三氟甲磺酸三甲基矽烷酯(0.037 mL，0.21 mmol)。在50分鐘之後，添加6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛) (7.0 mg，0.012 mmol)，且歷經30秒將所得混合物加熱至回流，且使其冷卻至室溫。在10

分鐘之後，依序添加乙酸(0.15 mL)、氰基硼氫化鈉(6.81 mg，0.108 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(23.0 mg，0.108 mmol)。在90分鐘之後，添加三氟乙酸(0.2 mL)。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化所得混合物，得到2-(((6-((3'-(((5-(胺基甲基)-3-氯-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-2-甲基丙酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.21 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.65 (s, 6H); LRMS: 755.3。

【0892】

實例97：2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2-甲基丙酸) (或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2-甲基丙酸))

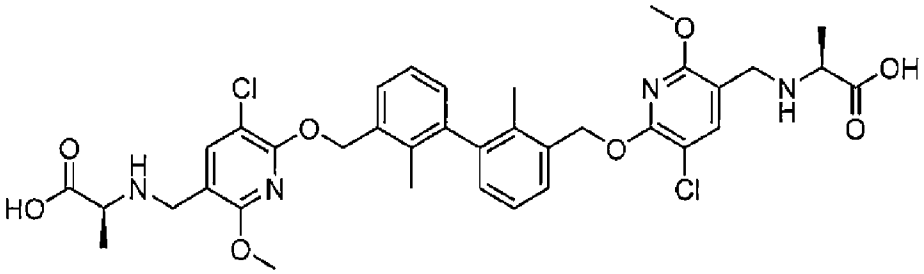


【0893】 如實例89中所描述使用2-胺基-2-甲基丙酸甲酯鹽酸鹽代替D-丙胺酸甲酯鹽酸鹽來合成2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2-甲基丙酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.82 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 2H),

5.60 (s, 4H), 4.10 (s, 4H), 4.04 (s, 6H), 2.08 (s, 6H), 1.60 (s, 12H); LRMS: 755.2。

【0894】

實例98：(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丙酸(或(2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丙酸)

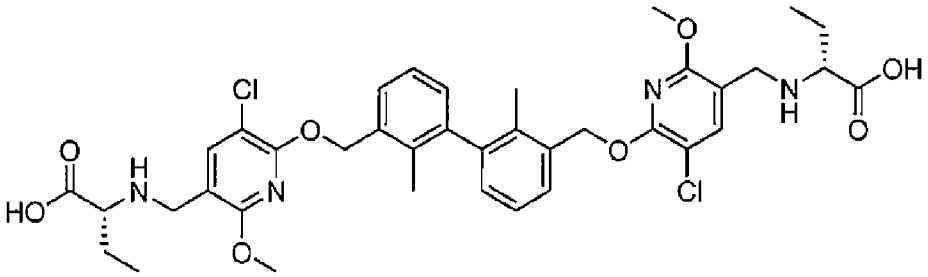


【0895】 如實例89中所示使用L-丙胺酸甲酯鹽酸鹽代替D-丙胺酸甲酯鹽酸鹽來合成(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丙酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.80 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.15 (s, 4H), 4.04 (s, 6H), 3.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 6H); LRMS: 727.0。

【0896】

實例99：(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丁酸(或(2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))

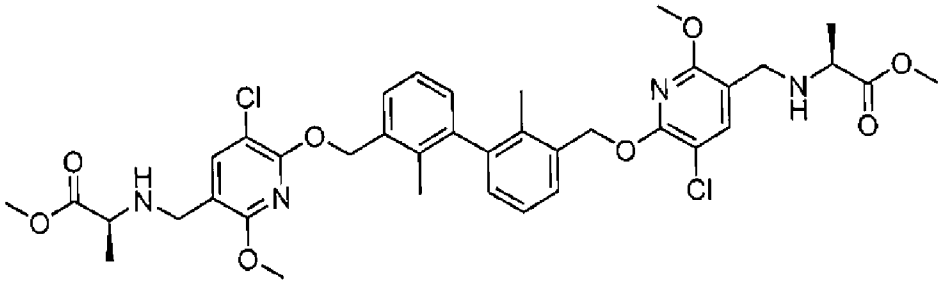
二丁酸)



【0897】使用通用還原性胺化程序D使用(R)-2-胺基丁酸代替(1*R*,2*R*)-2-胺基環戊烷-1-甲酸來合成(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丁酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.79 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.14 (d, J = 1.5 Hz, 4H), 4.04 (s, 6H), 3.72 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 2.06 - 1.83 (m, 4H), 1.03 (t, J = 7.5 Hz, 6H); LRMS: 755.2。

【0898】

實例100：2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))(2S,2'S)-二丙酸二甲酯(或(2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丙酸二甲酯)

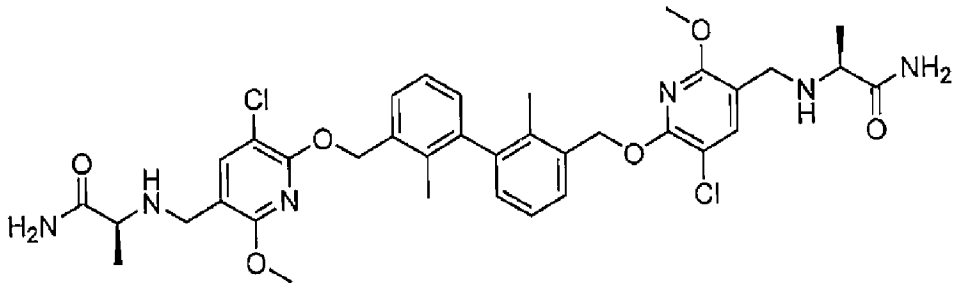


【0899】使用通用還原性胺化程序C使用L-丙胺酸甲酯鹽酸鹽代替

D-丙胺酸甲酯鹽酸鹽來合成2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))(2S,2'S)-二丙酸二甲酯。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.77 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.12 - 3.97 (m, 6H), 4.08 (s, 4H), 4.04 (s, 6H), 3.80 (s, 6H), 2.09 (s, 6H), 1.53 (d, J = 7.1 Hz, 6H); LRMS: 755.2。

【0900】

實例101：(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丙醯胺

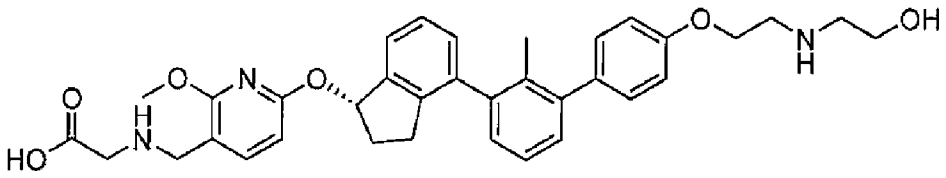


【0901】使用通用還原性胺化程序D使用(S)-2-胺基-丙醯胺鹽酸鹽(15當量)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(17當量)代替(1*R*,2*R*)-2-胺基環戊烷-1-甲酸來合成(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丙醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.76 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.04 (s, 10H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 6H); LRMS: 725.3。

【0902】

實例102：(S)-((6-((4-(4'-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-2-甲基-[1,1'-聯

苯]-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸

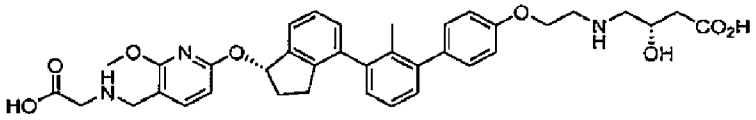


【0903】 在室溫下向(*S*)-((6-((4-(4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸第三丁酯(28 mg，0.041 mmol)於乙腈(1.5 mL)及水(0.1 mL)中之攪拌溶液中添加四氟硼酸鋰(38.4 mg，0.410 mmol)，且將所得混合物加熱至60℃。在65分鐘之後，將反應混合物加熱至79℃。在75分鐘之後，使反應混合物冷卻至室溫。依序添加二甲亞碸(0.5 mL)、乙醇胺(0.025 mL，0.41 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.071 mL，0.41 mmol)及乙酸(0.15 mL) 。在15分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(212 mg，0.41 mmol)。在30分鐘之後，添加三氟乙酸(0.1 mL)。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化所得混合物，得到(*S*)-((6-((4-(4'-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸第三丁酯，將其立即溶解於二甲亞碸(1.5 mL)中。在室溫下攪拌所得混合物，且添加氫氧化鈉水溶液(1 M，0.5 mL)。在30分鐘之後，添加三氟乙酸(0.1 mL)。藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化所得混合物，得到(*S*)-((6-((4-(4'-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.21 (m, 5H), 7.21 - 7.01 (m, 5H), 6.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.91 - 3.79 (m, 2H), 3.87 (s, 2H),

3.53 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.00 - 2.53 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.21 - 2.07 (m, 1H); LRMS: 620.2 ($[M+Na]^+$)。

【0904】

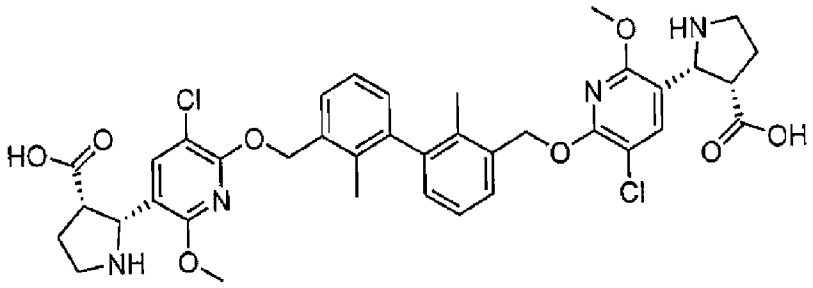
實例103：(S)-4-((2-((3'-((S)-1-((5-(((羧甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸



【0905】 以與實例102類似之方式使用(*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸代替乙醇胺來合成(*S*)-4-((2-((3'-((*S*)-1-((5-(((羧甲基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.36 - 6.96 (m, 9H), 6.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 2H), 3.39 - 3.29 (m, 1H), 3.20 - 3.02 (m, 1H), 3.02 - 2.42 (m, 8H), 2.25 - 2.06 (m, 1H); LRMS: 656.2。

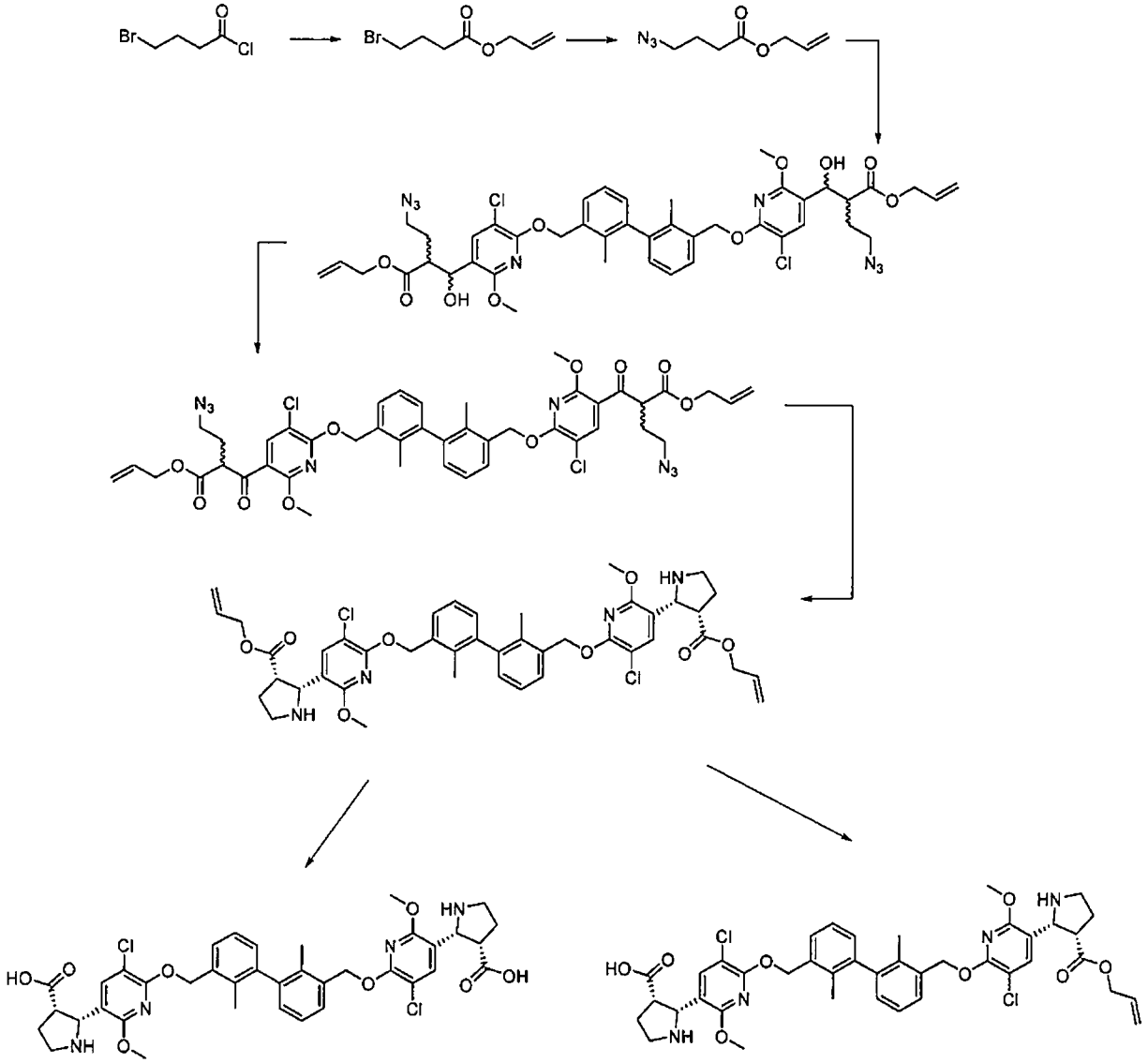
【0906】

實例104：(2R,2'R,3S,3'S)-2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(吡咯啶-3-甲酸)(或(2R,2'R,3S,3'S)-2,2'-(6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(吡咯啶-3-甲酸))



【0907】

實例105：(2R,3S)-2-(6-((3'-(((5-((2R,3S)-3-((烯丙氧基)羰基)吡咯啶-2-基)-3-氯-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯啶-3-甲酸



【0908】步驟1：在0℃下經由注射器向烯丙醇(2.94 mL，43.2

mmol)及2,6-二甲基吡啶(3.02 mL，25.9 mmol)於四氫呋喃(35 mL)中之攪拌混合物中添加4-溴丁醯氯(2.00 mL，17.3 mmol)，且使所得混合物升溫至室溫。在90分鐘之後，添加乙醚(250 mL)，且依序用鹽酸水溶液(2 × 150 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)及水(100 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到4-溴丁酸烯丙酯，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0909】 步驟2：將4-溴丁酸烯丙酯(3.58 g，17.3 mmol)及疊氮化鈉(1.69 g，25.9 mmol)於二甲亞碸(30 mL)中之攪拌混合物加熱至65℃。在20小時之後，使反應混合物冷卻至室溫，且添加乙醚(600 mL)。用水(2 × 500 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(0至5%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到4-疊氮基丁酸烯丙酯。

【0910】 步驟3：在-78℃下歷經2分鐘經由注射器向二異丙胺基鋰(於四氫呋喃/庚烷/乙苯中2.0 M，0.318 mL，0.64 mmol)於四氫呋喃(3.0 mL)中之溶液中逐滴添加4-疊氮基丁酸烯丙酯(0.086 mL，0.516 mmol)。在40分鐘之後，6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛) (100 mg，0.172 mmol)於四氫呋喃(3.0 mL)中之溶液。在40分鐘之後，添加乙酸(0.5 mL)與四氫呋喃(1.0 mL)之混合物，且使所得混合物升溫至室溫。添加乙酸乙酯(60 mL)，且依序用飽和氯化銨水溶液(40 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液與鹽水之1:1混合物(1:1 v:v，30 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(0至50%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到2,2'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-

6,3-二基))雙(羥基亞甲基))雙(4-疊氮基丁酸)二烯丙酯。

【0911】 步驟4：在室溫下向2,2'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(羥基亞甲基))雙(4-疊氮基丁酸)二烯丙酯(158 mg，0.172 mmol)於二氯甲烷(2.0 mL)中之攪拌溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(219 mg，0.516 mmol)。在150分鐘之後，依序添加硫代硫酸鈉水溶液(1 M，1 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)及乙酸乙酯(60 mL)。用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 × 30 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(0至50%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到2,2'-(6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醯基))雙(4-疊氮基丁酸)二烯丙酯。

【0912】 步驟5：在室溫下向2,2'-(6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醯基))雙(4-疊氮基丁酸)二烯丙酯(158 mg，0.172 mmol)於四氫呋喃(2.0 mL)及水(0.015 mL)中之攪拌溶液中添加三苯基膦(99.2 mg，0.378 mmol)，且將所得混合物加熱至65℃。在50分鐘之後，歷經5分鐘使反應混合物冷卻至0℃。依序添加乙腈(6.0 mL)及乙酸(0.4 mL)。在5分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(365 mg，1.72 mmol)，且歷經14小時使所得混合物緩慢升溫至室溫。添加乙酸乙酯(80 mL)，且依序用水與飽和碳酸鈉水溶液之混合物(5:1 v:v，60 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)及鹽水 (50 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(0至100%乙酸乙酯/己烷，隨後0至10%甲醇/二氯甲烷)來純化殘餘物，得到呈其中所有吡咯啶環上鄰位取代基之相對立體化學均為順式之立體異構體混

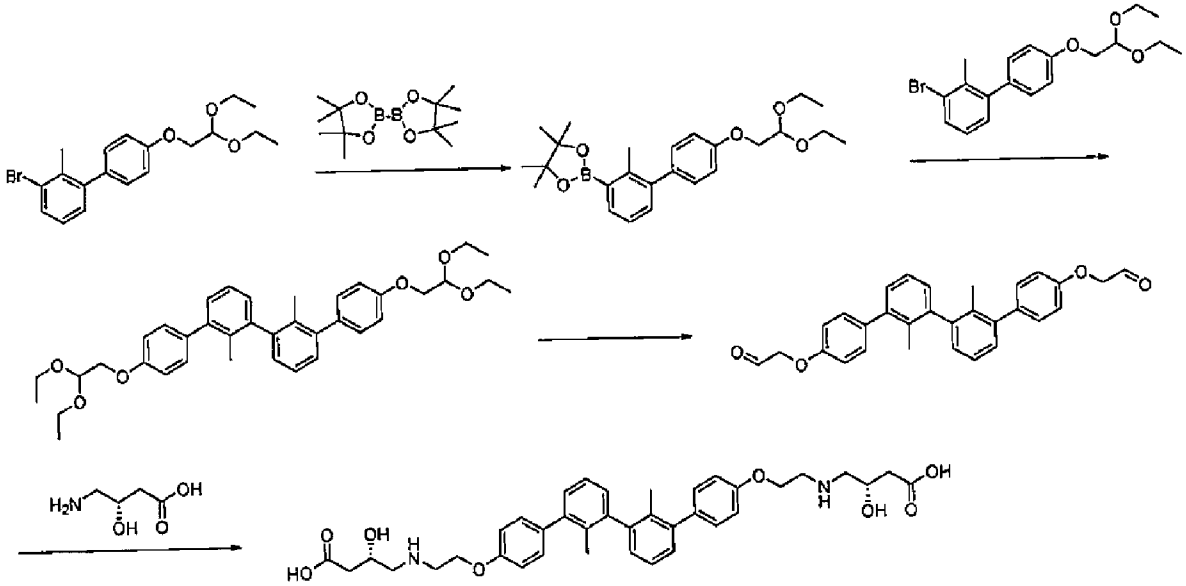
合物形式的2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))(2R,2'R,3S,3'S)-雙(吡咯啶-3-甲酸)二烯丙酯。

【0913】 步驟6：在0℃下向2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))(2R,2'R,3S,3'S)-雙(吡咯啶-3-甲酸)二烯丙酯(其中所有吡咯啶環上鄰位取代基之相對立體化學均為順式的立體異構體混合物，143 mg，0.172 mmol)、三苯基膦(9.0 mg，0.034 mmol)及吡咯啶(0.287 mL，3.44 mmol)於乙腈(5.0 mL)中之攪拌混合物中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (20 mg，0.017 mmol)。在24分鐘之後，使反應混合物升溫至室溫。在136分鐘之後，添加肆(三苯基膦)鈀(0) (60毫克，0.051 mmol)。在45分鐘之後，添加肆(三苯基膦)鈀(0) (60 mg，0.051 mmol)。在12小時之後，在減壓下濃縮反應混合物。依序添加*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)、水(0.2 mL)及三氟乙酸(0.2 mL)，且藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化所得混合物，得到呈其中所有吡咯啶環上鄰位取代基之相對立體化學均為順式之立體異構體混合物形式的(2R,2'R,3S,3'S)-2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(吡咯啶-3-甲酸)(^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.77 (s, H), 7.46 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.57 (s, 4H), 4.93 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (s, 6H), 3.68 (dt, J = 11.6, 7.8 Hz, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.55 - 3.43 (m, 2H), 2.46 (q, J = 7.8 Hz, 4H), 2.08 (s, 6H); LRMS: 751.2)及呈其中所有吡咯啶環上鄰位取代基之相對立體化學均為順式之立體異構體混合物形式的(2R,3S)-2-(6-((3'-

(((5-((2R,3S)-3-((烯丙氧基)羰基)吡咯啶-2-基)-3-氯-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯啶-3-甲酸。(^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.76 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 7.72 - 6.89 (m, 6H), 6.26 - 6.15 (m, 1H), 5.68 - 5.53 (m, 6H), 4.93 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.05 - 3.97 (m, 7H), 3.80 - 3.38 (m, 6H), 2.54 - 2.40 (m, 2H), 2.09 (s, 6H); LRMS: 791.2)。

【0914】

實例106：(3S,3'S)-4,4'-((((2',2''-二甲基-[1,1':3',1'':3'',1'''-聯四苯]-4,4'''-二基)雙(氧基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)



【0915】將3-溴-4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-1,1'-聯苯(50 mg，0.132 mmol)溶解於DMF(1 mL)中，用雙(頻哪醇根基)二硼(54 mg，0.211 mmol)、Pd(dppf)Cl_2-DCM (9.6 mg，0.013 mmol)及乙酸鉀(38.8 mg，0.395 mmol)處理。用氬氣吹掃混合物，且隨後在85℃下加熱1.5小時。在冷卻至室溫之後，用EtOAc及水稀釋混合物。濃縮有機層，且藉由矽膠層析使用己烷/EtOAc作為溶離劑來純化殘餘物，得到2-(4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷。

【0916】將3-溴-4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-1,1'-聯苯(30 mg，0.079 mmol)及2-(4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(33 mg，0.079 mmol)懸浮於1,4-二噁烷及H_2O (1.8 mL，5:1)中，添加碳酸鉀(55 mg，0.395 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(18 mg，0.015 mmol)。用氬氣吹掃混合物，且隨後在85℃下加熱。在1小時之後，使混合物冷卻至室溫。向混合物中添加EtOAc及水。在減壓下濃縮有機層，且藉由矽膠層析使用己烷/EtOAc作為溶離劑來純化殘餘物，得到4,4'''-雙(2,2-二乙氧基乙氧基)-2',2''-二甲基-1,1':3',1'':3'',1'''-聯四苯。

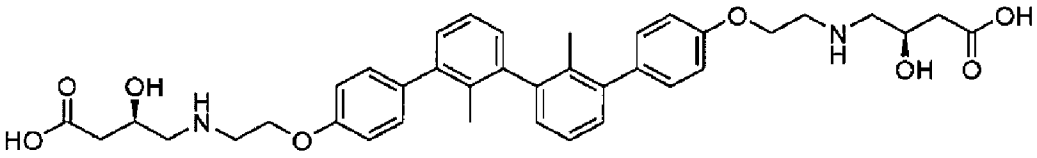
【0917】將4,4'''-雙(2,2-二乙氧基乙氧基)-2',2''-二甲基-1,1':3',1'':3'',1'''-聯四苯(21 mg，0.035 mmol)溶解於1,4-二噁烷(1.8 mL)中。向混合物中逐滴添加37%鹽酸(0.2 mL)。在於室溫下攪拌1小時之後，藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液使反應淬滅。用EtOAc萃取混合物。經硫酸鈉乾燥有機層，且在減壓下蒸發，得到呈粗物質形式之2,2'-((2',2''-二甲基-[1,1':3',1'':3'',1'''-聯四苯]-4,4'''-二基)雙(氧基))二乙醛。

【0918】使用還原性胺化程序G來由2,2'-((2',2''-二甲基-[1,1':3',1'':3'',1'''-聯四苯]-4,4'''-二基)雙(氧基))二乙醛及(S)-4-胺基-3-羥基丁酸合成呈雙三氟乙酸鹽形式之(3S,3'S)-4,4'-((((2',2''-二甲基-[1,1':3',1'':3'',1'''-聯四苯]-4,4'''-二基)雙(氧基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)。MS (*m/z*) 657.402 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.39 - 7.22 (m, 6H), 7.17 (dd, J = 7.3, 1.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 5.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.99 (s, 2H),

2.45 - 2.23 (m, 4H), 1.90 (s, 6H)。

【0919】

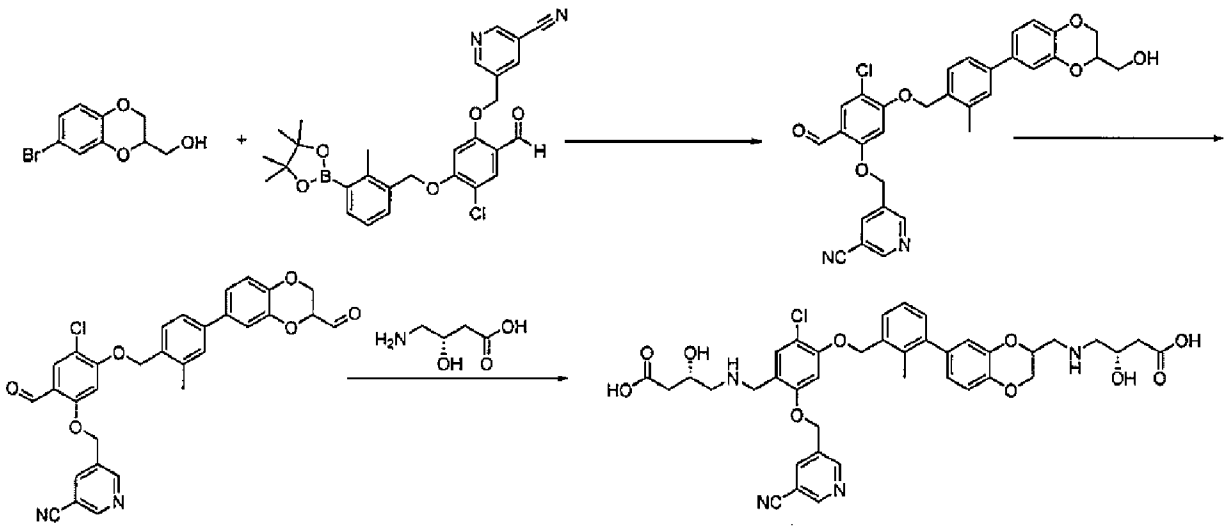
實例107：(3R,3'R)-4,4'-((((2',2''-二甲基-[1,1':3',1'':3'',1'''-聯四苯]-4,4'''-二基)雙(氧基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)



【0920】使用還原性胺化程序G來由2,2'-((2',2''-二甲基-[1,1':3',1'':3'',1'''-聯四苯]-4,4'''-二基)雙(氧基))二乙醛及(R)-4-胺基-3-羥基丁酸合成呈雙三氟乙酸鹽形式之(3R,3'R)-4,4'-((((2',2''-二甲基-[1,1':3',1'':3'',1'''-聯四苯]-4,4'''-二基)雙(氧基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)。MS (*m/z*) 657.329 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38 - 7.23 (m, 6H), 7.17 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 5.60 (s, 2H), 4.29 (s, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.45 - 2.24 (m, 4H), 1.90 (s, 6H)。

【0921】

實例108：(3S)-4-((4-((3-(3-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-甲基苯甲基)氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【0922】將(7-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-2-基)甲醇(使用參考文獻*European Journal of Medicinal Chemistry* 120 (2016) 227e243來合成) (100 mg，0.408 mmol)及2-(4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(275 mg，0.53 mmol)懸浮於1,4-二噁烷及H_2O (4.8 mL，5:1)中，添加碳酸鉀(282 mg，2.04 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(94 mg，0.082 mmol)。用氬氣吹掃混合物，且隨後在85℃下加熱。在1.5小時之後，使混合物冷卻至室溫。向混合物中添加EtOAc及水。濃縮有機層，且藉由矽膠層析使用己烷/EtOAc作為溶離劑來純化殘餘物，得到5-((4-氯-2-甲醯基-5-((4-(3-(羥基甲基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-甲基苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈。

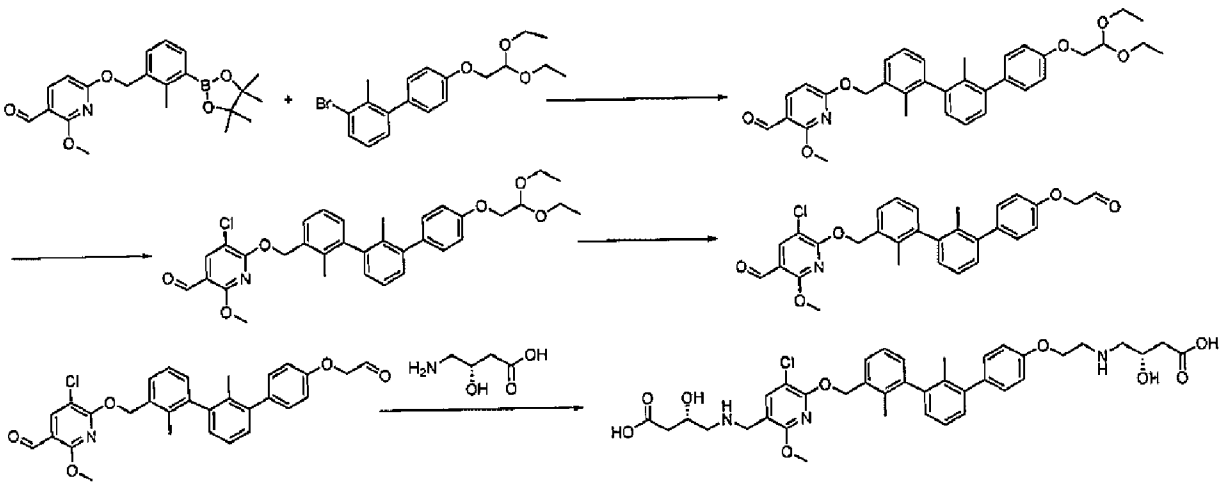
【0923】將5-((4-氯-2-甲醯基-5-((4-(3-(羥基甲基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-甲基苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(140 mg，251 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，添加戴斯-馬丁高碘烷(213 mg，503 mmol)。使混合物在室溫下保持攪拌40分鐘，且隨後經由短矽藻土床過濾。用EtOAc稀釋濾液，用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，後接用硫代硫酸鈉水溶液洗滌。在減壓下蒸發有機層，得到呈粗物質形式之5-((4-氯-

2-甲醯基-5-((4-(3-甲醯基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-甲基苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【0924】使用還原性胺化程序G來由5-((4-氯-2-甲醯基-5-((4-(3-甲醯基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-甲基苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(使用粗物質)及(S)-4-胺基-3-羥基丁酸合成呈雙三氟乙酸鹽形式之(3S)-4-((4-((3-(3-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-甲基苯甲基)氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸。MS (*m/z*) 761.068 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (dd, J = 6.0, 2.1 Hz, 2H), 8.81 (s, 2H), 8.56 (s, 2H), 8.45 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.69 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.68- 4.38 (d, J = 11.4 Hz, 1H),4.13-4.02 (m, 6H), 3.12-2.72 (m, 6H), 2.45 - 2.31 (m, 4H), 2.23 (s, 3H)。

【0925】

實例109：(S)-4-(((6-((4''-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【0926】將3-溴-4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-1,1'-聯苯(70 mg，0.185 mmol)及2-甲氧基-6-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲基)氧基)菸鹼醛(99 mg，0.258 mmol)懸浮於1,4-二噁烷及H_2O (2.4 mL，5:1)中，添加碳酸鉀(138 mg，0.923 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(43 mg，0.037 mmol)。用氬氣吹掃混合物，且隨後在85℃下加熱。在1小時之後，使混合物冷卻至室溫。向混合物中添加EtOAc及水。濃縮有機層，且藉由矽膠層析使用己烷/EtOAc作為溶離劑來純化殘餘物，得到6-((4''-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基菸鹼醛。

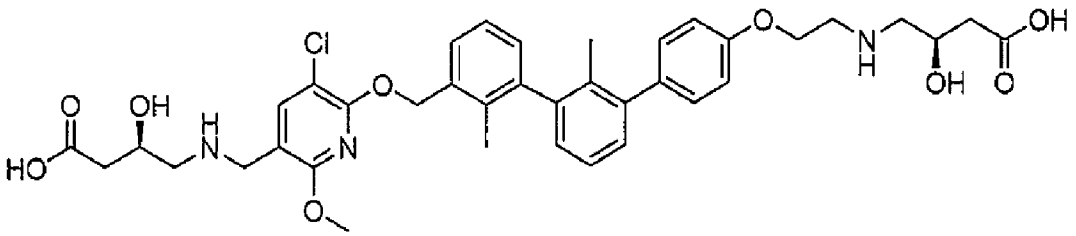
【0927】將6-((4''-(2、2-二乙氧基乙氧基)-2、2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基菸鹼醛(41 mg，0.074 mmol)溶解於DMF/氯仿 (2 mL，1:1)中，一次性添加palau'chlor (29 mg，0.139 mmol)。逐滴添加含4 N HCl之1,4-二噁烷(0.031 mL，0.124 mmol)。在於室溫下攪拌30分鐘之後觀測到完全轉化。隨後用EtOAc稀釋混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。在減壓下蒸發有機層。藉由矽膠層析使用己烷/EtOAc作為溶離劑來純化殘餘物，得到5-氯-6-((4''-(2、2-二乙氧基乙氧基)-2、2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基菸鹼醛。

【0928】將5-氯-6-((4''-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基菸鹼醛(35 mg，0.059 mmol)溶解於1,4-二噁烷(2 mL)中。向混合物中逐滴添加37%鹽酸(0.2 mL)。在於室溫下攪拌2小時之後，藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液使反應淬滅。用EtOAc萃取混合物。經硫酸鈉乾燥有機層，且在減壓下蒸發，得到呈粗物質形式之5-氯-6-((2,2'-二甲基-4''-(2-側氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基菸鹼醛。

【0929】使用還原性胺化程序G來由5-氯-6-((2,2'-二甲基-4''-(2-側氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基菸鹼醛(粗物質)及(S)-4-胺基-3-羥基丁酸合成呈雙三氟乙酸鹽形式之(S)-4-(((6-((4''-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸。MS (*m/z*) 722.115 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.38 - 6.97 (m, 9H), 5.59 (s, 2H), 4.43 - 4.21 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 3.35 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 2H), 3.00 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 16.1, 6.3 Hz, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.87 (s, 3H)。

【0930】

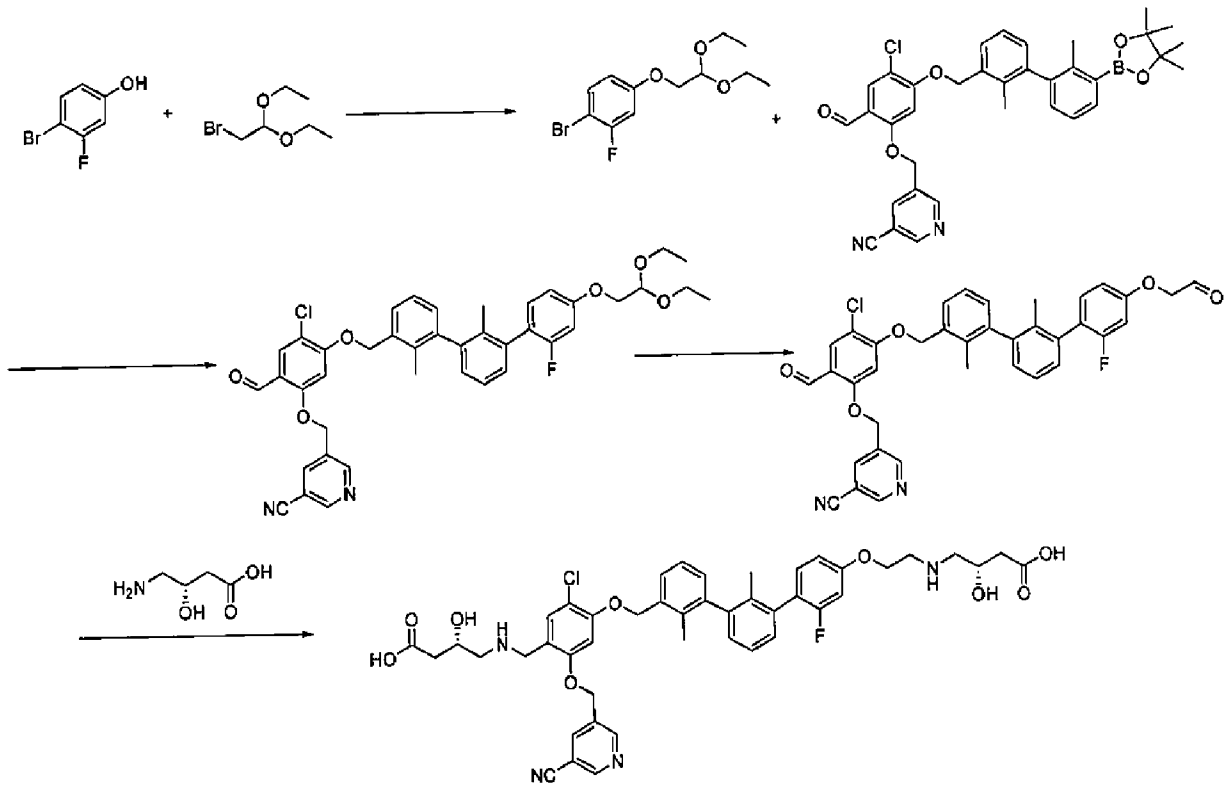
實例110：(R)-4-(((6-((4''-(2-(((R)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【0931】 使用還原性胺化程序G來由5-氯-6-((2,2'-二甲基-4''-(2-側氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基菸鹼醛(粗物質)及(R)-4-胺基-3-羥基丁酸合成呈雙三氟乙酸鹽形式之(R)-4-(((6-((4''-(2-(((R)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸。MS (*m/z*) 722.066 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.36 - 6.96 (m, 9H), 5.59 (s, 2H), 4.44 - 4.22 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.35 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 3.26 - 3.05 (m, 2H), 3.00 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 16.2, 6.3 Hz, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.87 (s, 3H)。

【0932】

實例111：(S)-4-((4-((4''-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙氧基)-2''-氟-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸(或(S)-4-((4-((4''-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙氧基)-2''-氟-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸)



【0933】 將4-溴-3-氟苯酚(200 mg，1.05 mmol)溶解於DMF (2 mL)中，添加2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(495 mg，2.5 mmol)，後接添加碳酸銫(1.70 g，5.25 mmol)。將混合物加熱至85℃。在3小時之後觀測到清潔完全轉化，向混合物中添加EtOAc及水，且在減壓下蒸發有機層。藉由矽膠層析使用己烷/EtOAc作為溶離劑來純化殘餘物，得到1-溴-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-氟苯。

【0934】 將1-溴-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-氟苯(38 mg，0.128 mmol)及5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(25 mg，0.041 mmol)懸浮於1,4-二噁烷及H_2O (1.44 mL，5:1)中，添加碳酸鉀(22.7 mg，0.164 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(9 mg，0.008 mmol)。用氬氣吹掃混合物，且隨後在85℃下加熱。在1小時之後，使混合物冷卻至室溫。向混合物中添加EtOAc及水。濃縮有機層，且藉由矽膠層析使用己烷/EtOAc

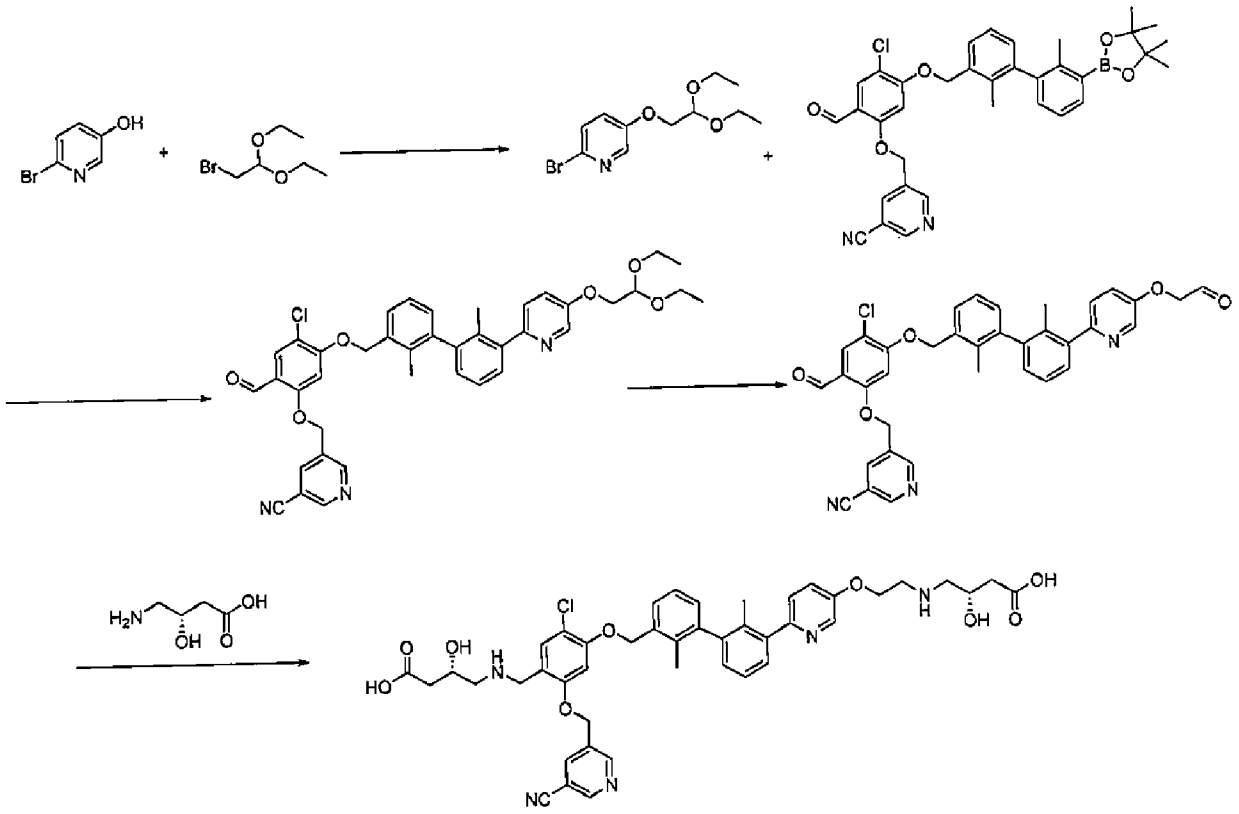
作為溶離劑來純化殘餘物，得到5-((4-氯-5-((4''-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2''-氟-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【0935】 將5-((4-氯-5-((4''-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2''-氟-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(18 mg，0.025 mmol)溶解於1,4-二噁烷(1 mL)中。向混合物中逐滴添加37%鹽酸(0.1 mL)。在於室溫下攪拌18小時之後，藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液使反應淬滅。用EtOAc萃取混合物。經硫酸鈉乾燥有機層，且在減壓下蒸發，得到呈粗物質形式之5-((4-氯-5-((2''-氟-2,2'-二甲基-4''-(2-側氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【0936】 使用還原性胺化程序G來由5-((4-氯-5-((2''-氟-2,2'-二甲基-4''-(2-側氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(粗物質)及(S)-4-胺基-3-羥基丁酸合成呈雙三氟乙酸鹽形式之(S)-4-((4-((4''-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙氧基)-2''-氟-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸。MS (*m/z*) 841.044 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.94 (dd, J = 12.0, 2.1 Hz, 2H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.02 (m, 7H), 6.99 - 6.80 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.36 (t, J = 5.0 Hz, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 3.26 - 3.07 (m, 2H), 2.97 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.56 - 2.46 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.81 (d, J = 1.2 Hz, 3H)。

【0937】

實例112：(S)-4-((4-((3'-(5-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙氧基)吡啶-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【0938】將6-溴吡啶-3-醇(200 mg，1.15 mmol)溶解於DMF (2 mL)中，添加2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(566 mg，2.87 mmol)，且後接添加碳酸銫(1.87 g，5.75 mmol)。將混合物加熱至85℃。在1小時之後觀測到清潔完全轉化。向混合物中添加EtOAc及水，且在減壓下蒸發有機層。藉由矽膠層析使用己烷/EtOAc作為溶離劑來純化殘餘物，得到2-溴-5-(2,2-二乙氧基乙氧基)吡啶。

【0939】將2-溴-5-(2,2-二乙氧基乙氧基)吡啶(43 mg，0.148 mmol)及5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(30 mg，0.049 mmol)懸浮於1,4-二噁烷及H_2O (1.44 mL，5:1)中，添加碳酸鉀(27 mg，

0.197 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(11 mg，0.01 mmol)。用氬氣吹掃混合物，且隨後在85℃下加熱。在1小時之後，使混合物冷卻至室溫。向混合物中添加EtOAc及水。濃縮有機層，且藉由矽膠層析使用己烷/EtOAc作為溶離劑來純化殘餘物，得到5-((4-氯-5-((3'-(5-(2,2-二乙氧基乙氧基)吡啶-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

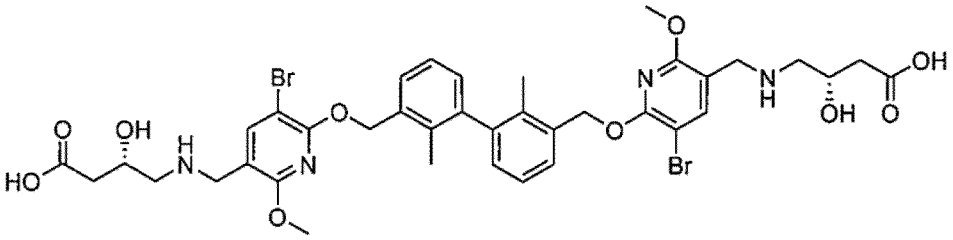
【0940】 將5-((4-氯-5-((3'-(5-(2,2-二乙氧基乙氧基)吡啶-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(15.9 mg，0.023 mmol)溶解於1,4-二噁烷(1 mL)中。向混合物中逐滴添加37%鹽酸(0.1 mL)。在於室溫下攪拌18小時之後，藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液使反應淬滅。用EtOAc萃取混合物。經硫酸鈉乾燥有機層，且在減壓下蒸發，得到呈粗物質形式之5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-(5-(2-側氧基乙氧基)吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【0941】 使用還原性胺化程序G來由5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-(5-(2-側氧基乙氧基)吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(粗物質)及(S)-4-胺基-3-羥基丁酸合成呈雙三氟乙酸鹽形式之(S)-4-((4-((3'-(5-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙氧基)吡啶-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸。MS (*m/z*) 824.129 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.94 (dd, J = 13.2, 2.0 Hz, 2H), 8.48 - 8.26 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.31

(s, 2H), 4.48 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.35 (dp, J = 9.4, 3.2 Hz, 1H), 4.27 - 4.12 (m, 3H), 3.59 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.37 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.08 (m, 2H), 2.97 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (dd, J = 6.3, 1.1 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)。

【0942】

實例113：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))

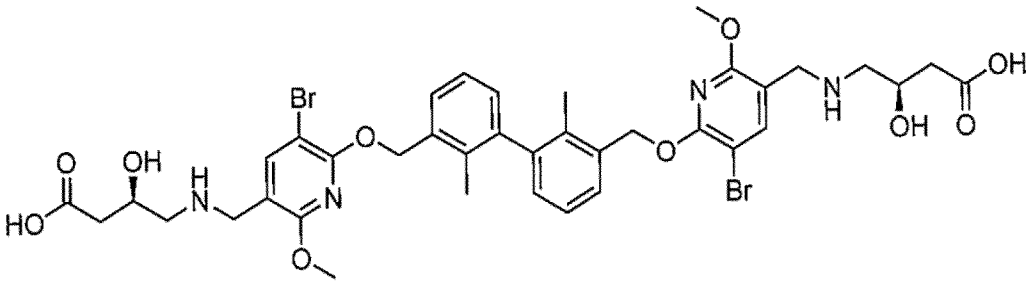


【0943】遵循還原性胺化程序G來由中間物25製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*) δ 7.95 (s, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.38 - 4.23 (m, 2H), 4.16 (s, 4H), 4.07 (s, 6H), 3.21 (dd, *J* = 12.8, 3.1 Hz, 2H), 3.01 (dd, *J* = 12.8, 9.8 Hz, 2H), 2.55 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H), 2.11 (s, 6H)。MS (m/z) 876.890 (M+H)+。

【0944】

實例114：(3R,3'R)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二

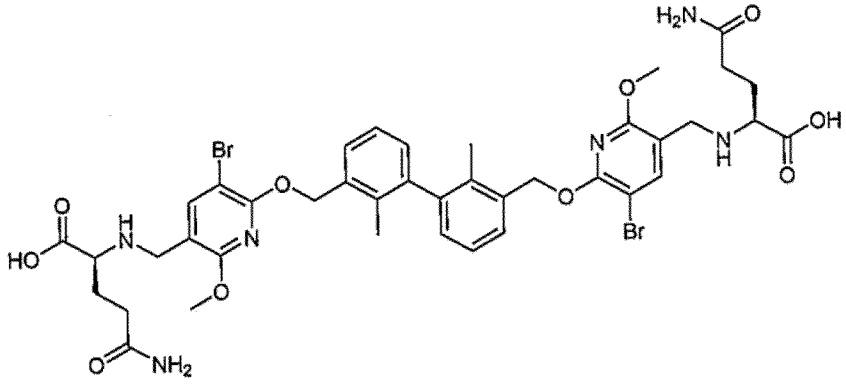
基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【0945】遵循還原性胺化程序G使用(3R)-4-胺基-3-羥基丁酸代替(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸來由中間物25製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.94 (s, 2H), 7.48 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.28 (dtd, *J* = 9.4, 6.3, 3.0 Hz, 2H), 4.15 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 3.20 (dd, *J* = 12.8, 3.1 Hz, 2H), 3.00 (dd, *J* = 12.8, 9.8 Hz, 2H), 2.54 (d *J* = 6.3 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H)。MS (m/z) 876.849 (M+H)+。

【0946】

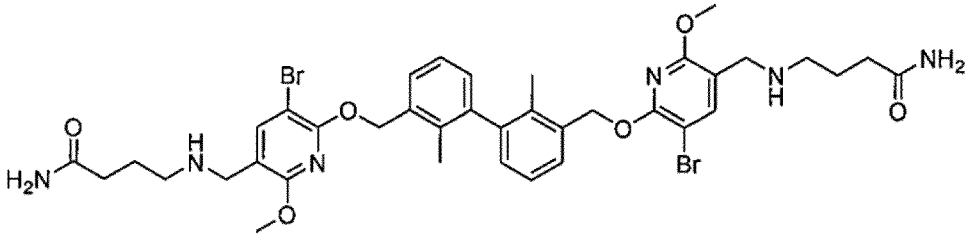
實例115：(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(5-胺基-5-側氧基戊酸) (或(2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(5-胺基-5-側氧基戊酸))



【0947】 遵循還原性胺化程序G使用L-麩醯胺酸代替(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸來中間物25由製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 (s, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.23 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.16 (d, *J* = 1.5 Hz, 4H), 4.05 (s, 6H), 3.93 - 3.87 (m, 2H), 2.63 - 2.50 (m, 4H), 2.31 - 2.04 (m, 10H)。MS (m/z) 930.8887 (M+H)+。

【0948】

實例116：4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丁醯胺(或4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丁醯胺)

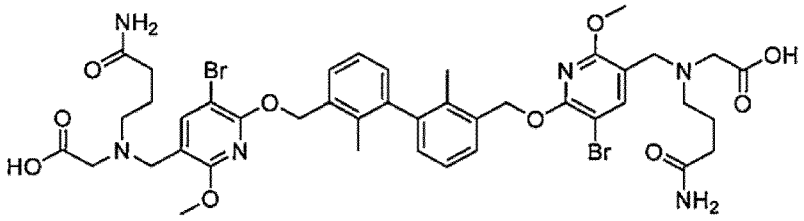


【0949】 遵循還原性胺化程序G使用4-胺基丁酸鹽酸鹽代替(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸來由中間物25製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.93 (s, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.10 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 3.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.41 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H), 2.00 - 1.88 (m, 4H)。MS (m/z) 842.933 (M+H)+。

【0950】

實例117：2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙((4-胺基-4-側氧基丁

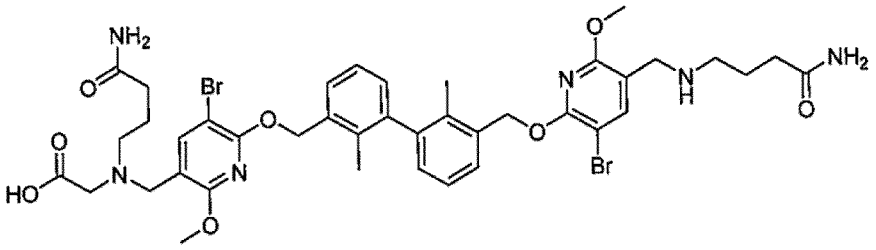
基)氮二基))二乙酸(或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙((4-胺基-4-側氧基丁基)氮二基))二乙酸)



【0951】向含中間物25 (50 mg, 0.075 mmol)之二氯甲烷(1.5 mL)中添加3 mL含有4-胺基丁酸鹽酸鹽(62 mg，0.45 mmol)及氫氧化鉀 (25 mg，0.45 mmol)之乙醇溶液。將反應物在室溫下攪拌1小時，之後添加$Na(OAc)_3BH$ (156 mg，0.75 mmol)及AcOH (45 mg，0.75 mmol)。對混濁反應進行音波處理持續1分鐘，且在室溫下攪拌2小時。添加乙醛酸單水合物(137，1.5 mmol)，且再攪拌反應物0.5小時，之後添加額外$Na(OAc)_3BH$ (156 mg，0.75 mmol)。在1小時之後，添加1 M HCl以使反應淬滅，直至溶液透明為止。在真空中濃縮溶液，用$MeCN/H_2O$/DMF之混合物 (1:1:1)稀釋，且藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化，在凍乾後得到9 mg呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.03 (s, 2H), 7.55 - 7.33 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 - 7.00 (m, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.39 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 3.98 (s, 4H), 2.46 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 2.10 (s, 6H), 2.05 (q, J = 6.6 Hz, 4H)。MS (m/z) 958.931 (M+H)+。

【0952】

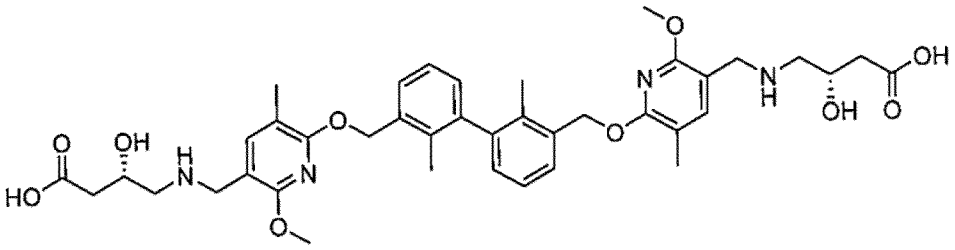
實例118：N-(4-胺基-4-側氧基丁基)-N-((6-((3'-(((5-(((4-胺基-4-側氧基丁基)胺基)甲基)-3-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘胺酸



【0953】 以來自實例117之副產物的形式分離出6 mg標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.03 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 2H), 7.32 - 7.15 (m, 2H), 7.15 - 7.00 (m, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.38 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.05 (d, J = 2.4 Hz, 6H), 3.95 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.50 - 2.34 (m, 4H), 2.16 - 2.06 (m, 6H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 2.01 - 1.86 (m, 2H)。MS (m/z) 900.996 (M+H)+。

【0954】

實例119：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基-5-甲基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)

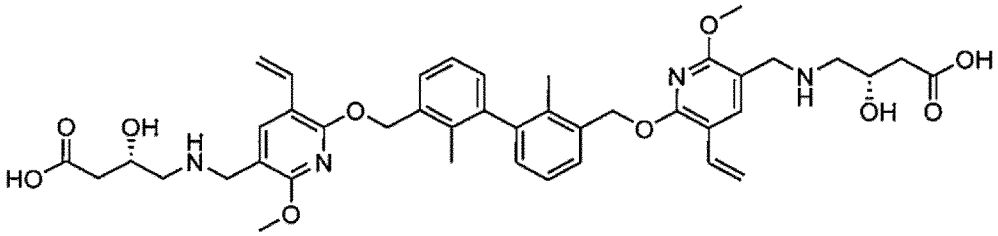


【0955】 在2打蘭小瓶中將中間物25 (25 mg，0.037 mmol)、碳酸鉀(20.6 mg，0.15 mmol)、三甲基硼氧雜環己烷(18.7 mg，0.15 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (6 mg，0.007 mmol)懸浮於二噁烷(1 mL)及水(0.1 mL)中。用氮氣對懸浮液進行鼓泡持續5分鐘，密封，且加熱至90℃持續1小時。用乙酸乙酯稀釋反應物，且用鹽水洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機相，且濃縮，得到粗產物，其遵循還原性胺化程序G直接用於下一步驟中，得到6 mg呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。^{1}H

NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.51 (s, 2H), 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.53 (s, 4H), 4.28 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.14 (s, 4H), 4.01 (s, 6H), 3.18 (dd, J = 12.8, 3.1 Hz, 2H), 2.97 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.16 (s, 6H), 2.08 (s, 6H)。MS (m/z) 747.073 (M+H)+。

【0956】

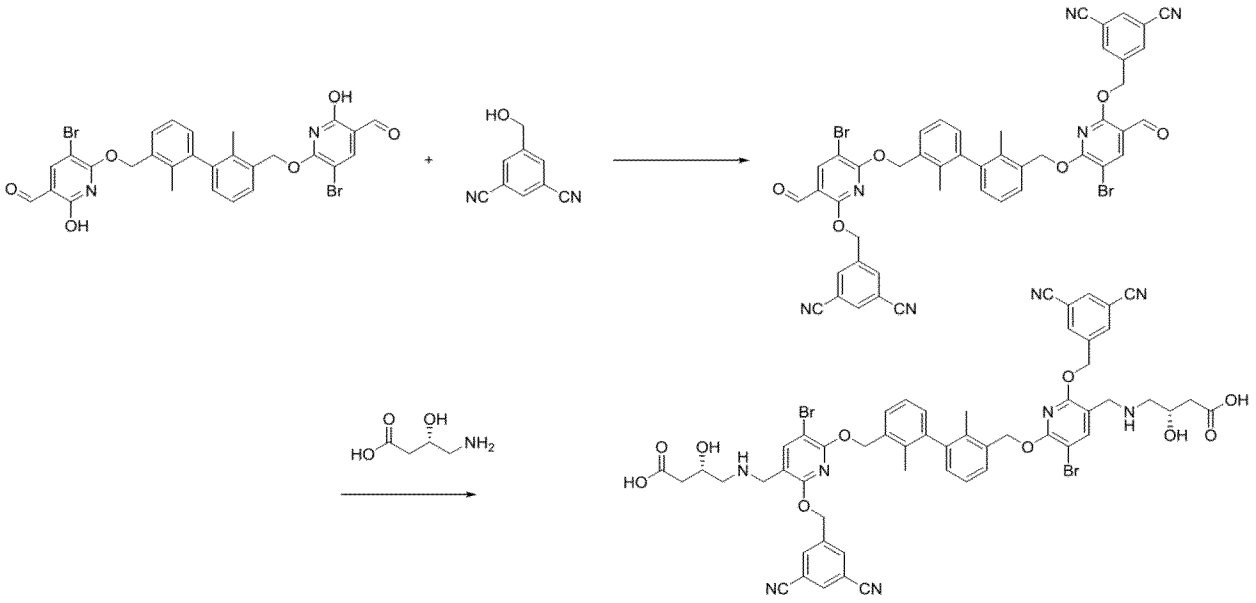
實例120：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基-5-乙烯基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基-5-乙烯基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【0957】類似於實例119使用乙烯基三氟硼酸鉀代替三甲基硼氧雜環己烷，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (s, 2H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.83 (dd, J = 17.8, 11.3 Hz, 2H), 5.76 (dd, J = 17.8, 1.3 Hz, 2H), 5.57 (s, 4H), 5.31 - 5.14 (m, 2H), 4.35 - 4.23 (m, 2H), 4.18 (s, 4H), 4.05 (s, 4H), 3.20 (dd, J = 12.8, 3.1 Hz, 2H), 2.99 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.07 (s, 6H)。MS (m/z) 771.103 (M+H)+。

【0958】

實例121：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((3,5-二氰基苯甲基)氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((3,5-二氰基苯甲基)氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))

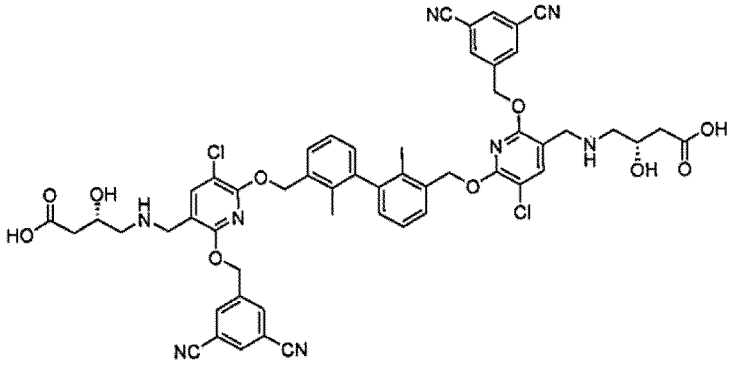


【0959】 向2打蘭小瓶中裝入中間物24 (24 mg，0.037 mmol)、5-(羥甲基)間苯二甲腈(17.7 mg，0.11 mmol)及三苯基膦(29.4 mg，0.11 mmol)。將內容物溶解於四氫呋喃(1 mL)中，且攪拌，同時逐滴添加含偶氮二甲酸二異丙酯(22.7 mg，0.11 mmol)之THF (0.3 mL)。在於室溫下攪拌2小時之後，在真空中濃縮反應物，且粗產物遵循還原性胺化程序G直接用於下一步驟中，得到11 mg呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.19 - 8.15 (m, 4H), 8.16 - 8.12 (m, 2H), 8.04 (s, 2H), 7.38 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 5.58 (t, J = 2.7 Hz, 4H), 5.51 - 5.37 (m, 4H), 4.36 - 4.21 (m, 6H), 3.26 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.04 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.55 (dd, J = 6.2, 0.8 Hz, 4H), 2.02 (s, 6H)。MS (m/z) 1128.910

(M+H)+。

【0960】

實例122：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((3,5-二氰基苯甲基)氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((3,5-二氰基苯甲基)氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)

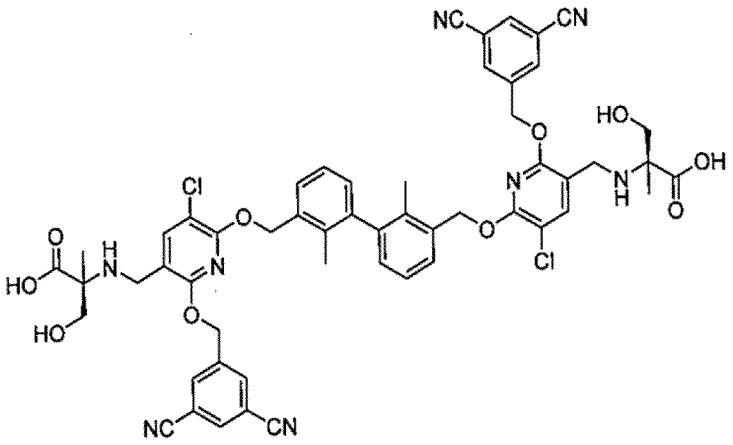


【0961】類似於實例121使用中間物32代替中間物24來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.17 (d, J = 1.5 Hz, 4H), 8.15 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 - 7.02 (m, 2H), 5.58 (s, 4H), 5.51 - 5.41 (m, 4H), 4.33 - 4.19 (m, 6H), 3.26 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.04 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.55 (dd, J = 6.3, 1.0 Hz, 4H), 2.02 (s, 6H)。MS (m/z) 1038.8985 (M+H)+。

【0962】

實例123：(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((3,5-二氰基苯甲基)氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸) (或(2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((3,5-二氰基

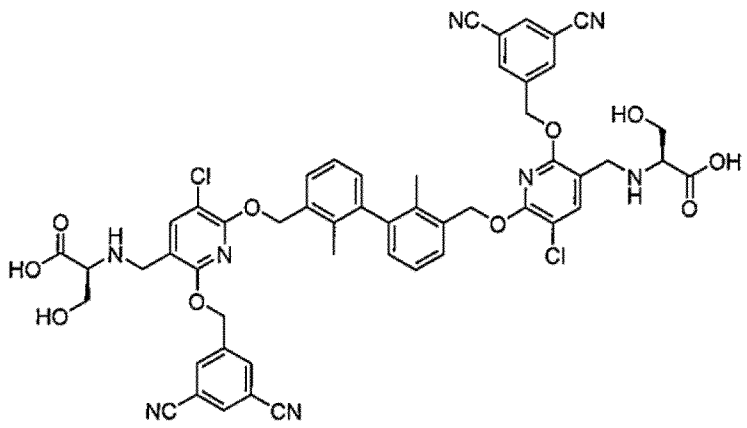
苯甲基)氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸))



【0963】類似於實例121使用中間物32代替中間物24，且遵循還原性胺化程序G使用(S)-2-甲基絲胺酸代替(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.20 (d, *J* = 1.5 Hz, 4H), 8.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.93 (s, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 5.62 - 5.53 (m, 4H), 5.53 - 5.43 (m, 4H), 4.29 (s, 4H), 4.06 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.84 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.58 (s, 6H)。MS (m/z) 1039.058 (M+H)+。

【0964】

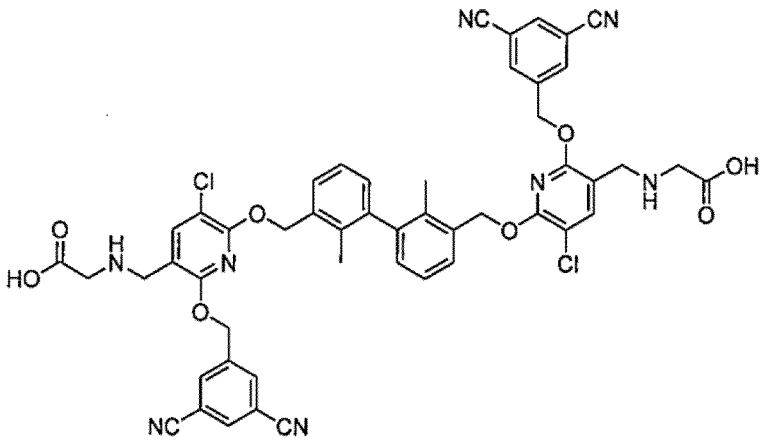
實例124：(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((3,5-二氰基苯甲基)氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丙酸)



【0965】類似於實例121使用中間物32代替中間物24，且遵循還原性胺化程序G使用(*L*)-絲胺酸代替(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.18 (s, 4H), 8.14 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.91 (s, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.65 - 5.51 (m, 4H), 5.47 (d, *J* = 3.1 Hz, 4H), 4.33 (q, *J* = 13.5 Hz, 4H), 4.09 - 3.93 (m, 6H), 2.02 (s, 6H)。MS (m/z) 1010.992 (M+H)+。

【0966】

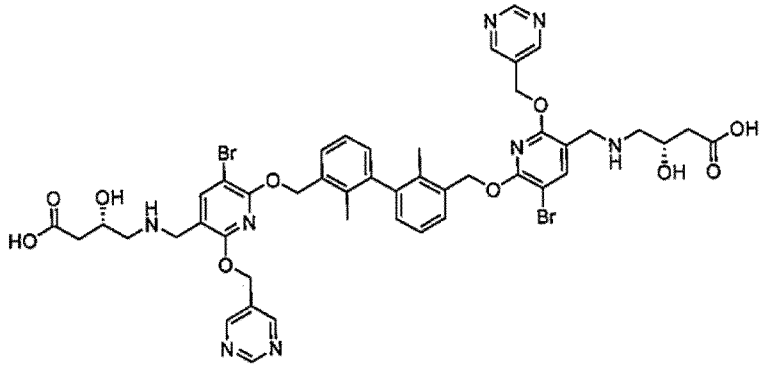
實例125：2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((3,5-二氰基苯甲基)氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二乙酸(或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((3,5-二氰基苯甲基)氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二乙酸)



【0967】 類似於實例121使用中間物32代替中間物24，且遵循還原性胺化程序G使用甘胺酸代替(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.18 (d, J = 1.5 Hz, 4H), 8.14 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 7.89 (s, 2H), 7.45 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 5.65 - 5.53 (m, 4H), 5.53 - 5.42 (m, 4H), 4.28 (s, 4H), 3.92 (s, 4H), 2.02 (s, 6H)。MS (m/z) 950.991 (M+H)+。

【0968】

實例126：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(嘧啶-5-基甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(嘧啶-5-基甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))

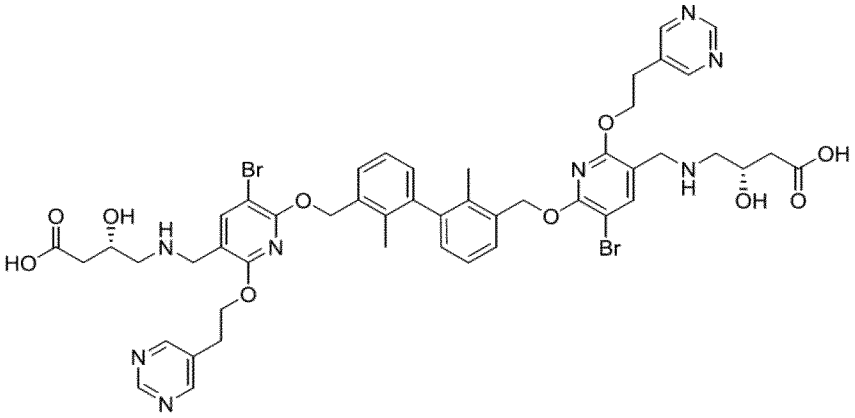


【0969】 類似於實例121使用嘧啶-5-基甲醇代替5-((羥甲基))間苯二

甲腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.13 (s, 2H), 8.94 (s, 4H), 8.03 (s, 2H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.55 (m, 8H), 4.36 - 4.18 (m, 6H), 3.23 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.06 (s, 6H)。MS (m/z) 517.059 (M+2H)2+。

【0970】

實例127：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(2-(嘧啶-5-基)乙氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(2-(嘧啶-5-基)乙氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))

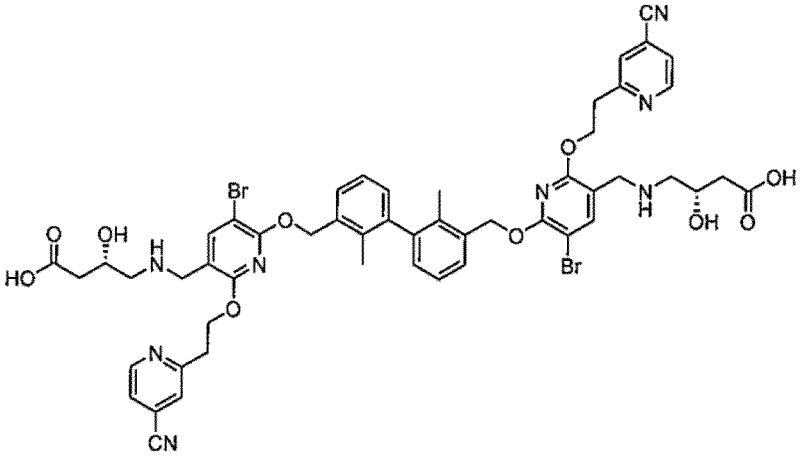


【0971】類似於實例121使用2-(嘧啶-5-基)乙-1-醇代替5-((羥甲基))間苯二甲腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.03 (s, 2H), 8.77 (s, 4H), 7.96 (s, 2H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.54 (s, 4H), 4.71 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 4.24 (dtd, J = 9.4, 6.3, 3.0 Hz, 2H), 4.18 - 4.04 (m, 6H), 3.25 - 3.13 (m, 6H), 2.97 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.55

(d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.06 (s, 6H)。MS (m/z) 1060.991 (M+H)+。

【0972】

實例128：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(2-(4-氰基吡啶-2-基)乙氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(2-(4-氰基吡啶-2-基)乙氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))

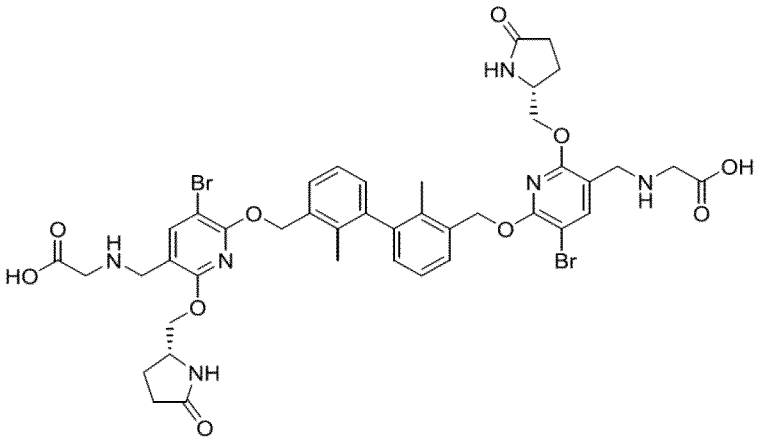


【0973】類似於實例121使用2-(2-羥基乙基)異菸鹼腈代替5-((羥甲基))間苯二甲腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.76 - 8.68 (m, 2H), 7.94 (s, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.59 (dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.57 - 5.50 (m, 4H), 4.26 (dd, *J* = 9.3, 6.6 Hz, 2H), 4.09 (d, *J* = 2.6 Hz, 4H), 3.38 (t, *J* = 6.3 Hz, 5H), 3.20 (dd, *J* = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 2.99 (dd, *J* = 12.7, 9.9 Hz, 2H), 2.54 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H), 2.06 (s, 6H)。MS (m/z) 1108.987 (M+H)+。

【0974】

實例129：2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(((R)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞

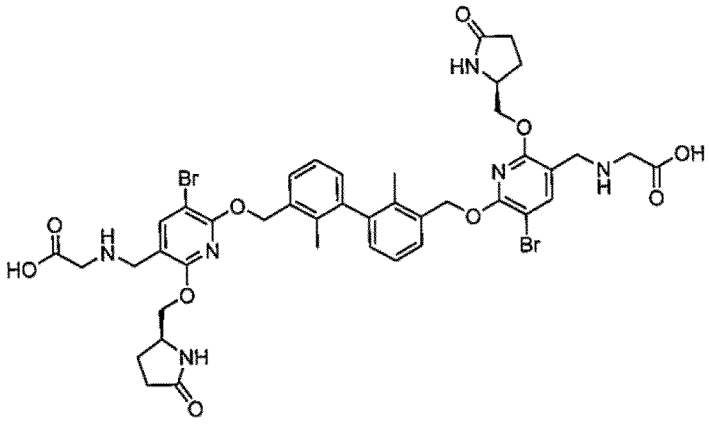
甲基))雙(氮二基))二乙酸



【0975】類似於實例121使用(S)-5-((羥甲基))吡咯啶-2-酮代替5-((羥甲基))間苯二甲腈，且遵循還原性胺化程序G使用甘胺酸代替(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.98 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz,2H), 5.57 (m, 4H), 4.60 - 4.43 (m, 2H), 4.35 - 4.26 (m, 2H), 4.26 - 4.10 (m, 6H), 3.93 (s, 4H), 2.55 - 2.29 (m, 6H), 2.09 (s, 6H), 2.00 - 1.89 (m, 2H)。MS (m/z) 954.980 (M+H)+。

【0976】

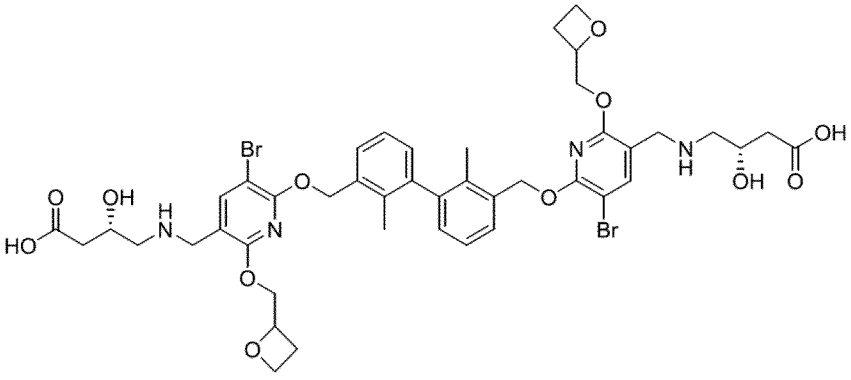
實例130：2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二乙酸



【0977】 類似於實例121使用(R)-5-((羥甲基))吡咯啶-2-酮代替5-((羥甲基))間苯二甲腈，且遵循還原性胺化程序G使用甘胺酸代替(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.98 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.61 - 5.51 (m, 4H), 4.55 - 4.46 (m, 2H), 4.39 - 4.26 (m, 2H), 4.26 - 4.09 (m, 6H), 3.91 (s, 4H), 2.50 - 2.26 (m, 6H), 2.09 (s, 6H), 1.95 (m, 2H)。MS (m/z) 955.025 (M+H)+。

【0978】

實例131：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(氧雜環丁-2-基甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(氧雜環丁-2-基甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))

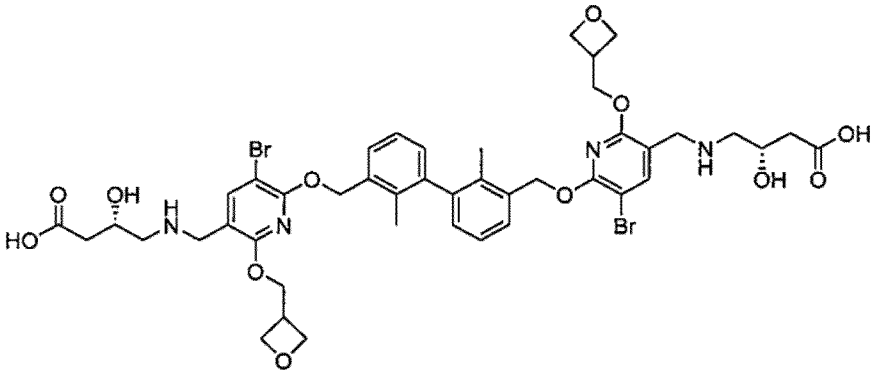


【0979】 類似於實例121使用氧雜環丁-2-基甲醇代替5-((羥甲基))間苯二甲腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.99 (s, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.68 - 5.49 (m, 4H), 5.33 - 5.14 (m, 2H), 4.80 - 4.72 (m, 2H), 4.69 - 4.60 (m, 4H), 4.56 (dt, *J* = 11.9, 3.0 Hz,

2H), 4.33 - 4.23 (m, 2H), 4.23 - 4.12 (m, 4H), 3.23 (dd, *J* = 12.7, 3.0 Hz, 2H), 3.02 (dd, *J* = 12.7, 10.0 Hz, 2H), 2.78 (q, *J* = 8.5, 6.6 Hz, 2H), 2.65 (p, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.54 (d, *J* = 6.2 Hz, 4H), 2.10 (s, 6H)。MS (m/z) 988.919 (M+H)+。

【0980】

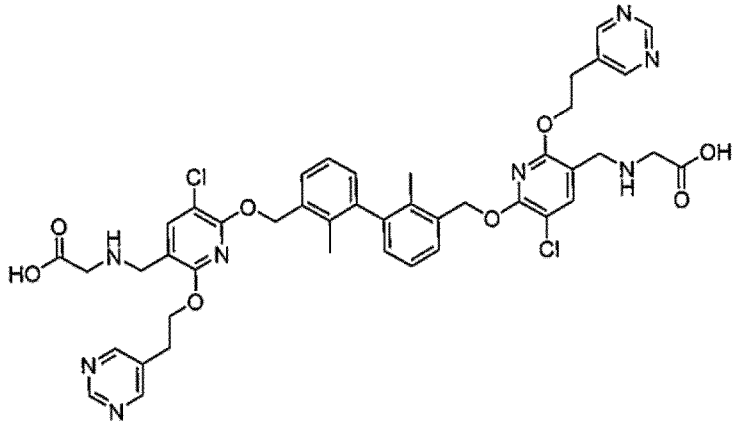
實例132：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(氧雜環丁-3-基甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(氧雜環丁-3-基甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【0981】類似於實例121使用氧雜環丁-3-基甲醇代替5-((羥甲基))間苯二甲腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.98 (s, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.57 (s, 4H), 4.94 - 4.87 (m, 4H), 4.72 - 4.63 (m, 4H), 4.58 (q, *J* = 6.4 Hz, 4H), 4.35 - 4.21 (m, 2H), 4.19 (s, 4H), 3.54 - 3.40 (m, 2H), 3.24 (dd, *J* = 12.6, 3.0 Hz, 2H), 3.02 (dd, *J* = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.54 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H)。MS (m/z) 988.93 (M+H)+。

【0982】

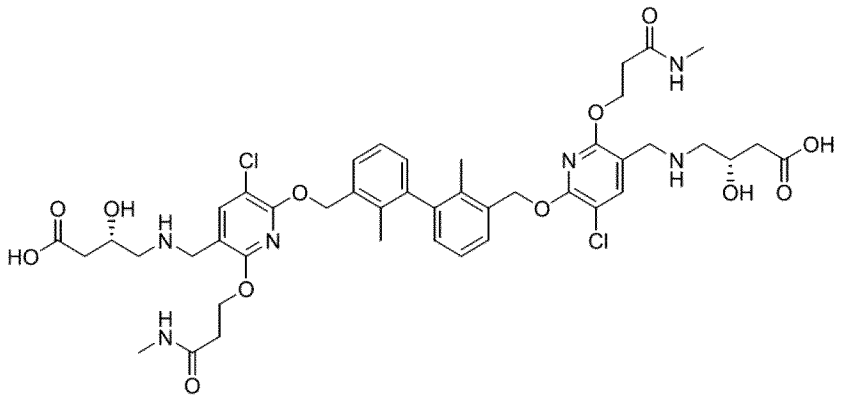
實例133：2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-(2-(嘧啶-5-基)乙氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二乙酸(或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-(2-(嘧啶-5-基)乙氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二乙酸)



【0983】類似於實例121使用中間物32代替中間物24，2-(嘧啶-5-基)乙-1-醇代替5-((羥甲基))間苯二甲腈，且遵循還原性胺化程序G使用甘胺酸代替(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.02 (s, 2H), 8.77 (s, 4H), 7.82 (s, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.55 (s, 4H), 4.70 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 4.14 (s, 4H), 3.84 (s, 4H), 3.20 (t, *J* = 6.3 Hz, 4H), 2.05 (s, 6H)。MS (m/z) 883.010 (M+H)+。

【0984】

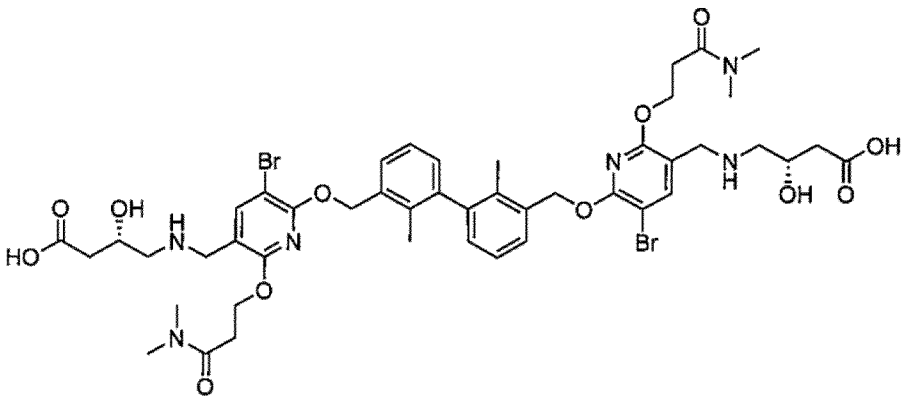
實例134：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-(3-(甲胺基)-3-側氧基丙氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-(3-(甲胺基)-3-側氧基丙氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【0985】 類似於實例121使用中間物32代替中間物24，使用3-羥基-N-甲基丙醯胺代替5-((羥甲基))間苯二甲腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81 (s, 2H), 7.46 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.57 (d, J = 1.7 Hz, 4H), 4.67 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 4.36 (dtd, J = 9.4, 6.3, 2.9 Hz, 2H), 4.14 (s, 4H), 3.20 (dd, J = 12.8, 3.0 Hz, 2H), 3.00 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.69 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 2.55 (dd, J = 6.3, 2.2 Hz, 4H), 2.08 (s, 6H)。MS (m/z) 929.116 (M+H)+。

【0986】

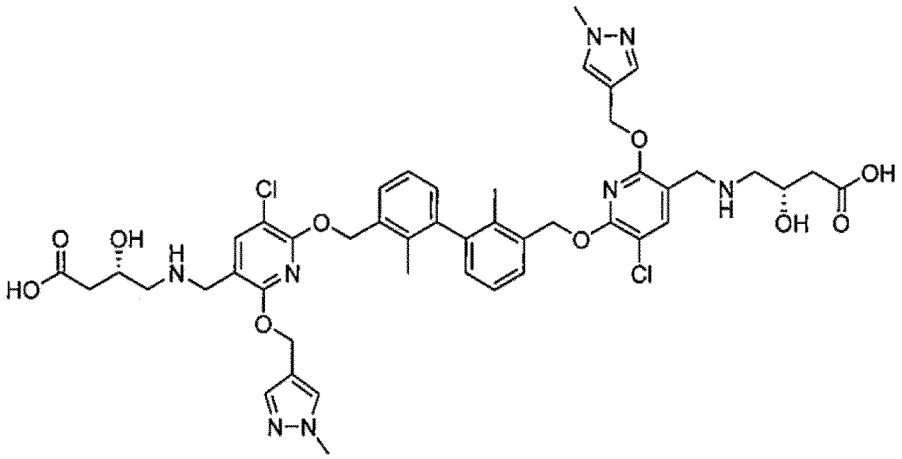
實例135：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(3-(二甲胺基)-3-側氧基丙氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(3-(二甲胺基)-3-側氧基丙氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【0987】類似於實例121使用3-羥基-N,N-二甲基丙醯胺代替5-((羥甲基))間苯二甲腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.94 (s, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.62 - 5.50 (m, 4H), 4.72 - 4.62 (m, 4H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 4.13 (s, 4H), 3.19 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 2H), 3.08 (s, 6H), 3.03 - 2.98 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.92 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 2.54 (dd, J = 6.3, 1.8 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H)。MS (m/z) 524.252 (M+2H)2+。

【0988】

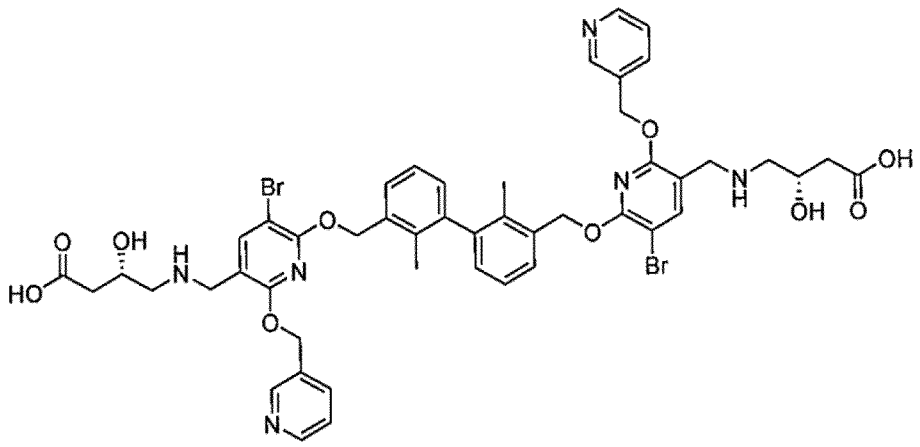
實例136：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【0989】 類似於實例121使用中間物32代替中間物24，使用(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲醇代替5-((羥甲基))間苯二甲腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.83 (s, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.72 - 5.53 (m, 4H), 5.50 - 5.31 (m, 4H), 4.20 (dp, J = 9.6, 3.2 Hz, 2H), 4.12 (s, 4H), 3.83 (s, 6H), 3.13 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.47 (dd, J = 6.3, 2.6 Hz, 4H), 2.07 (s, 6H)。MS (m/z) 947.046 (M+H)+。

【0990】

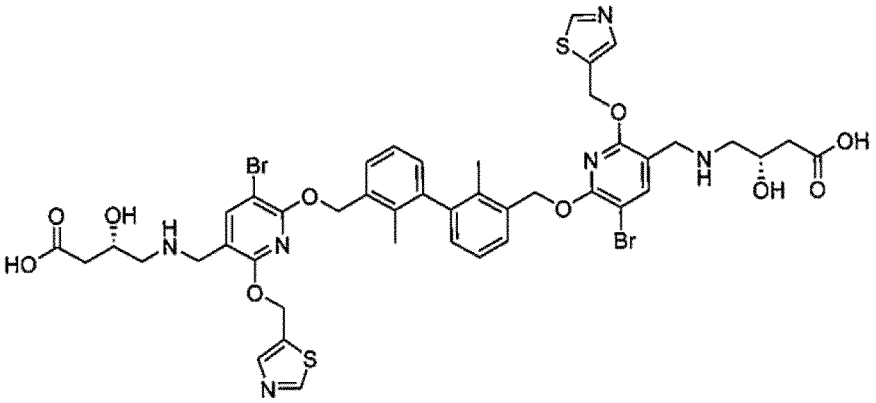
實例137：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(吡啶-3-基甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(吡啶-3-基甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【0991】 類似於實例121使用吡啶-3-基甲醇代替5-((羥甲基))間苯二甲腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.74 (s, 2H), 8.60 - 8.50 (m, 2H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.02 (s, 2H), 7.54 (dd, J = 8.0, 5.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 5.50 (s, 4H), 4.33 - 4.13 (m, 6H), 3.22 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.52 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.05 (s, 6H)。MS (m/z) 1030.966 (M+H)+。

【0992】

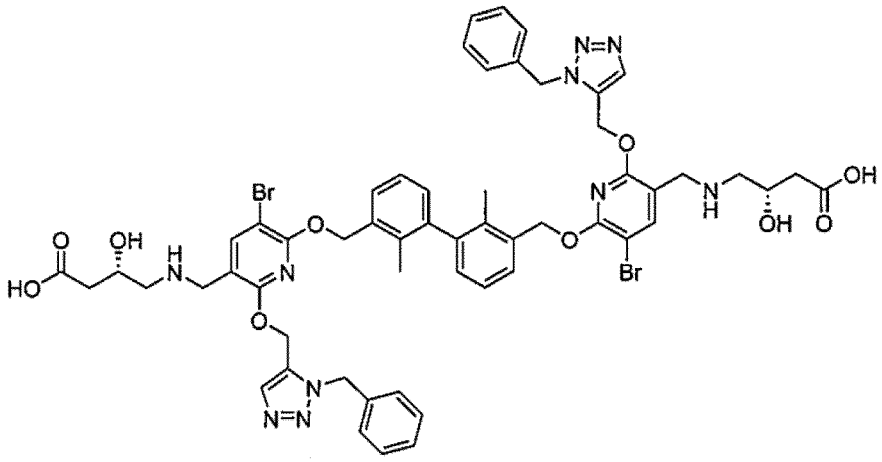
實例138：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(噻唑-5-基甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(噻唑-5-基甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【0993】 類似於實例121使用噻唑-5-基甲醇代替5-((羥甲基))間苯二甲腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.00 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 8.07 - 7.91 (m, 4H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 5.96 - 5.72 (m, 4H), 5.62 (s, 4H), 4.35 - 3.88 (m, 6H), 3.17 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 2.96 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.49 (dd, J = 6.3, 1.7 Hz, 4H), 2.08 (s, 6H)。MS (m/z) 1042.936 (M+H)+。

【0994】

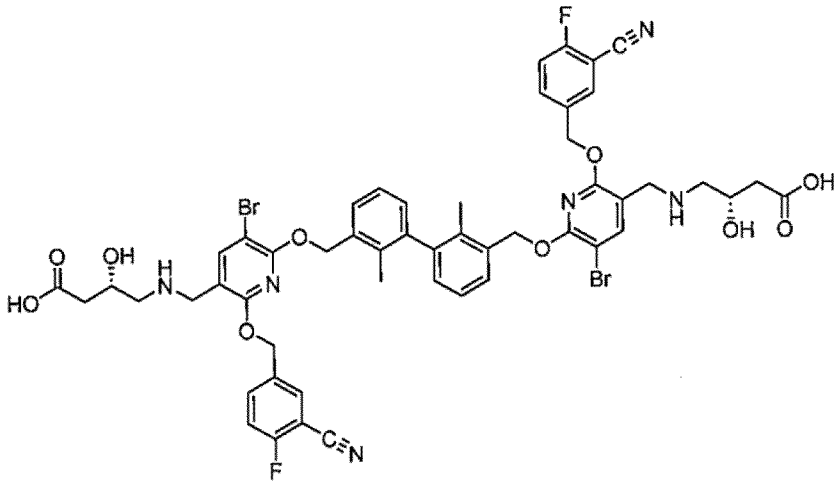
實例139：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-((1-苯甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-5-溴吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-((1-苯甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-5-溴吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【0995】 類似於實例121使用(1-苯甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇代替5-((羥甲基))間苯二甲腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.98 (d, J = 0.9 Hz, 4H), 7.40 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 10H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 - 6.98 (m, 2H), 5.57 (d, J = 2.7 Hz, 8H), 5.47 (s, 4H), 4.27 (dtd, J = 9.5, 6.3, 3.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 4H), 3.17 (dd, J = 12.8, 3.0 Hz, 2H), 2.97 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 2H), 2.50 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 2.00 (s, 6H)。MS (m/z) 1191.132 (M+H)+。

【0996】

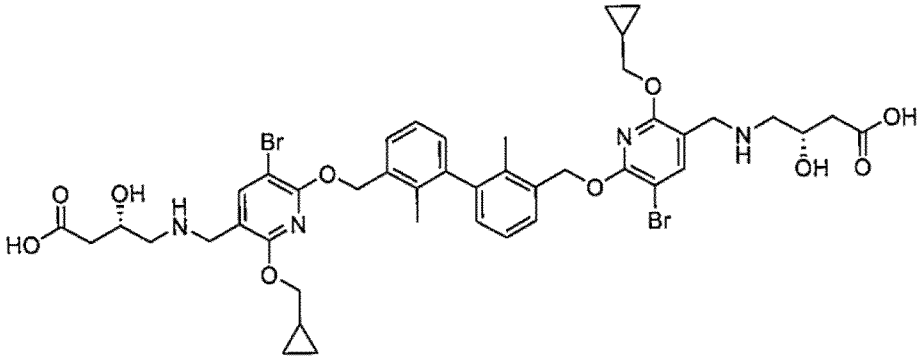
實例140：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((3-氰基-4-氟苯甲基)氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((3-氰基-4-氟苯甲基)氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【0997】 類似於實例121使用2-氟-5-((羥甲基))苯甲腈代替5-((羥甲基))間苯二甲腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.01 (s, 2H), 7.89 (dd, J = 6.0, 2.2 Hz, 2H), 7.83 (ddd, J = 7.9, 5.1, 2.3 Hz, 2H), 7.44 - 7.29 (m, 4H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.13 - 7.01 (m, 2H), 5.62 - 5.37 (m, 8H), 4.34 - 4.11 (m, 6H), 3.22 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.53 (dd, J = 6.3, 1.4 Hz, 4H), 2.04 (s, 6H)。MS (m/z) 1114.939 (M+H)+。

【0998】

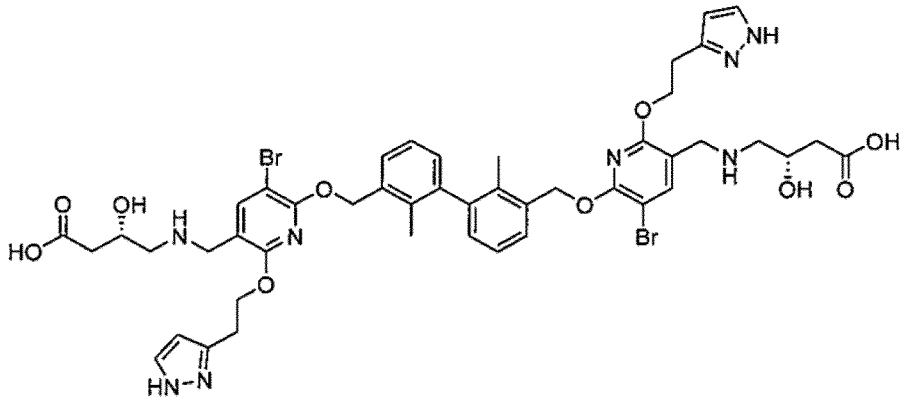
實例141：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(環丙基甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(環丙基甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【0999】 類似於實例121使用環丙基甲醇代替5-((羥甲基))間苯二甲腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.95 (s, 2H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.54 (s, 4H), 4.34 - 4.21 (m, 6H), 4.18 (s, 4H), 3.24 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.02 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.08 (s, 6H), 1.32 (td, J = 7.8, 4.3 Hz, 2H), 0.67 - 0.49 (m, 4H), 0.45 - 0.30 (m, 4H)。MS (m/z) 956.889 (M+H)+。

【1000】

實例142：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(2-(1H-吡唑-3-基)乙氧基)-5-溴吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(2-(1H-吡唑-3-基)乙氧基)-5-溴吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))

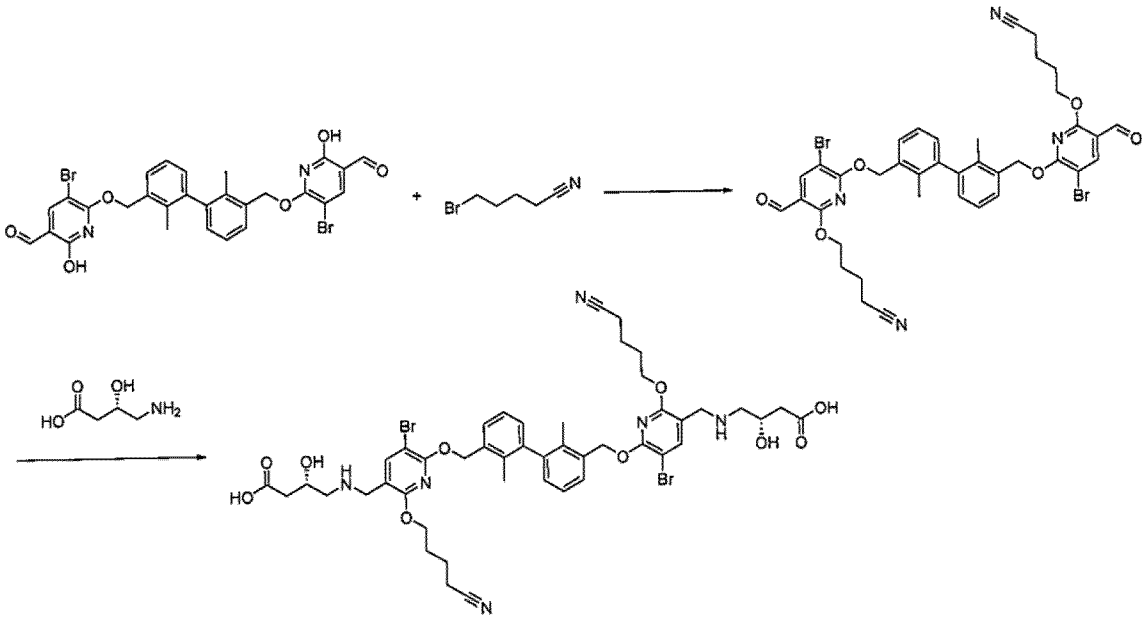


【1001】 類似於實例121使用2-(1H-吡唑-3-基)乙-1-醇代替5-((羥甲基))間苯二甲腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.94 (s, 2H), 7.57 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.09 - 6.97 (m, 2H), 6.23 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 5.54 (s, 4H), 4.74 - 4.59 (m, 4H), 4.41 - 4.20 (m, 2H), 4.12

(s, 4H), 3.20 - 3.12 (m, 6H), 2.99 (dd, *J* = 12.8, 9.9 Hz, 2H), 2.54 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H), 2.07 (s, 6H)。MS (m/z) 1037.019 (M+H)+。

【1002】

實例143：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(4-氰基丁氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(4-氰基丁氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))

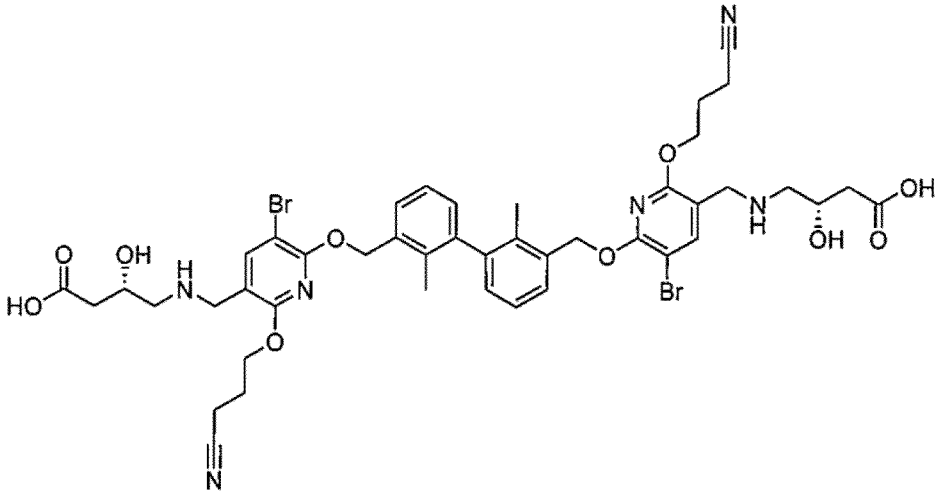


【1003】向2打蘭小瓶中裝入中間物24 (24 mg，0.037 mmol)、5-溴戊腈(24.2 mg，0.15 mmol)及碳酸鉀(20.7 mg，0.15 mmol)。將內容物懸浮於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中，且在70℃下攪拌。在4小時之後，在真空中濃縮反應物，用二氯甲烷稀釋，過濾以移除不溶性鹽，且濃縮，得到粗產物，其遵循還原性胺化程序G直接用於下一步驟中，得到15 mg呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (s, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, *J* =

7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.56 (s, 4H), 4.60 - 4.38 (m, 4H), 4.27 (dtd, *J* = 9.4, 6.3, 3.0 Hz, 2H), 4.17 (s, 4H), 3.24 (dd, *J* = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.03 (dd, *J* = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 8H), 2.09 (s, 6H), 2.06 - 1.91 (m, 4H), 1.91 - 1.71 (m, 4H)。MS (m/z) 1011.002 (M+H)+。

【1004】

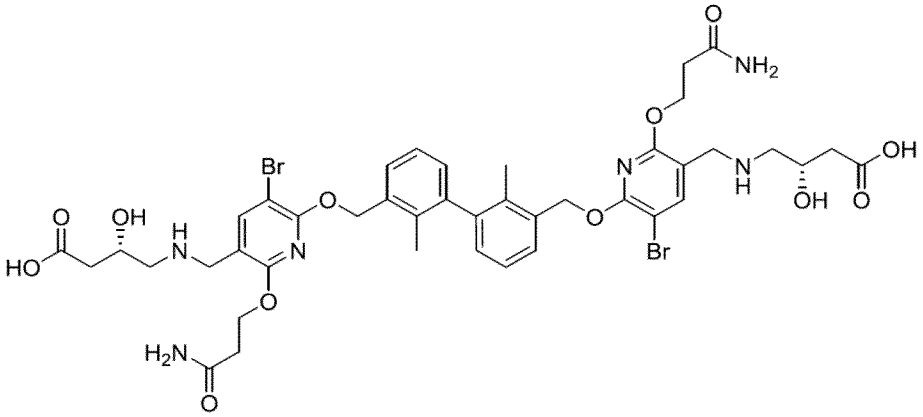
實例144：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(3-氰基丙氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(3-氰基丙氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【1005】類似於實例143使用4-溴丁腈代替5-溴戊腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.98 (s, 2H), 7.46 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.57 (s, 4H), 4.56 (td, J = 5.6, 5.0, 2.8 Hz, 4H), 4.28 (dtd, J = 9.5, 6.3, 3.1 Hz, 2H), 4.21 (s, 4H), 3.25 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.04 (dd, J = 12.7, 9.7 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.17 (p, J = 6.4 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H)。MS (m/z) 982.991 (M+H)+。

【1006】

實例145：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(3-胺基-3-側氧基丙氧基)-5-溴吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(3-胺基-3-側氧基丙氧基)-5-溴吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))

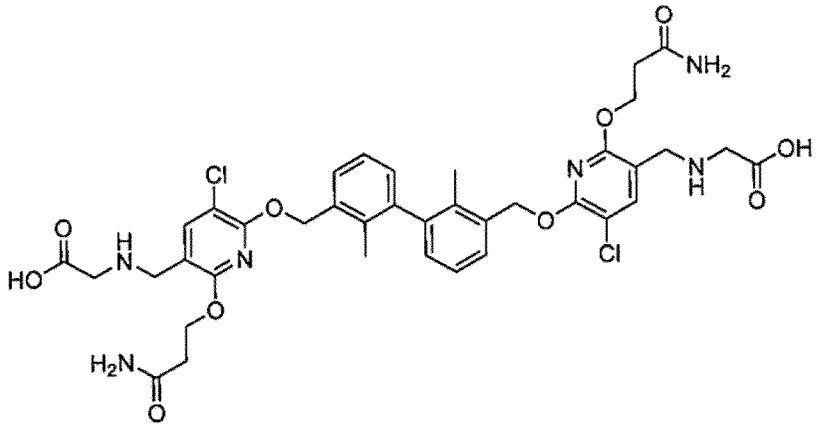


【1007】類似於實例143使用3-溴丙醯胺代替5-溴戊腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.95 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.56 (s, 4H), 4.68 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 4.32 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.14 (s, 4H), 3.19 (dd, J = 12.8, 2.9 Hz, 2H), 3.00 (dd, J = 12.8, 9.9 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 2.55 (dd, J = 6.4, 2.5 Hz, 4H), 2.10 (s, 6H)。MS (m/z) 990.943 (M+H)+。

【1008】

實例146：2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(3-胺基-3-側氧基丙氧基)-5-氯吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二乙酸(或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(3-胺基-3-側氧基丙氧基)-5-氯吡啶-6,3-二基))雙(亞甲

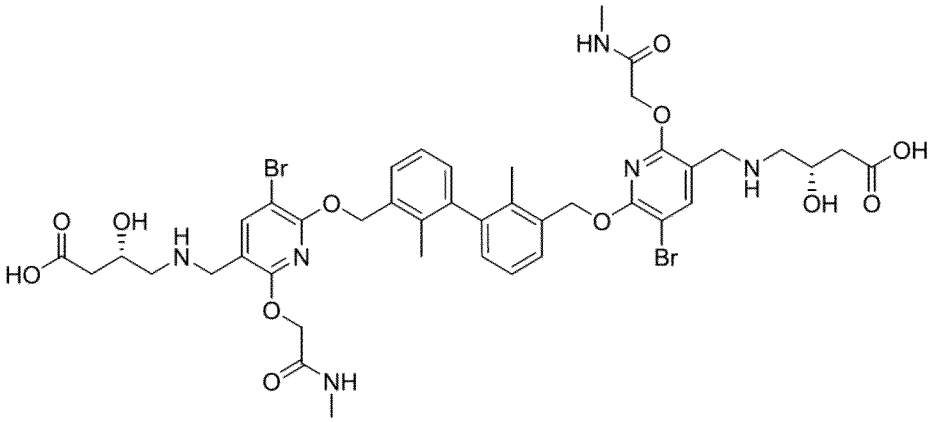
基))雙(氮二基))二乙酸)



【1009】類似於實例143使用中間物32代替中間物24，使用3-溴丙醯胺代替5-溴戊腈，且遵循還原性胺化程序G使用甘胺酸代替(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.80 (s, 2H), 7.54 - 7.37 (m, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 5.58 (m, 4H), 4.68 (t, *J* = 5.9 Hz, 4H), 4.17 (s, 4H), 3.87 (s, 4H), 2.74 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H). MS (m/z) 813.011 (M+H)+。

【1010】

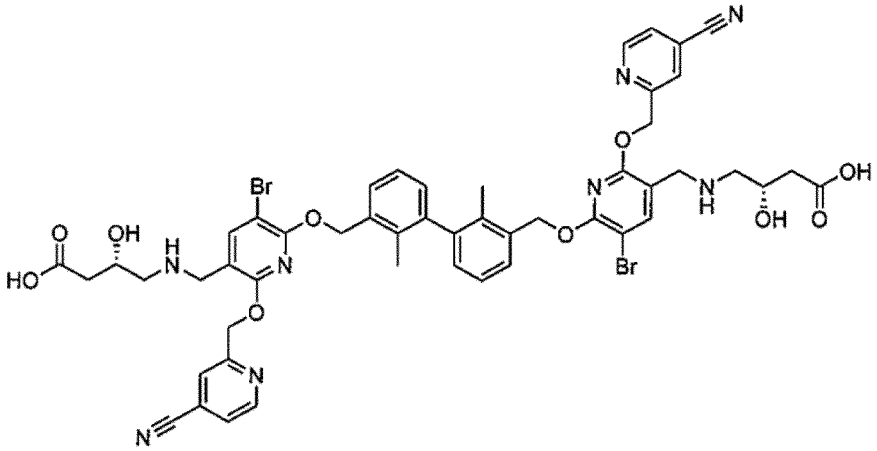
實例147：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(2-(甲胺基)-2-側氧基乙氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(2-(甲胺基)-2-側氧基乙氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【1011】 類似於實例143使用2-溴-N-甲基乙醯胺代替5-溴戊腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.02 (s, 2H), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.55 - 5.40 (m, 4H), 4.96 (s, 4H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 4.23 (d, J = 1.7 Hz, 4H), 3.28 - 3.23 (m, 2H), 3.07 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.56 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 4H), 2.07 (s, 6H)。MS (m/z) 510.251 (M+2H)2+。

【1012】

實例148：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((4-氰基吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((4-氰基吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))

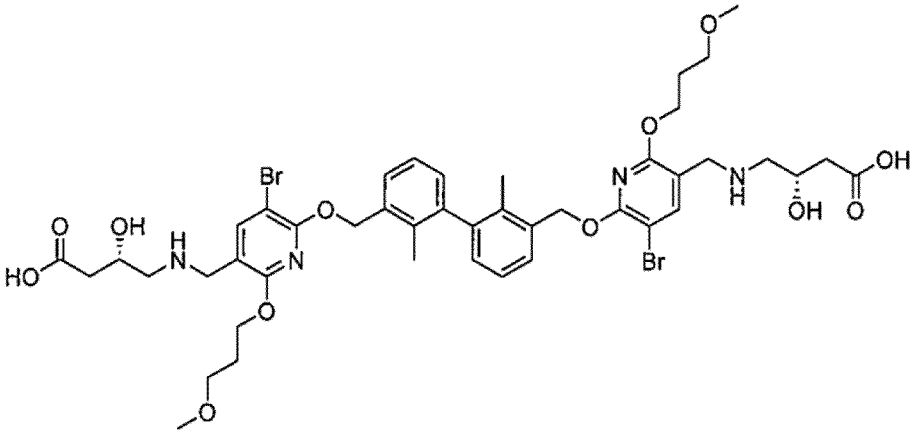


【1013】 類似於實例143使用2-(溴甲基)異菸鹼腈代替5-溴戊腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.76 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 2H), 7.97 (s, 2H), 7.93 - 7.89 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.78 - 5.57 (m, 4H), 5.44 - 5.23 (m, 4H),

4.40 - 4.19 (m, 6H), 3.32 - 3.28 (m, 2H), 3.10 (dd, *J* = 12.7, 9.9 Hz, 2H), 2.56 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H), 1.99 (s, 6H)。MS (m/z) 541.107 (M+2H)2+。

【1014】

實例149：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))

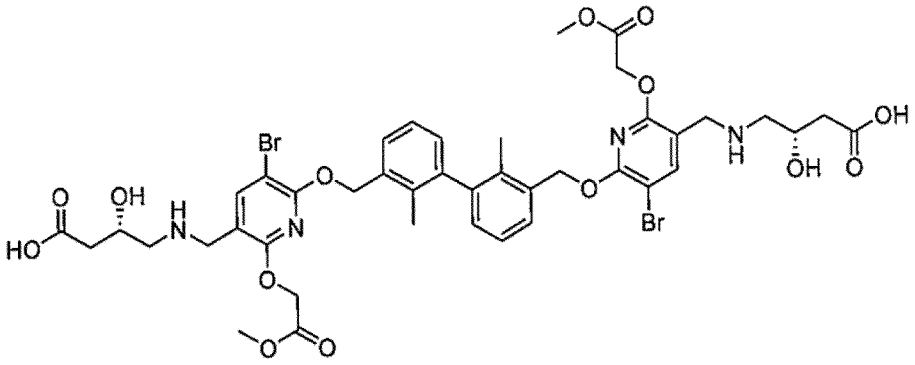


【1015】類似於實例143使用1-溴-3-甲氧基丙烷代替5-溴戊腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.94 (s, 2H), 7.56 - 7.34 (m, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 4H), 4.57 - 4.44 (m, 4H), 4.27 (dtd, *J* = 9.4, 6.3, 2.9 Hz, 2H), 4.16 (s, 4H), 3.57 (t, *J* = 5.9 Hz, 4H), 3.33 (s, 6H), 3.23 (dd, *J* = 12.7, 3.0 Hz, 2H), 3.01 (dd, *J* = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.55 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H), 2.09 (m, 10H)。MS (m/z) 993.001 (M+H)+。

【1016】

實例150：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲

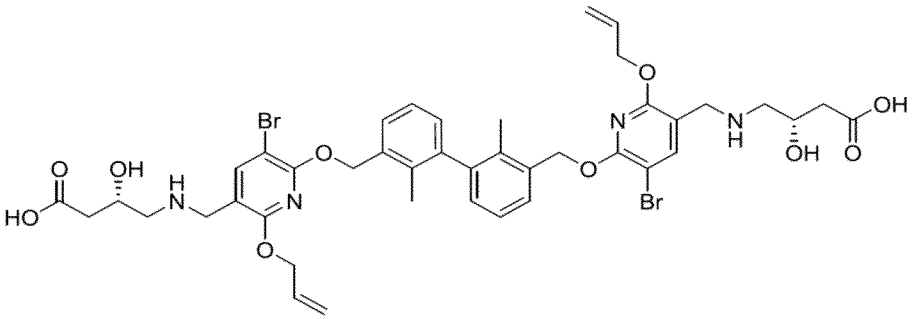
基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【1017】類似於實例143使用2-溴乙酸甲酯代替5-溴戊腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.04 (s, 2H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 5.67 - 5.34 (m, 4H), 5.19 - 4.97 (m, 4H), 4.42 - 4.16 (m, 6H), 3.75 (s, 6H), 3.26 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.05 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 2H), 2.68 - 2.46 (m, 4H), 2.07 (s, 6H)。MS (m/z) 992.861 (M+H)+。

【1018】

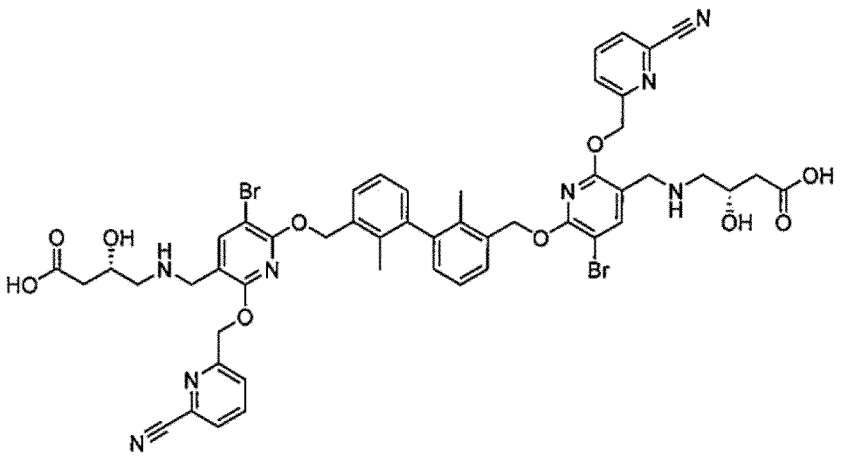
實例151：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(烯丙氧基)-5-溴吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(烯丙氧基)-5-溴吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【1019】類似於實例143使用3-溴丙-1-烯代替5-溴戊腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.97 (s, 2H), 7.51 - 7.38 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 - 6.99 (m, 2H), 6.22 - 5.96 (m, 2H), 5.55 (s, 4H), 5.50 - 5.34 (m, 2H), 5.28 (dd, J = 10.6, 1.4 Hz, 2H), 4.95 (dd, J = 5.9, 1.5 Hz, 4H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 4.18 (s, 4H), 3.22 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H)。MS (m/z) 928.882 (M+H)+。

【1020】

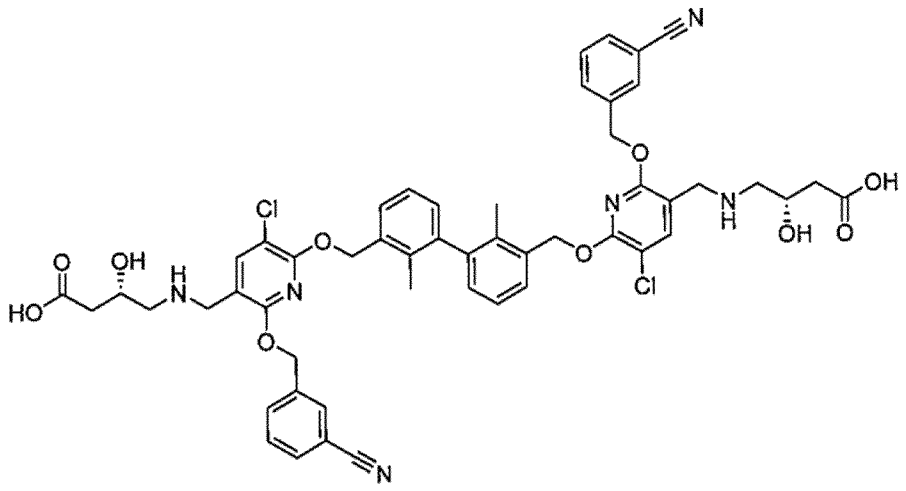
實例152：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((6-氰基吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((6-氰基吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【1021】類似於實例143使用6-(溴甲基)吡啶甲腈代替5-溴戊腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.07 - 7.93 (m, 6H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 7.31 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.10 - 6.95 (m, 2H), 5.63 (d, J = 2.6 Hz, 4H), 5.35 (d, J = 1.7 Hz, 4H), 4.47 - 4.18 (m, 6H), 3.09 (dd, J = 12.8, 9.9 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 1.99 (s, 6H)。MS (m/z) 541.155 (M+2H)2+。

【1022】

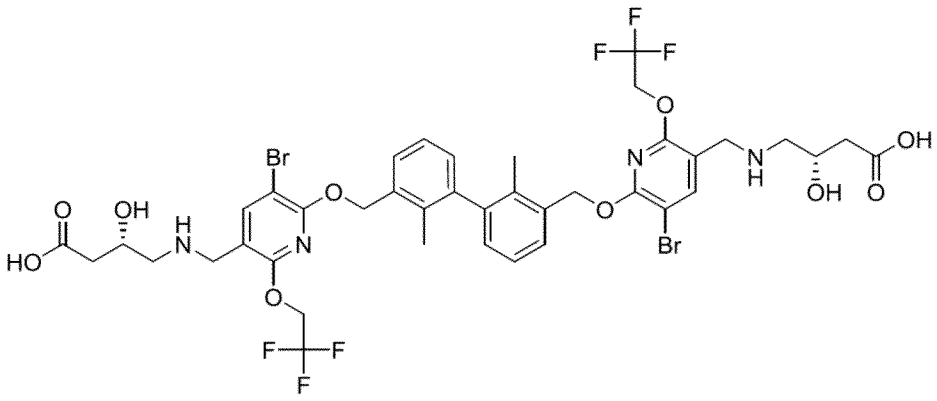
實例153：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((3-氰基苯甲基)氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((3-氰基苯甲基)氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【1023】 類似於實例143使用中間物32代替中間物24，使用3-(溴甲基)苯甲腈代替5-溴戊腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.87 (d, J = 9.3 Hz, 4H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.63 - 5.41 (m, 8H), 4.34 - 4.19 (m, 6H), 3.23 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.53 (dd, J = 6.3, 1.2 Hz, 4H), 2.01 (s, 6H)。MS (m/z) 989.001 (M+H)+。

【1024】

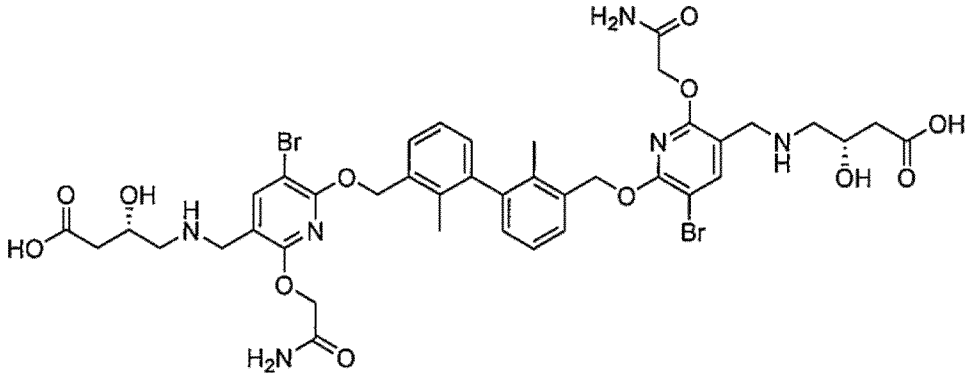
實例154：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【1025】 類似於實例143使用三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯代替5-溴戊腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.08 (s, 2H), 7.45 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.57 (s, 4H), 5.02 - 4.94 (m, 4H), 4.41 - 4.08 (m, 6H), 3.23 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 2H), 3.02 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H)。MS (m/z) 507.070 (M+2H)2+。

【1026】

實例155：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(2-胺基-2-側氧基乙氧基)-5-溴吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(2-胺基-2-側氧基乙氧基)-5-溴吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))

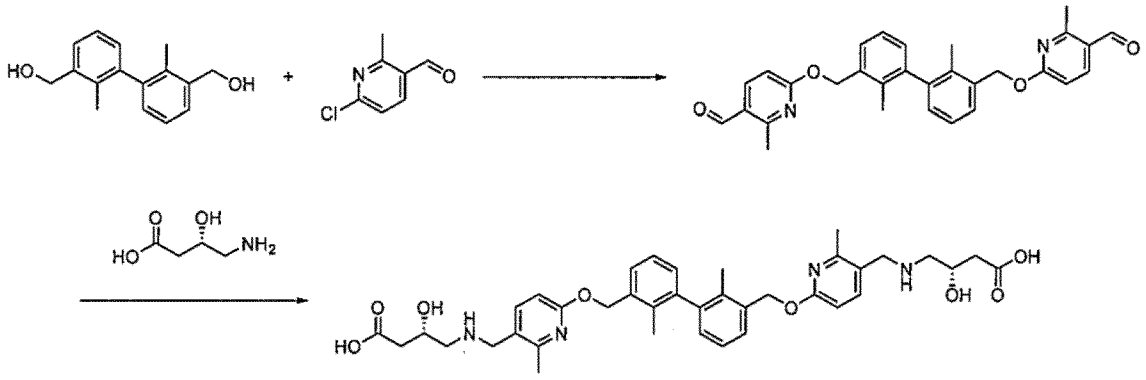


【1027】 類似於實例143使用2-溴乙醯胺代替5-溴戊腈，且遵循還

原性胺化程序G來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.01 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.51 (s, 4H), 5.00 (d, J = 3.5 Hz, 4H), 4.32 (s, 2H), 4.28 - 4.17 (m, 4H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 3.06 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 2H), 2.55 (dd, J = 6.3, 3.0 Hz, 4H), 2.08 (s, 6H)。MS (m/z) 962.931 (M+H)+。

【1028】

實例156：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



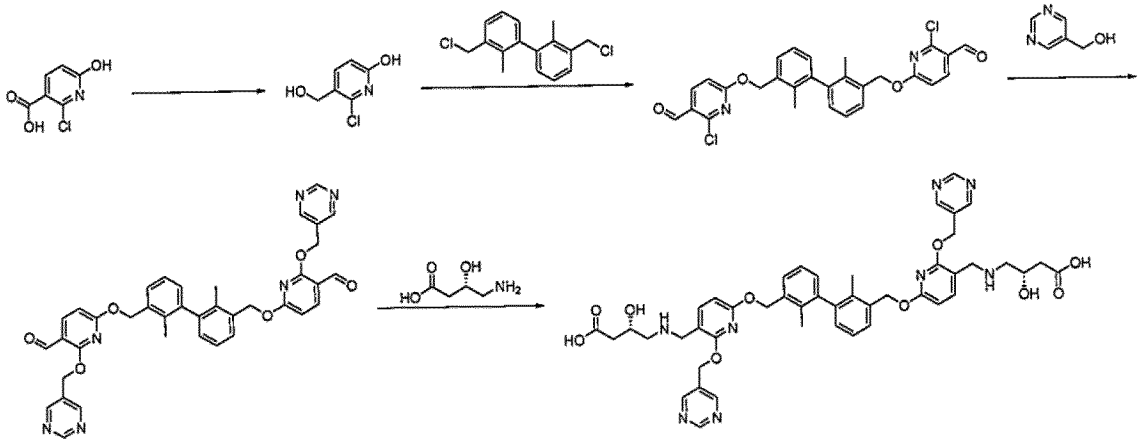
【1029】根據通用鈀芳基化反應使用第三丁基Xantphos代替第三丁基XPhos來使(2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)二甲醇(60.6 mg，0.25 mmol)及6-氯-2-甲基菸鹼醛(86 mg，0.55 mmol)反應，得到6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲基菸鹼醛)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 10.24 - 10.01 (m, 2H), 8.14 - 7.99 (m, 2H), 7.52 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.19 (m, 2H), 7.14 - 7.00 (m, 2H), 6.90 - 6.71 (m, 2H), 5.64 - 5.43 (m, 4H), 2.85 - 2.69 (m, 6H), 2.15 - 1.94 (m, 6H)。

【1030】根據還原性胺化程序E使6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-

3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲基菸鹼醛) (12 mg，0.025 mmol)反應，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.45 (d, J = 1.3 Hz, 4H), 4.33 (dtd, J = 9.3, 6.3, 3.1 Hz, 2H), 4.27 (s, 4H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 3.08 (dd, J = 12.8, 10.0 Hz, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 10H), 2.06 (s, 6H)。MS (m/z) 687.157 (M+H)+。

【1031】

實例157：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(嘧啶-5-基甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(嘧啶-5-基甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【1032】將2-氯-6-羥基菸鹼酸(2.3 g，12 mmol)粉碎為精細粉末，且裝入200 mL燒瓶中。逐滴添加含硼烷-甲硫醚之THF (2 M，50 mL)，且攪拌所得懸浮液16小時。藉由緩慢添加甲醇(50 mL)使反應淬滅，且回流1小時。使溶液冷卻至室溫，濃縮，且用乙醚濕磨。過濾固體，得到6-氯-5-((羥甲基))吡啶-2-醇。自母液獲得第二批。^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 11.23 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 5.5 Hz, 2H)。

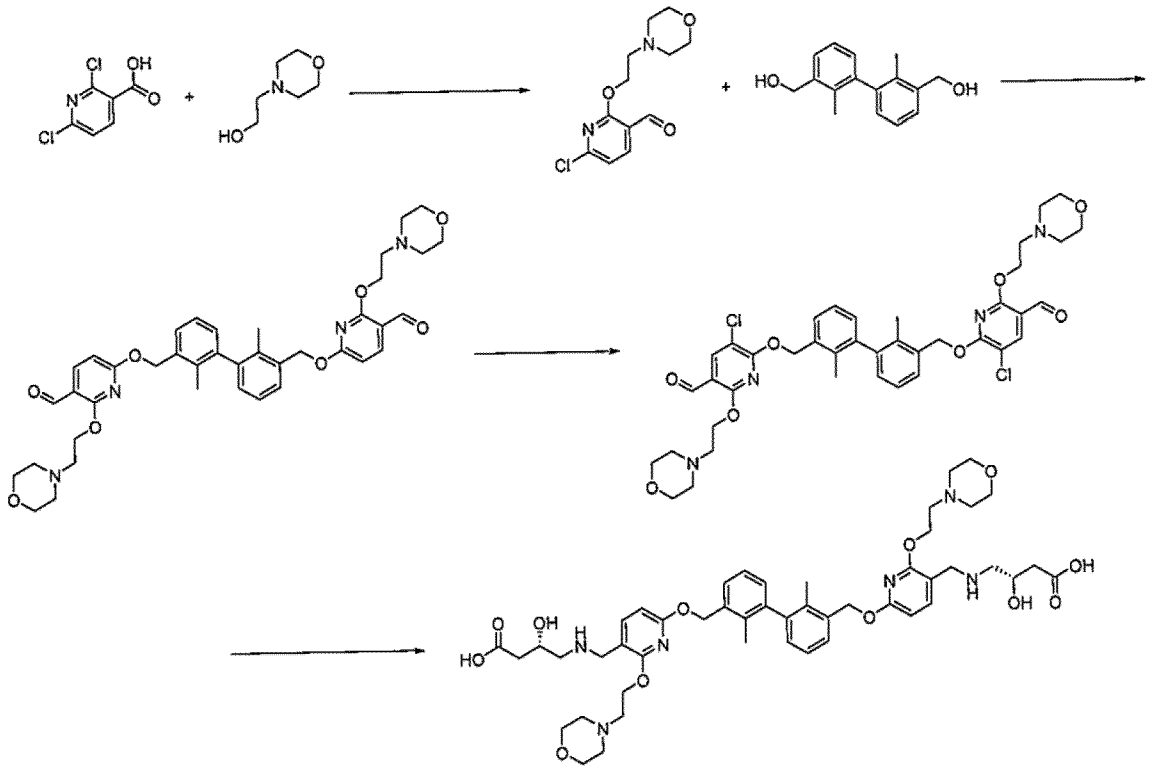
【1033】 將6-氯-5-((羥甲基))吡啶-2-醇(1.22 g，7.63 mmol)、3,3'-雙(氯甲基)-2,2'-二甲基-1,1'-聯苯(888 mg，3.18 mmol)、碳酸鉀(879 mg，6.36 mmol)及碘化鈉(45 mg，0.3 mmol)懸浮於丙酮(20 mL)中。將懸浮液加熱至65℃持續4小時。用飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋所得紫色懸浮液，且用二氯甲烷萃取(3次)。分離有機層，用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，且得到((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-氯吡啶-6,3-二基))二甲醇。將粗物質懸浮於二氯甲烷(25 mL)中，且在室溫下劇烈攪拌。一次性添加戴斯-馬丁高碘烷(2.7 g，6.36 mmol)，且使其攪拌10分鐘，之後逐滴添加水(114 mg，6.36 mmol)。在14小時之後，添加1 M氫氧化鈉水溶液(30 mL)，且劇烈攪拌反應物30分鐘。分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，且藉由管柱層析來純化，得到6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-氯菸鹼醛)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.1 Hz, 4H), 5.50 (s, 4H), 2.02 (s, 6H)。

【1034】 在室溫下用氫化鈉(7 mg，0.176 mmol)處理含嘧啶-5-基甲醇(19.4 mg，0.176 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)。在攪拌15分鐘之後，將混濁烷氧化物溶液逐滴添加至(6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-氯菸鹼醛) (40 mg，0.077 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之懸浮液中。在於室溫下攪拌15分鐘之後，用飽和氯化銨水溶液及乙酸乙酯稀釋反應物。用鹽水洗滌有機層，經無水

硫酸鈉乾燥，且濃縮，得到粗產物，其遵循還原性胺化程序A直接用於下一步驟中，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.11 (s, 2H), 8.93 (s, 4H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.58 (d, J = 2.5 Hz, 4H), 5.50 - 5.36 (m, 4H), 4.23 (s, 6H), 3.22 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.00 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.01 (s, 6H)。MS (m/z) 875.153 (M+H)+。

【1035】

實例158：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【1036】 在200 mL RB中裝入氫化鈉(300 mg，7.5 mmol)，且添加

THF (40 mL)。逐滴添加2-(N-嗎啉基)乙-1-醇(0.911 mL，7.5 mmol)，且使其攪拌15分鐘。逐滴添加呈THF (10 mL)中之溶液形式的2,6-二氯菸鹼酸(576 mg，3 mmol)，且攪拌2小時。在室溫下逐滴添加含硼烷甲硫醚複合物之THF (10.5 mL，21 mmol，2 M)。在攪拌16小時之後，藉由緩慢添加甲醇(20 mL)使反應淬滅，且回流1小時。使溶液冷卻至室溫，濃縮，且藉由管柱層析來純化，得到(6-氯-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡啶-3-基)甲醇。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.70 (dt, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 4.50 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 4H), 2.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.49 (m, 4H)。

【1037】 將(6-氯-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡啶-3-基)甲醇(200 mg，0.73 mmol)溶解於二氯甲烷中，且一次性添加戴斯-馬丁高碘烷(373 mg，0.88 mmol)。在攪拌5分鐘之後，添加水(12 mg，0.88 mmol)。在1.5小時之後，將反應物傾入15 mL 1N氫氧化鈉水溶液中，且用二氯甲烷萃取(3次)。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機物，濃縮，且藉由管柱層析來純化，得到呈橙色油狀之6-氯-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)菸鹼醛(184 mg，93%)。^{1}H NMR在甲醇-d_4中顯示為醛變為縮醛之混合物。醛^{1}H NMR: (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 10.27 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 4.70 - 4.55 (m, 2H), 3.69 (m, 4H), 2.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.61 (m, 4H)。

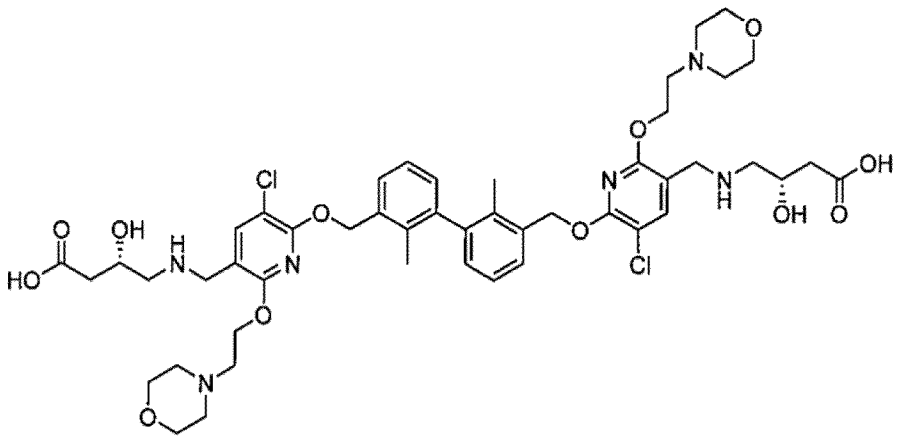
【1038】 根據通用鈀芳基化反應使(2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)二甲醇(72.5 mg，0.30 mmol)及6-氯-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)菸鹼醛(180 mg，0.66 mmol)反應，得到呈油狀之6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)菸鹼醛)

(120 mg，25%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 10.16 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 6.53 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 2H), 5.56 (s, 4H), 4.71 - 4.55 (m, 4H), 3.73 - 3.62 (m, 8H), 2.84 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.57 (t, J = 4.8 Hz, 8H)。

【1039】根據還原性胺化程序G使6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)菸鹼醛) (30 mg，0.042 mmol)反應，得到17 mg呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.55 - 5.31 (m, 4H), 4.33 (dtd, J = 9.3, 6.2, 3.1 Hz, 2H), 4.23 (q, J = 13.3 Hz, 4H), 3.94 (s, 8H), 3.69 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.45 (s, 8H), 3.26 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.08 (dd, J = 12.8, 9.7 Hz, 2H), 2.58 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 2.05 (s, 6H)。MS (m/z) 917.263 (M+H)+。

【1040】

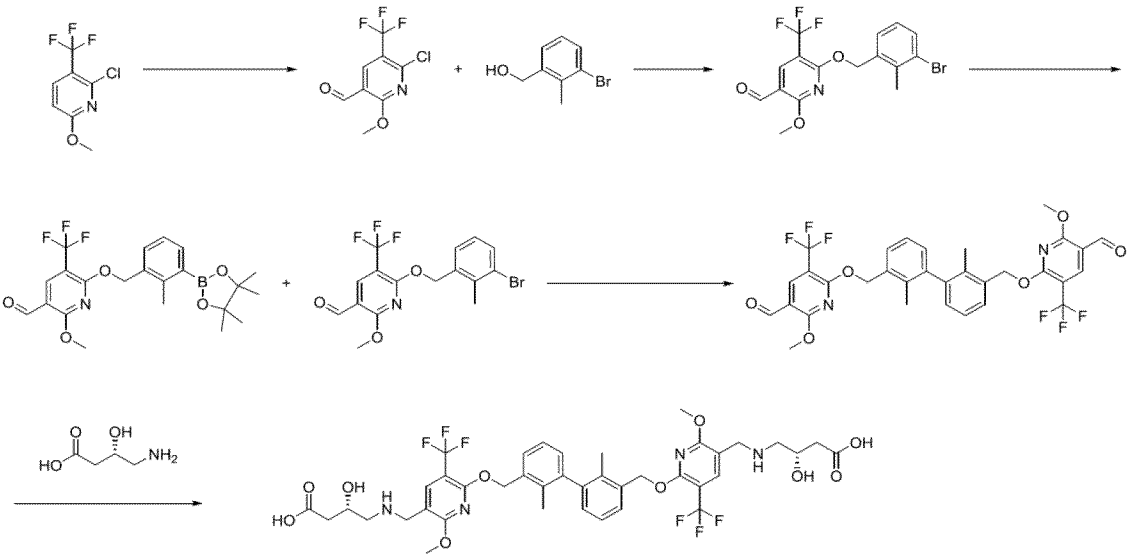
實例159：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【1041】 將6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)菸鹼醛) (46 mg，0.065 mmol)及N-氯丁二醯亞胺(60 mg，0.45 mmol)溶解於1 mL $CDCl_3$中。將所得透明溶液在50℃下加熱1.5小時。使反應物冷卻至室溫，且在真空中濃縮，得到粗產物，其遵循還原性胺化程序G直接用於下一步驟中，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.88 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.0, 1.4 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.67 - 5.42 (m, 4H), 4.43 - 4.31 (m, 2H), 4.31 - 4.18 (m, 4H), 4.09 - 3.82 (m, 8H), 3.80 - 3.63 (m, 6H), 3.43 (s, 8H), 3.29 - 3.26 (m, 2H), 3.22 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.09 (dd, J = 12.8, 9.5 Hz, 2H), 2.61 - 2.56 (m, 4H), 2.08 (s, 6H)。MS (m/z) 985.234 (M+H)+。

【1042】

實例160：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【1043】 在-78℃下向2-氯-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(255 mg，1.2 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之攪拌溶液中添加*t*-BuLi (1.7 M正庚烷溶液，0.9 mL，1.57 mmol)。在於此溫度下1小時之後，逐滴添加N,N-二甲基甲醯胺(264 mg，3.6 mmol)。在攪拌15分鐘之後，使反應物緩慢升溫至室溫。用1 M HCl水溶液、鹽水使所得混合物淬滅，且用乙醚萃取(3次)。經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機層，濃縮，且藉由管柱層析來純化，得到呈透明油狀之6-氯-2-甲氧基-5-(三氟甲基)菸鹼醛(183 mg，63%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.30 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 4.16 (s, 3H)。

【1044】 在室溫下用氫化鈉(37 mg, 0.92 mmol)處理含(3-溴-2-甲基苯基)甲醇(184 mg，0.92 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)。在攪拌15分鐘之後，將混濁烷氧化物溶液逐滴添加至6-氯-2-甲氧基-5-(三氟甲基)菸鹼醛(183 mg，0.764 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液中。在於室溫下攪拌30分鐘之後，用飽和氯化銨水溶液及乙酸乙酯稀釋反應物。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，且藉由管柱層析來純化，得到呈固體狀之6-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲

基)菸鹼醛(43 mg，14%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.20 (s, 1H), 8.40 - 8.24 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。

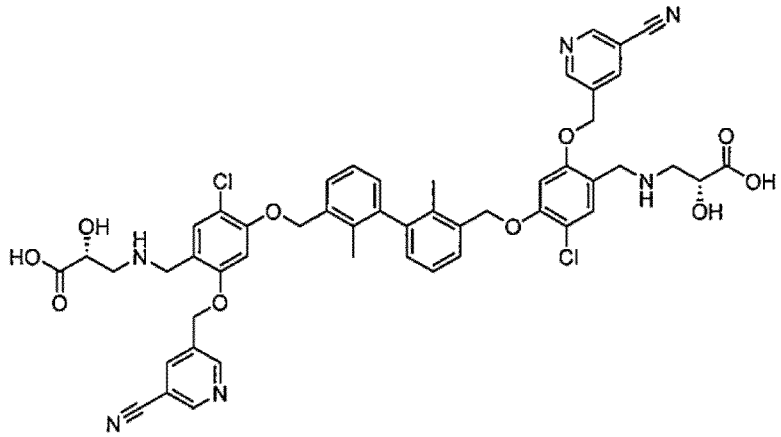
【1045】將6-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)菸鹼醛(15 mg，0.037 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (3 mg，0.004 mmol)、乙酸鉀(11 mg，0.11 mmol)及雙(頻哪醇根基)二硼(9.5 mg，0.037 mmol)懸浮於二噁烷(0.3 mL)中。用氮氣對懸浮液進行鼓泡持續1分鐘，且隨後在90℃下加熱2小時。在冷卻至室溫之後，用乙酸乙酯及水稀釋反應物。分離有機層，用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，且直接用於下一步驟中。將粗2-甲氧基-6-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)-5-(三氟甲基)菸鹼醛(16 mg，0.36 mmol)、6-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)菸鹼醛(15 mg，0.38 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (3 mg，0.004 mmol)及碳酸鉀(15.6 mg，0.11 mmol)懸浮於二噁烷(0.7 mL)及水(0.07 mL)中。用氮氣對懸浮液進行鼓泡持續5分鐘，且隨後在95℃下加熱3小時。在冷卻至室溫之後，用乙酸乙酯及水稀釋反應物。分離有機層，用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，且藉由矽膠層析來純化，得到6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基-5-(三氟甲基)菸鹼醛) (20 mg，82%)。

【1046】根據還原性胺化程序G使6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基-5-(三氟甲基)菸鹼醛) (20 mg，0.031 mmol)反應，得到9 mg呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.04 (s, 2H), 7.47 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz,

2H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.65 (s, 4H), 4.29 (dtd, *J* = 9.4, 6.3, 3.0 Hz, 2H), 4.21 (s, 4H), 4.13 (s, 6H), 3.23 (dd, *J* = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.02 (dd, *J* = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.55 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H), 2.06 (s, 6H)。MS (m/z) 854.996 (M+H)+。

【1047】

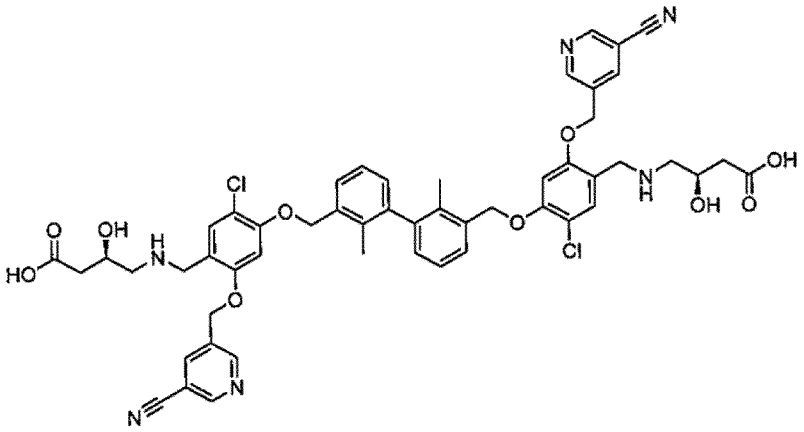
實例161：(2R,2'R)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2-羥基丙酸)



【1048】使用通用還原性胺化程序B用(*R*)-3-胺基-2-羥基丙酸取代(*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸來製備(2*R*,2'*R*)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2-羥基丙酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.96 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.37 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.08 (s, 2H), 5.38 (s, 4H), 5.31 (s, 4H), 4.40 (dd, J = 8.7, 4.0 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 1.7 Hz, 4H), 3.36 (dd, J = 12.9, 4.0 Hz, 2H), 3.17 (dd, J = 12.9, 8.7 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H)。ES/MS (M+1): 961.4。

【1049】

實例162：(3*R*,3'*R*)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)

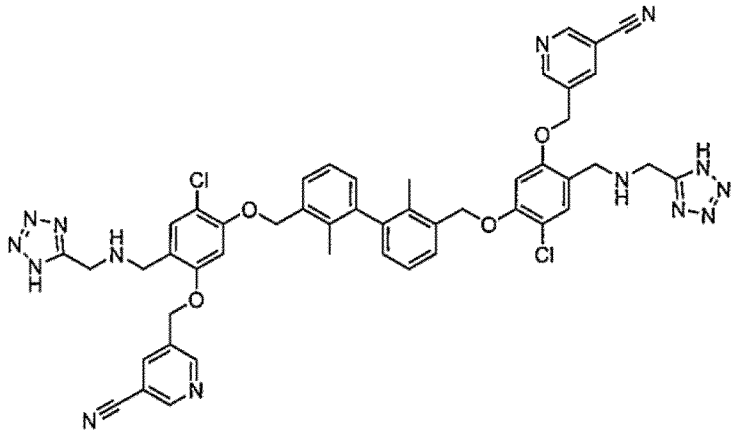


【1050】使用通用還原性胺化程序A用(*R*)-4-胺基-3-羥基丁酸取代(*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸來製備(3*R*,3'*R*)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.37 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 7.07 (s, 2H), 5.37 (s, 4H), 5.31 (s, 4H), 4.23 (m, 5H), 3.20 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 2.97 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.52 (dd, J = 6.3, 1.2 Hz, 4H), 2.08 (s, 6H)。ES/MS (M+1): 989.1。

【1051】

實例163：5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(6-((((1*H*-四唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-4-氯-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(或5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-((((1H-四唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-4-氯-5,1-伸苯

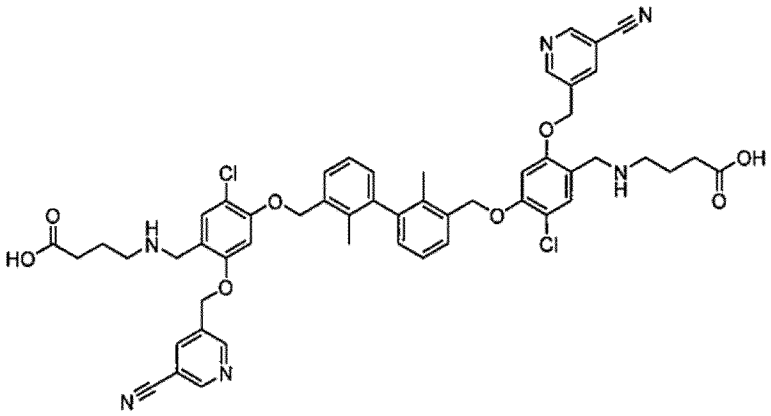
基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈)



【1052】使用通用還原性胺化程序A用(1H-四唑-5-基)甲胺取代(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸且省略三乙胺來製備5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(6-((((1*H*-四唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-4-氯-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.92 (dd, J = 5.8, 2.0 Hz, 4H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.46 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.06 (s, 2H), 5.34 (s, 4H), 5.31 (s, 4H), 4.58 (s, 4H), 4.37 (s, 4H), 2.07 (s, 6H)。ES/MS (M+1): 948.9。

【1053】

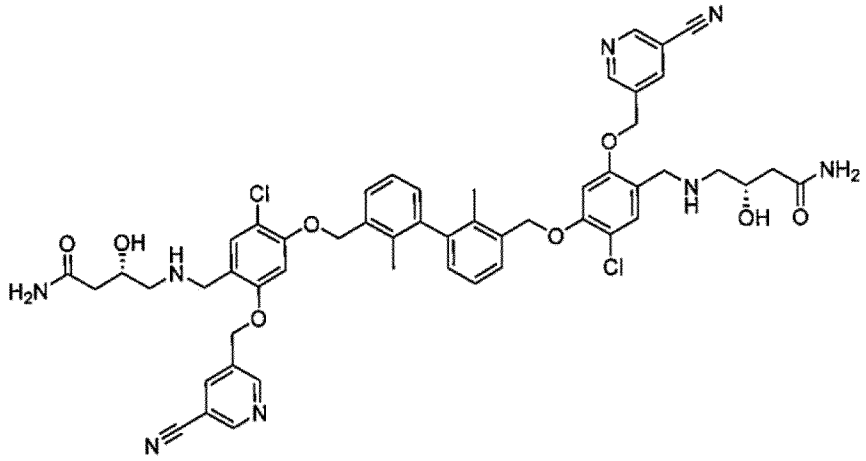
實例164：4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丁酸



【1054】使用通用還原性胺化程序G用4-胺基丁酸取代(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸來製備4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丁酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.36 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.46 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 7.06 (s, 2H), 5.38 (s, 4H), 5.31 (s, 4H), 4.20 (s, 4H), 3.12 - 3.03 (m, 4H), 2.41 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.07 (s, 6H), 1.97 - 1.86 (m, 4H)。ES/MS (M+1): 957.2。

【1055】

實例165：(3*S*,3'*S*)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁醯胺)

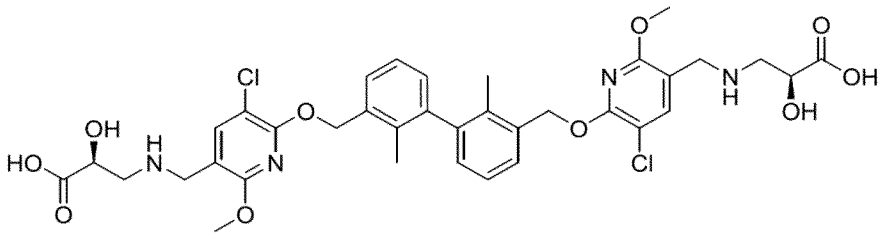


【1056】使用通用還原性胺化程序G用(*S*)-4-胺基-3-羥基丁醯胺取代(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸來製備(3*S*,3'*S*)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁醯胺)。^{1}H NMR (400

MHz, 甲醇-d_4) δ 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.39 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.07 (s, 2H), 5.37 (s, 43H), 5.31 (s, 4H), 4.28 - 4.14 (m, 6H), 3.22 - 3.17 (m, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.45 (dd, J = 6.0, 2.2 Hz, 4H), 2.08 (s, 6H)。ES/MS (M+1): 987.1。

【1057】

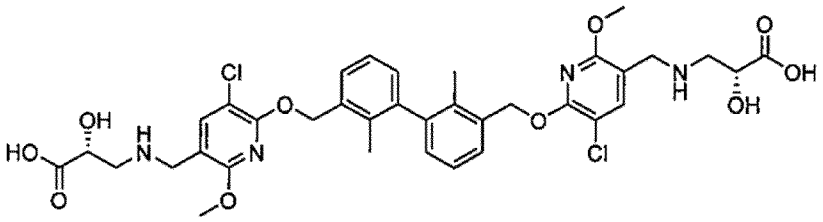
實例166：(2*S*,2'*S*)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2-羥基丙酸) (或(2S,2'S)-3,3'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2-羥基丙酸))



【1058】使用通用還原性胺化程序G用l-異絲胺酸取代(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸來製備(2*S*,2'*S*)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2-羥基丙酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81 (s, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.42 (dd, J = 8.7, 4.0 Hz, 2H), 4.18 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 3.38 (dd, J = 12.9, 4.0 Hz, 2H), 3.19 (dd, J = 12.9, 8.7 Hz, 2H), 2.09 (s, 6H)。ES/MS (M+1): 759.0。

【1059】

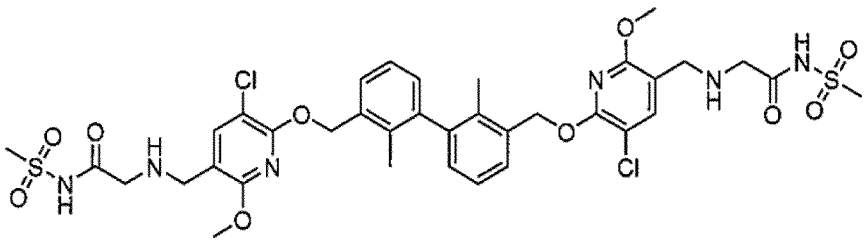
實例167：(2*R*,2'*R*)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2-羥基丙酸) (或(2R,2'R)-3,3'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2-羥基丙酸))



【1060】使用通用還原性胺化程序G用d-異絲胺酸取代(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸來製備(2*R*,2'*R*)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2-羥基丙酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81 (s, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.44 (dd, J = 8.8, 3.9 Hz, 2H), 4.18 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 3.39 (dd, J = 12.9, 3.9 Hz, 2H), 3.19 (dd, J = 12.9, 8.8 Hz, 2H), 2.09 (s, 6H)。ES/MS (M+1): 758.9。

【1061】

實例168：2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(*N*-(甲磺醯基)乙醯胺) (或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(N-(甲磺醯基)乙醯胺))



【1062】

(2-(甲磺醯胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸苯甲酯

向((苯甲基氧基)羰基)甘胺酸(2.00 g，9.56 mmol)於四氫呋喃(40 mL)中之溶液中添加羰基二咪唑(1.55 g，956 mmol)。觀測到輕微氣體逸出。在30分鐘之後，將溶液在回流下加熱1.5小時。使溶液冷卻至室溫，且添加甲磺醯胺(0.909 g，9.56 mmol)。將溶液在室溫下攪拌15分鐘。添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯於四氫呋喃(5 mL)中之溶液。在22小時之後，將反應物傾入冰冷0.75 N鹽酸(100 mL)中。逐漸形成固體。藉由過濾及水洗滌來分離固體。在真空下乾燥固體，得到(2-(甲磺醯胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸苯甲酯。

【1063】

2-胺基-N-(甲磺醯基)乙醯胺

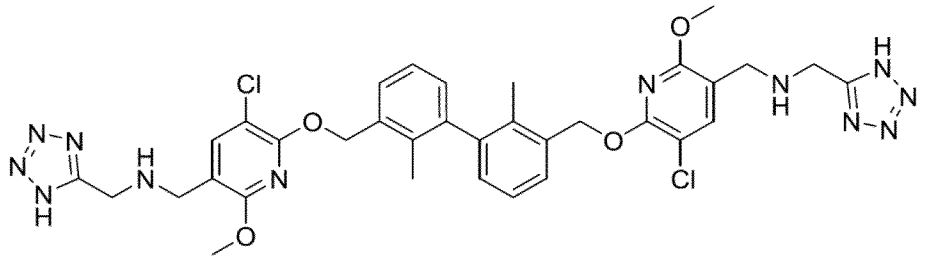
向(2-(甲磺醯胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸苯甲酯(2.008 g，7.01 mmol)於乙醇(30 mL)中之溶液中添加10%鈀/碳(746 mg，0.701 mmol)。將大氣與氫氣(氣囊)交換。在攪拌1小時之後，固體已沈澱。移除氫氣。經由矽藻土過濾移除固體(以及催化劑)。用水(30 mL)洗滌固體。經由針筒過濾器過濾水相，且使其經過凍乾，得到2-胺基-N-(甲磺醯基)乙醯胺。

【1064】 使用通用還原性胺化程序G用2-胺基-*N*-(甲磺醯基)乙醯胺取代(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸來製備2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-

二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(*N*-(甲磺醯基)乙醯胺)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.80 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.19 (s, 4H), 4.06 (s, 6H), 3.90 (s, 4H), 3.24 (s, 6H), 2.09 (s, 6H)。ES/MS (M+1): 853.1。

【1065】

實例169：1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(*N*-((1*H*-四唑-5-基)甲基)甲胺)(或1,1'-(6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(N-((1H-四唑-5-基)甲基)甲胺))

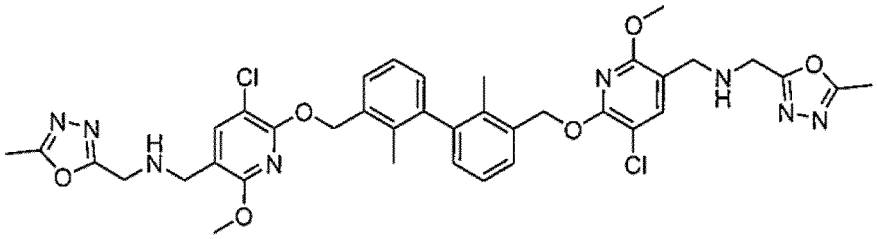


【1066】使用通用還原性胺化程序A用(1*H*-四唑-5-基)甲胺取代(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸，省略三乙胺，且與二甲基甲醯胺等比例添加二氯甲烷(0.0125 M)來製備1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(*N*-((1*H*-四唑-5-基)甲基)甲胺)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81 (s, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.24 (td, J = 7.6, 0.7 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.57 (s, 4H), 4.27 (s, 4H), 4.03 (s, 6H), 2.08 (s, 6H)。ES/MS (M+1): 747.3。

【1067】

實例170：1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧

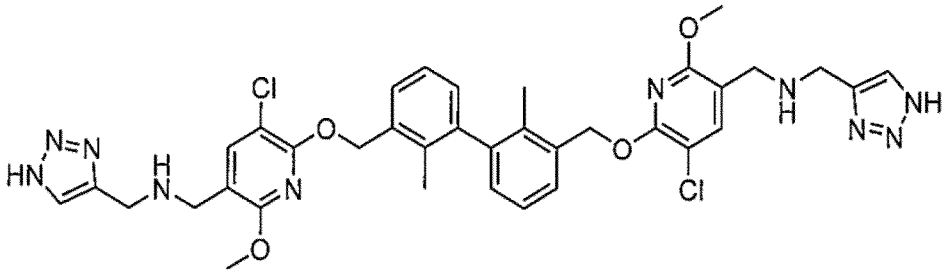
基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(*N*-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)甲胺) (或1,1'-(6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(N-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)甲胺))



【1068】使用通用還原性胺化程序A用(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲胺取代(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸來製備1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(*N*-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)甲胺)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.56 (s, 4H), 4.30 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 2.56 (s, 6H), 2.09 (s, 6H)。ES/MS (M+1): 775.2。

【1069】

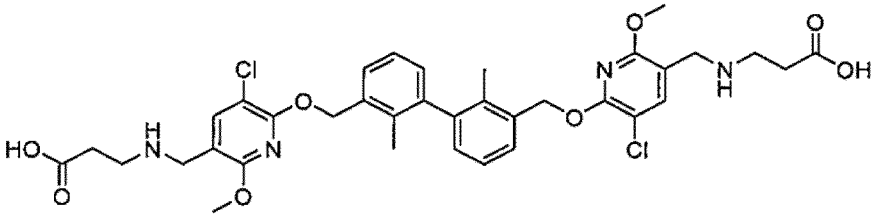
實例171：1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(*N*-((1*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)甲胺) (或1,1'-(6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(N-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)甲胺))



【1070】使用通用還原性胺化程序A用(1H-1,2,3-三唑-4-基)甲胺鹽酸鹽取代(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸，且與二甲基甲醯胺等比例添加二氯甲烷(0.0125 M)來製備1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(*N*-((1*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)甲胺)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.79 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.39 (s, 4H), 4.18 (s, 4H), 4.03 (s, 6H), 2.08 (s, 6H)。ES/MS (M+1): 745.0。

【1071】

實例172：3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丙酸

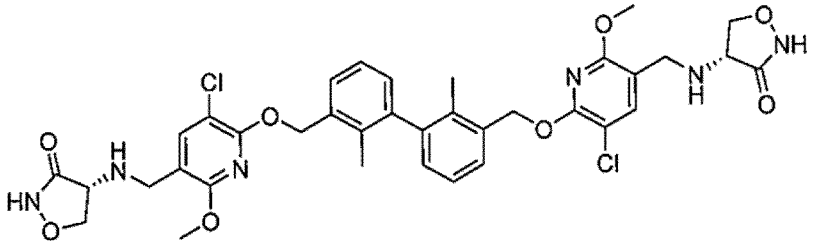


【1072】使用通用還原性胺化程序G用3-胺基丙酸取代(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸來製備3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丙酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.15 (s, 4H), 4.06 (s, 6H), 3.27 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 2.75 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H)。ES/MS (M+1): 726.9。

【1073】

實例173：(4R,4'R)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙

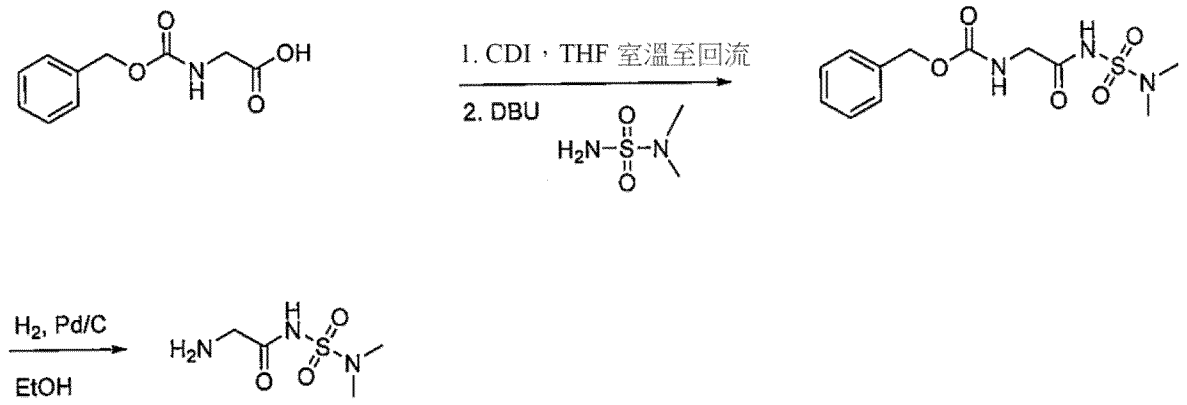
(異噁唑啶-3-酮)（或(4R,4'R)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(異噁唑啶-3-酮))



【1074】使用通用還原性胺化程序A用(*R*)-4-胺基異噁唑啶-3-酮取代(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸，且與二甲基甲醯胺等比例添加二氯甲烷(0.0125 M)來製備(4*R*,4'*R*)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(異噁唑啶-3-酮)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.82 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.70 (dd, J = 9.7, 8.0 Hz, 2H), 4.51 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.45 - 4.32 (m, 4H), 4.21 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.05 (s, 6H), 2.08 (s, 6H)。ES/MS (M+1): 752.8。

【1075】

實例174：2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(*N*-(*N*,*N*-二甲胺磺醯基)乙醯胺)-2-胺基-*N*-(*N*,*N*-二甲胺磺醯基)乙醯胺(或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(N-(N,N-二甲胺磺醯基)乙醯胺))



【1076】

(2-((*N*,*N*-二甲胺磺醯基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸苯甲酯

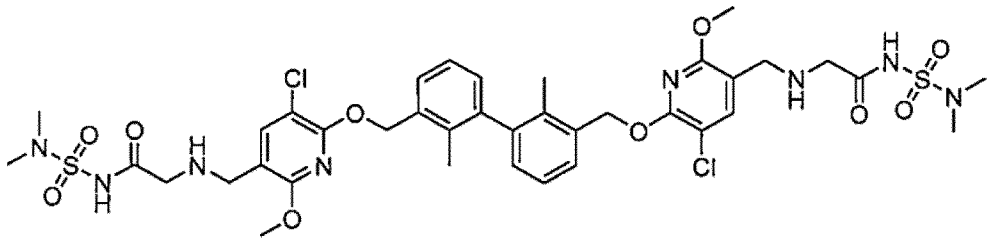
向((苯甲基氧基)羰基)甘胺酸(2.00 g，9.56 mmol)於四氫呋喃(40 mL)中之溶液中添加羰基二咪唑(1.55 g，956 mmol)。觀測到輕微氣體逸出。在30分鐘之後，將溶液在回流下加熱1.5小時。使溶液冷卻至室溫，且添加*N*,*N*-二甲基磺醯胺(1.18 g，9.56 mmol)。將溶液在室溫下攪拌15分鐘。添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯於四氫呋喃(5 mL)中之溶液。在22小時之後，將反應物傾入冰冷0.75 N鹽酸(100 mL)中。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取水相。用鹽水(50 mL)洗滌經合併之有機相，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑。使殘餘物經過急驟層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑，得到(2-((*N*,*N*-二甲胺磺醯基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸苯甲酯。

【1077】

2-胺基-*N*-(*N*,*N*-二甲胺磺醯基)乙醯胺

向(2-(甲磺醯胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸苯甲酯(1.86 g，5.90 mmol)於乙醇(30 mL)中之溶液中添加10%鈀/碳(628 mg，0.590 mmol)。將大氣與氫氣(氣囊)交換。在攪拌1小時之後，固體已沈澱。移除氫氣。經由矽藻土過濾移除固體(以及催化劑)。用水(30 mL)洗滌固體。經由針

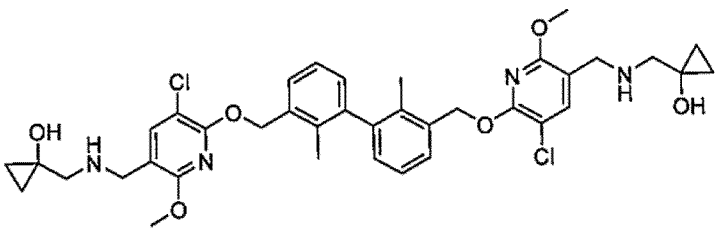
筒過濾器過濾水相，且使其經過凍乾，得到2-胺基-N-(N,N-二甲胺磺醯基)乙醯胺。



【1078】 使用通用還原性胺化程序G用2-胺基-*N*-(*N*,*N*-二甲胺磺醯基)乙醯胺取代(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸來製備2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(*N*-(*N*,*N*-二甲胺磺醯基)乙醯胺)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.80 (s, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.19 (s, 4H), 4.06 (s, 6H), 3.90 (s, 4H), 2.90 (s, 12H), 2.09 (s, 6H)。ES/MS (M+1): 910.9。

【1079】

實例175：1,1'-(((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(亞甲基))雙(環丙-1-醇) (或1,1'-((((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(亞甲基))雙(環丙-1-醇))

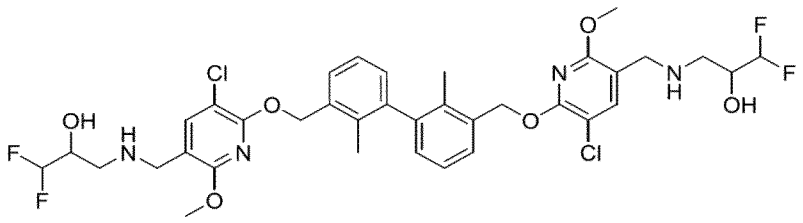


【1080】 使用通用還原性胺化程序G用1-(胺基甲基)環丙-1-醇取代(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸，用甲醇取代乙醇，且省略氫氧化鉀來製備1,1'-

((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(亞甲基))雙(環丙-1-醇)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81 (s, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.21 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 3.12 (s, 5H), 2.09 (s, 6H), 0.93 - 0.85 (m, 4H), 0.74 - 0.66 (m, 4H)。ES/MS (M+1): 722.9。

【1081】

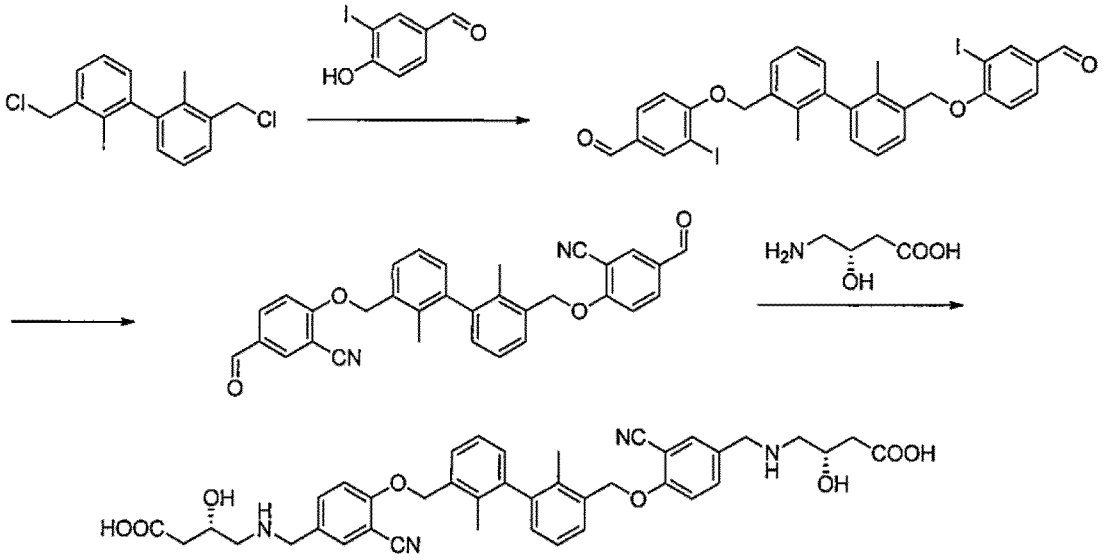
實例176：3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(1,1-二氟丙-2-醇) (或3,3'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(1,1-二氟丙-2-醇))



【1082】使用通用還原性胺化程序A用3-胺基-1,1-二氟丙-2-醇鹽酸鹽取代(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸，用二異丙基乙胺取代三乙胺且與二甲基甲醯胺等比例添加乙醇(0.0125 M)來製備3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(1,1-二氟丙-2-醇)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81 (s, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.98 - 5.66 (m, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.18 (d, J = 1.3 Hz, 4H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 4.05 (s, 6H), 3.24 (dd, J = 12.8, 3.3 Hz, 2H), 3.12 (dd, J = 13.0, 9.9 Hz, 2H), 2.09 (s, 6H)。ES/MS (M+1): 770.8。

【1083】

實例177：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(3-氰基-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)



【1084】將3,3'-雙(氯甲基)-2,2'-二甲基-1,1'-聯苯(100 mg，0.358 mmol)、4-羥基-3-碘苯甲醛(266 mg，1.07 mmol)、碳酸銫(350 mg，1.07 mmol)及碘化鈉(161 mg，1.07 mmol)於二甲基甲醯胺(3 mL)中之懸浮液在20℃下攪拌20小時。用乙酸乙酯(30 ml)稀釋混合物，且用水(2 × 10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥有機相，且在減壓下移除溶劑。使殘餘物經過急驟層析(0 -50%乙酸乙酯/己烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑，得到4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(3-碘苯甲醛)。

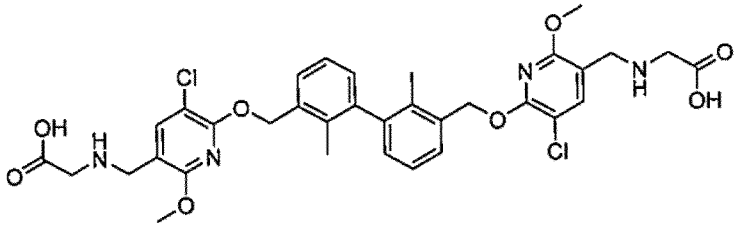
【1085】將4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(3-碘苯甲醛) (75 mg，0.107 mmol)及氰化銅(I) (24 mg，0.267 mmol)與二甲基甲醯胺(2 mL)組合，且在微波反應器中於140℃下加熱20分鐘。反應物具有單CN及所要物質。用乙酸乙酯(10 mL)及水(10 mL)稀

釋反應物。形成固體，藉由過濾來對其進行移除。用水(2 × 10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌有機相。經硫酸鈉乾燥有機相，且在減壓下移除溶劑。使殘餘物經過急驟層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑，得到6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(3-甲醯基苯甲腈)。

【1086】 遵循還原性胺化程序A用甘胺酸(10當量)取代(3S)-4-胺基-3-羥基丁酸(6當量)且使用10當量三甲胺而非6當量持續16小時之反應時間來製備(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(3-氰基-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.80 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 5.36 (s, 4H), 4.33 - 4.24 (m, 1H), 4.23 (s, 4H), 3.20 (dd, J = 12.6, 3.1 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 12.4, 9.5 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H)。ES/MS (M+1): 707.1。

【1087】

實例178：2,2'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二乙酸(或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二乙酸)

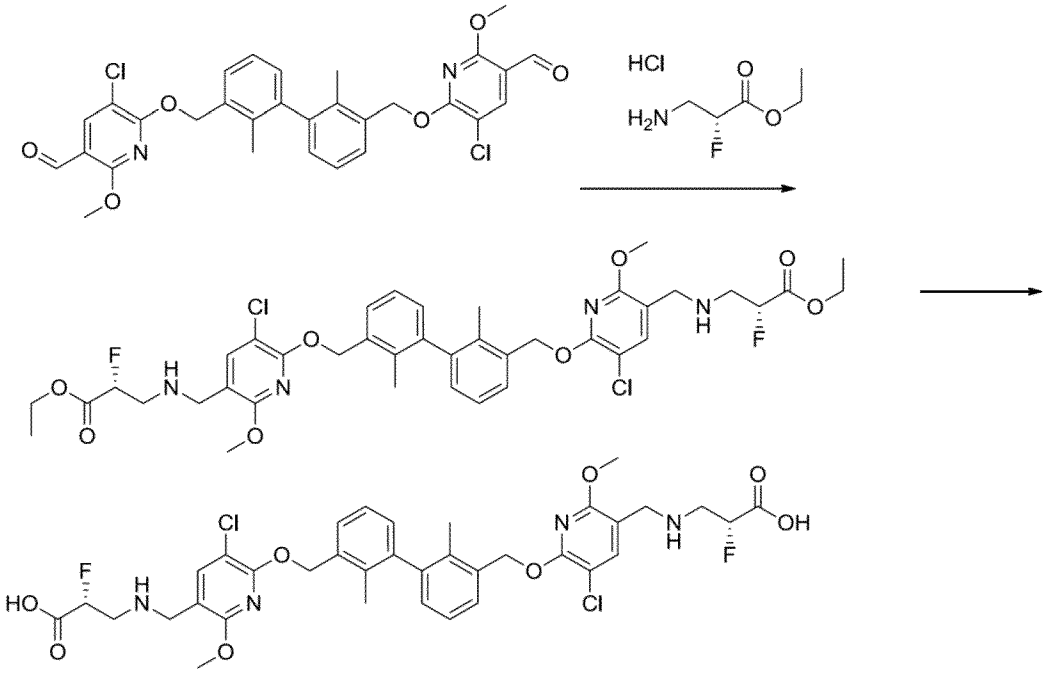


【1088】 遵循還原性胺化程序G用甘胺酸取代(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁

酸來製備2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二乙酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.80 (s, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.18 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 3.87 (s, 4H), 2.09 (s, 6H)。ES/MS (M+1): 698.8。

【1089】

實例179：(2R,2'R)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2-氟丙酸) (或(2R,2'R)-3,3'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2-氟丙酸))

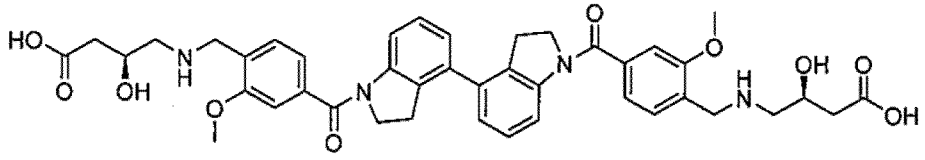


【1090】 遵循還原性胺化程序G，用(R)-3-胺基-2-氟丙酸乙酯鹽酸鹽取代(3*S*)-4-胺基-3-羥基丁酸來製備3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))(2R,2'R)-雙(2-氟丙酸)二乙酯雙三氟乙酸鹽。

【1091】 向3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))(2R,2'R)-雙(2-氟丙酸)二乙酯雙三氟乙酸鹽 (20 mg，0.0191 mmol)於甲醇中之溶液中添加氫氧化鋰(4.57 mg，0.191 mmol)於水(0.5 mL)中之溶液。在1小時之後，添加三氟乙酸(0.2 mL)，且在減壓下移除約一半溶劑。使溶液經過製備型HPLC (溶離劑：0.1%三氟乙酸/0.1乙腈)。合併含有產物之清潔溶離份，且使其經過凍乾，得到(2R,2'R)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2-氟丙酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.82 (s, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 5.36 (dd, J = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 8.3, 3.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 4H), 4.06 (s, 6H), 3.69 - 3.45 (m, 4H), 2.08 (s, 6H)。^{19}F NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ -195.66。ES/MS (M+1): 762.9。

【1092】

實例180：(3S,3'S)-4,4'-((((([4,4'-聯吲哚啉]-1,1'-二羰基)雙(2-甲氧基-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)

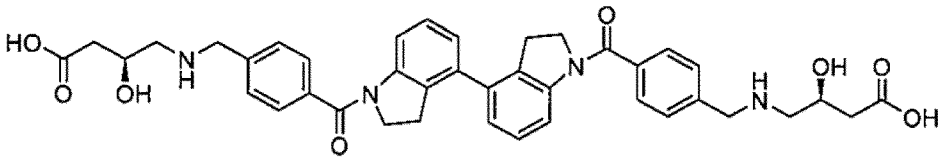


【1093】 在圓底燒瓶中，將4,4'-([4,4'-聯吲哚啉]-1,1'-二羰基)雙(2-甲氧基苯甲醛) (27.00 mg，0.048 mmol)溶解於12.00 mL甲醇與1.20 mL乙酸之混合物中。在室溫下向此溶液中添加(3S)-4-胺基-3-羥基丁酸(18.00 mg，0.151 mmol)。將燒瓶加蓋，且將溶液在室溫下攪拌30分鐘。

在室溫下向此溶液中添加2-甲基吡啶硼烷(16.00 mg，0.150 mmol)。將燒瓶加蓋，且在室溫下再攪拌混合物2小時。過濾反應物，且藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化，在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之(3S,3'S)-4,4'-((((([4,4'-聯吲哚啉]-1,1'-二羰基)雙(2-甲氧基-4,1-伸苯基))雙(氮二基))雙-(3-羥基丁酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.16 (s, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 1H), 7.36 - 7.18 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.03 - 3.87 (m, 3H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 3.01 (dq, J = 22.1, 9.0, 7.1 Hz, 3H), 2.55 (q, J = 5.4 Hz, 2H)。ES/MS M^{+1}: 767.33。

【1094】

實例181：(3S,3'S)-4,4'-((((([4,4'-聯吲哚啉]-1,1'-二羰基)雙(4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)

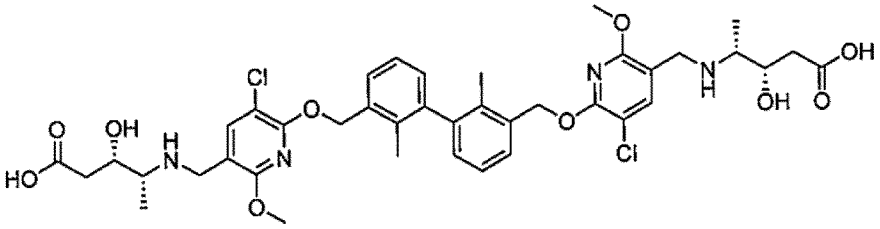


【1095】在圓底燒瓶中，將4,4'-([4,4'-聯吲哚啉]-1,1'-二羰基)雙(2-甲氧基苯甲醛) (22.00 mg，0.044 mmol)溶解於5.00 mL甲醇與5.50 mL乙酸之混合物中。在室溫下向此溶液中添加(3S)-4-胺基-3-羥基丁酸(16.00 mg，0.13 mmol)。將燒瓶加蓋，且將溶液在室溫下攪拌30分鐘。在室溫下向此溶液中添加2-甲基吡啶硼烷(14.00 mg，0.013 mmol)。將燒瓶加蓋，且在室溫下再攪拌混合物2小時。過濾反應物，且藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化，在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之(3S,3'S)-4,4'-((((([4,4'-聯吲哚啉]-1,1'-二羰基)雙(4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.65 - 8.51

(m, 1H), 8.27 (td, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.77 - 7.57 (m, 5H), 4.25 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 3.17 (dd, J = 12.6, 3.0 Hz, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 3H), 2.52 (t, J = 6.2 Hz, 2H)。ES/MS M^{+1}: 707.31。

【1096】

實例182：(3S,3'S,4R,4'R)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基戊酸) (或(3S,3'S,4R,4'R)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基戊酸))

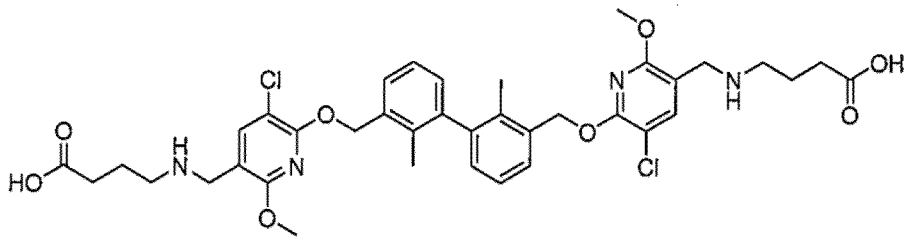


【1097】在圓底燒瓶中，在室溫下將(3S)-4-胺基-3-羥基-4-甲基丁酸鹽酸鹽(183.77 mg，1.08 mmol)溶解於6.0 mL DMF中，且將溶液在室溫下攪拌5分鐘。向此溶液中，在室溫下添加6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛) (63.00 mg，0.108 mmol)，後接添加三乙胺(0.100 mL)。將燒瓶加蓋，且在室溫下攪拌溶液。在30分鐘之後，在室溫下向混合物中添加氰基硼氫化鈉(68.00 mg，1.08 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(230.00 mg，1.08 mmol)，且再攪拌溶液4小時。過濾反應物，且藉由逆相HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化，在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之(3S,3'S,4R,4'R)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基戊酸)。

^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.82 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.43 (td, J = 6.6, 2.8 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.39 (qd, J = 6.7, 2.7 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。ES/MS M^{+1}: 815.28。

【1098】

實例183：4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丁酸(或4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丁酸)

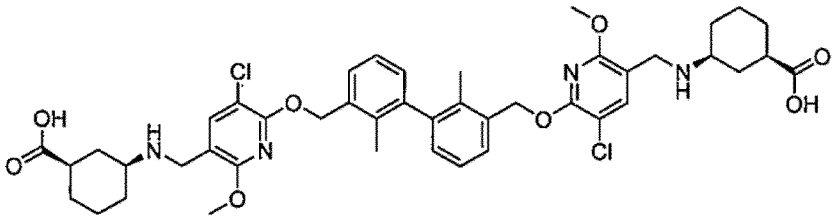


【1099】在圓底燒瓶中，在室溫下將(3S)-4-胺基-3-羥基-4-甲基丁酸(124.15 mg，1.20 mmol)溶解於6.0 mL DMF中，且將溶液在室溫下攪拌5分鐘。在室溫下向此溶液中添加6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛) (70.00 mg，0.120 mmol)。遵循通用還原性胺化程序C，在凍乾後獲得呈雙三氟乙酸鹽形式之4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丁酸(8.00、0.01 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.80 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.19 - 3.03 (m, 2H), 2.98 (s, 1H),

2.85 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 2.46 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.96 (dt, J = 14.8, 7.2 Hz, 2H)。ES/MS M^{+1}: 755.26。

【1100】

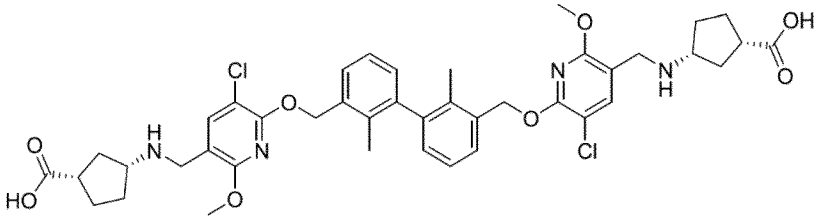
實例184：(1R,1'R,3S,3'S)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環己烷-1-甲酸) (或(1R,1'R,3S,3'S)-3,3'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環己烷-1-甲酸))



【1101】在圓底燒瓶中，在室溫下將(3S)-4-胺基-3-羥基-4-甲基丁酸(123.15 mg，0.86 mmol)溶解於3.0 mL DMF中，且將溶液在室溫下攪拌5分鐘。在室溫下向此溶液中添加6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛) (50.00 mg，0.086 mmol)。遵循通用還原性胺化程序C，在凍乾後獲得呈雙三氟乙酸鹽形式之(1R,1'R,3S,3'S)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環己烷-1-甲酸) (20.00 mg，0.02 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.30 - 3.11 (m, 1H), 2.53 - 2.35 (m, 2H), 2.18 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.11 - 1.87 (m, 5H), 1.67 - 1.16 (m, 4H)。ES/MS M^{+1}: 835.32。

【1102】

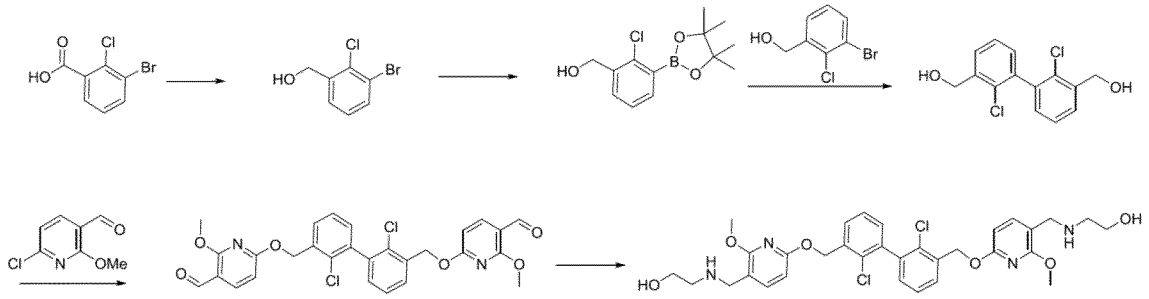
實例185：(1S,1'S,3R,3'R)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環戊烷-1-甲酸) (或(1S,1'S,3R,3'R)-3,3'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環戊烷-1-甲酸))



【1103】在圓底燒瓶中，在室溫下將(3S)-4-胺基-3-羥基-4-甲基丁酸(37.00 mg，0.28 mmol)溶解於3.0 mL DMF中，且將溶液在室溫下攪拌5分鐘。在室溫下向此溶液中添加6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛) (50.00 mg，0.086 mmol)。遵循通用還原性胺化程序C，在凍乾後獲得呈雙三氟乙酸鹽形式之(1S,1'S,3R,3'R)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環戊烷-1-甲酸) (35.00 mg，0.04 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.74 - 3.60 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.85 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 2.38 (dt, J = 13.6, 7.7 Hz, 1H), 2.22 (dd, J = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 7H), 1.83 (dd, J = 13.8, 7.0 Hz, 1H)。ES/MS M^{+1}: 807.29。

【1104】

實例186：2,2'-((((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(乙-1-醇) (或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(乙-1-醇))



【1105】步驟1：(3-溴-2-氯苯基)甲醇：在氮氣下於0℃下向3-溴-2-氯苯甲酸(4.128 g，17.5 mmol)於無水THF (30 mL)中之溶液中逐滴添加硼烷-二甲硫複合物(1.6 mL)。在添加完成之後，將混合物加熱至回流持續3小時。使混合物冷卻至室溫，且將其緩慢傾入水中。用DCM萃取水層，且乾燥(Na_2SO_4)經合併之有機層，且在真空中移除溶劑，得到產物。

【1106】步驟2：(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)甲醇：向圓底燒瓶中裝入二噁烷(30 mL)，且使氮氣鼓泡通過持續10分鐘。添加(3-溴-2-氯苯基)甲醇(2 g，9.03 mmol)，且使氮氣鼓泡通過片刻。添加乙酸鉀(2.66 g，27.1 mmol)。添加雙(頻哪醇根基)二硼(3.67 g，23.87 mmol)，且隨後添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0.66 g，1.94 mmol)。將反應物在80℃下加熱隔夜。用乙酸乙酯稀釋反應物，經由矽藻土床過濾，且用乙酸乙酯洗滌該床。在真空下濃縮經合併之有機部分，得到黑色糊狀殘餘物。藉由矽膠管柱用5-30% EtOAc/己烷來純化此粗殘餘物，得到呈固體狀之產物。

【1107】步驟3：(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)二甲醇：用氮氣

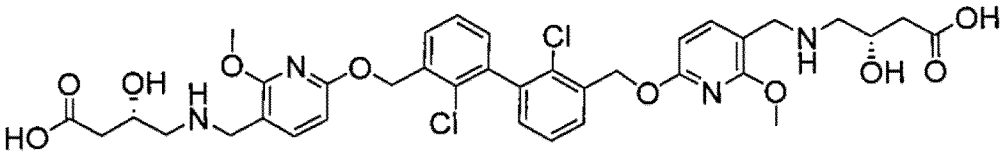
吹掃(3-溴-2-氯苯基)甲醇(600 mg，2.71 mmol)、(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)甲醇(728 mg，2.71 mmol)、K_2CO_3 (936 mg，6.77 mmol)於1,4-二噁烷(9 mL)及水(2.3 mL)中之溶液持續5分鐘。添加Pd(dppf)Cl_2.DCM (198 mg，0.27 mmol)，且將反應混合物在100℃下加熱12小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物，且用MeOH洗滌該墊。將濾液濃縮至乾燥，且藉由矽膠管柱用0-30% EtOAc/己烷來純化殘餘物，得到產物。

【1108】步驟4：6,6'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛)：將碳酸銫(1.3 g，4.04 mmol)、乙酸鈀(II) (46 mg，0.20 mmol)、2-二第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(第三丁基Xphos)(171 mg，0.40 mmol)、6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(434 mg，2.53 mmol)及(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)二甲醇(286 mg，1.01 mmol)於甲苯(6 mL)中之混合物在85℃下加熱4小時。使反應混合物冷卻，且藉由管柱層析(1%乙酸乙酯/己烷-50%乙酸乙酯/己烷)來純化，得到呈固體狀之產物。

【1109】步驟5：2,2'-((((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(乙-1-醇)：使用還原性胺化程序E來製備化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 - 8.59 (m, 4H), 7.77 (d, 2H), 7.61 (dd, 2H), 7.44 (t, 2H), 7.30 (dd, 2H), 6.56 (d, 2H), 5.58 - 5.44 (m, 4H), 4.04 (d, 4H), 3.87 (s, 6H), 3.64 (t, 4H), 2.95 (t, 4H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{32}H_{36}Cl_2N_4O_6$ $[M+H]^+$計算值: 643.2; 實驗值: 643.1。

【1110】

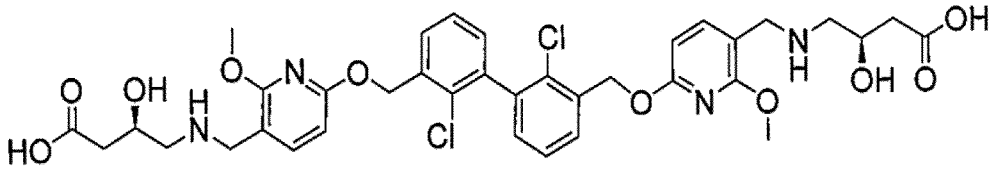
實例187：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【1111】使用還原性胺化程序E用(S)-4-胺基-3-羥基丁酸對6,6'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛進行還原性胺化，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 - 8.49 (m, 4H), 7.77 (d, 2H), 7.71 - 7.53 (m, 4H), 7.45 (t, 2H), 7.30 (dd, 2H), 6.56 (d, 2H), 5.65 - 5.40 (m, 4H), 4.15 (d, 2H), 4.04 (d, 4H), 3.87 (s, 6H), 2.98 (s, 2H), 2.86 (d, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.46 - 2.27 (m, 4H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{36}H_{40}Cl_2N_4O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 759.2.2; 實驗值: 759.1。

【1112】

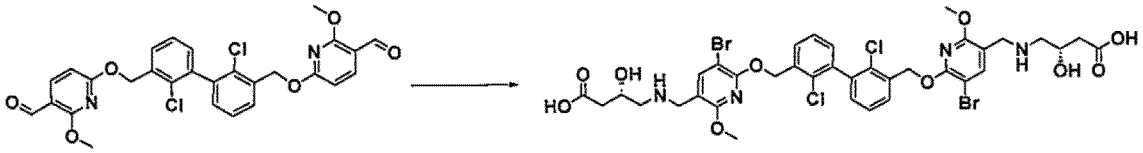
實例188：(3R,3'R)-4,4'-((((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【1113】使用還原性胺化程序E用(R)-4-胺基-3-羥基丁酸對6,6'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛進行還原性胺化，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.71 (d, 2H), 7.58 (dd, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.23 (dd, 2H), 6.55 (d, 2H), 5.59 (d, 4H), 4.28 (m, 2H), 4.17 (s, 4H), 3.97 (d, 6H), 3.19 (dd, 2H), 2.98 (dd, 2H), 2.54 (d, 4H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{36}H_{40}Cl_2N_4O_{10}$ $[M+H]^+$ 計算值: 759.2; 實驗值: 759.0。

【1114】

實例189：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



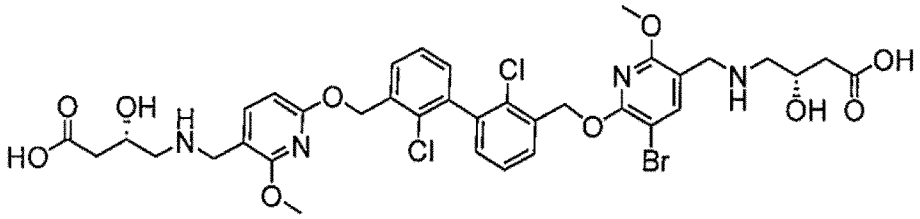
【1115】步驟1. 將6,6'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛) (60 mg，0.11 mmol)稱量至小燒瓶中，且添加DCM (1.5 mL)直至所有固體溶解為止。用1.5 mL DMF稀釋反應混合物，且用NBS (43 mg，0.24 mmol)及10 mol% TFA (0.085 mL，DMF中之1%溶液)處理。在5小時之後，用DCM稀釋反應混合物，且用5%硫代硫酸鈉洗滌。用Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，且濃縮。殘餘物不經進一步純化即作為粗物質用於下一步驟中。

【1116】步驟2：使用還原性胺化程序G用(S)-4-胺基-3-羥基丁酸對

6,6'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛進行還原性胺化，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.99 (s, 2H), 7.63 (dd, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.26 (dd, 2H), 5.67 (d, 4H), 4.28 (m, 2H), 4.16 (s, 4H), 3.99 (s, 6H), 3.21 (dd, 2H), 3.00 (dd, 2H), 2.54 (d, 4H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{36}H_{38}Br_2Cl_2N_4O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 915.0; 實驗值: 916.7。

【1117】

實例190：(S)-4-(((6-((3'-(((3-溴-5-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸

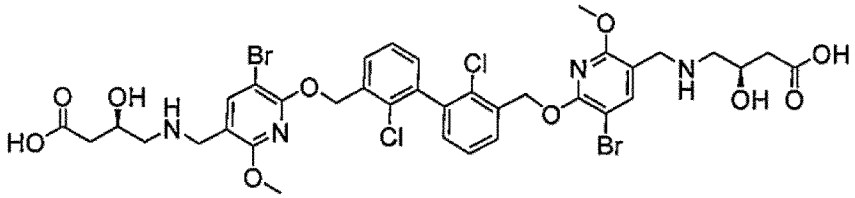


【1118】以來自實例189之副產物的形式分離出標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.98 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 5.67 (d, 2H), 5.63 - 5.54 (m, 2H), 4.37 - 4.22 (m, 2H), 4.16 (d, 4H), 3.98 (d, 6H), 3.20 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.54 (m, 4H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{36}H_{39}BrCl_2N_4O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 837.1; 實驗值: 838.8。

【1119】

實例191：(3R,3'R)-4,4'-((((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙

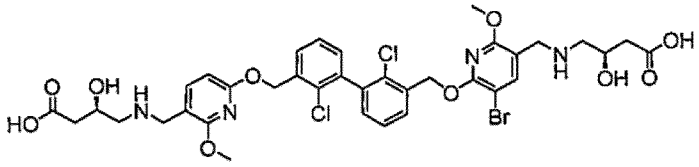
(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【1120】使用還原性胺化程序G用(R)-4-胺基-3-羥基丁酸對6,6'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛進行還原性胺化，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.98 (s, 2H), 7.63 (dd, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.26 (dd, 2H), 5.77 - 5.53 (m, 4H), 4.40 - 4.23 (m, 2H), 4.16 (s, 4H), 3.21 (dd, 2H), 3.00 (dd, 2H), 2.54 (d, 4H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{36}H_{38}Br_2Cl_2N_4O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 915.0; 實驗值: 917.0。

【1121】

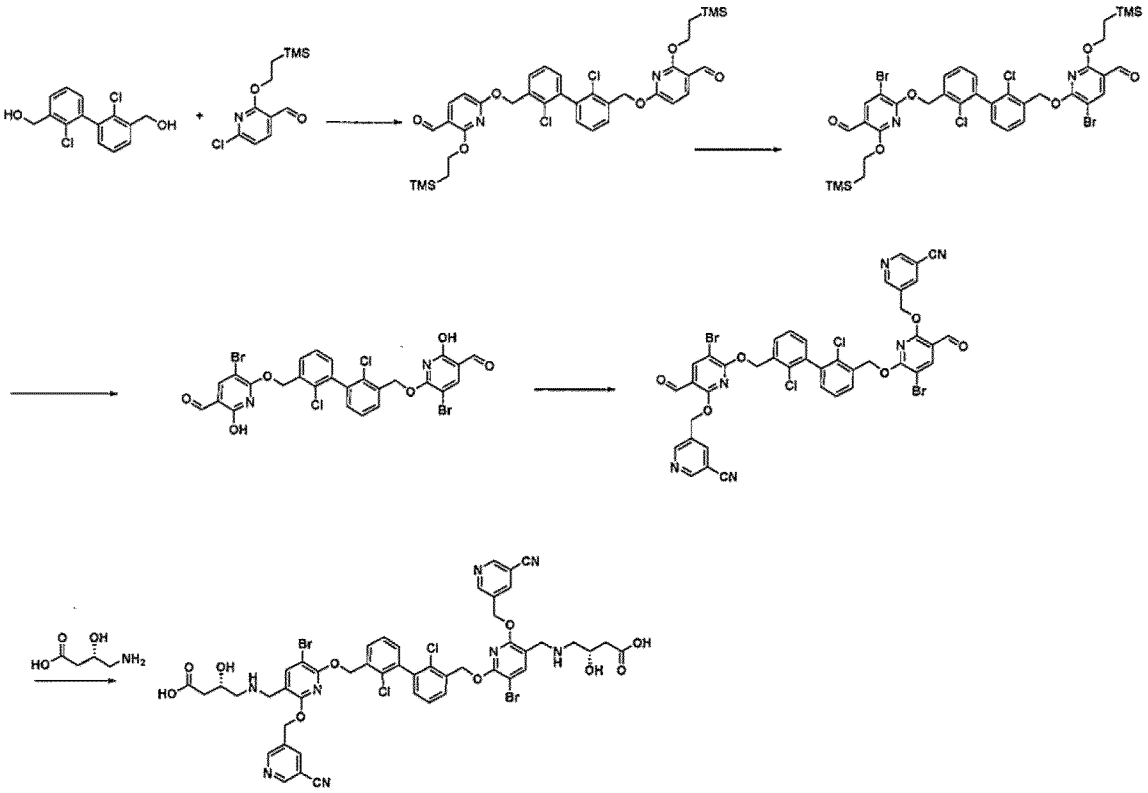
實例192：(R)-4-(((6-((3'-(((3-溴-5-((((R)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1122】以來自實例191之副產物的形式分離出標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.98 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.40 (dt, 2H), 7.24 (dt, 2H), 6.55 (d, 1H), 5.67 (d, 2H), 5.63 - 5.53 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.16 (d, 4H), 3.98 (d, 6H), 3.20 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.54 (dd, 4H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{36}H_{39}BrCl_2N_4O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 837.1; 實驗值: 839.0。

【1123】

實例193：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【1124】步驟1：6,6'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛)：在密封管中於95℃下加熱碳酸銫(2.75 g，8.47 mmol)、乙酸鈀(II) (95 mg，0.42 mmol)、2-二第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(第三丁基Xphos) (225 mg，0.53 mmol)、6-氯-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(1.256 g，4.87 mmol)及(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)二甲醇(600 mg，2.12 mmol)於甲苯(6 mL)中之混合物。在3小時之後，使反應混合物冷卻，且經由矽藻土墊過濾，且用DCM清洗。濃縮濾液，且藉由管柱層析用10%至20%乙酸乙酯/

己烷來純化殘餘物，得到產物。

【1125】 步驟2：6,6'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛)：將6,6'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛) (726 mg)懸浮於4.5 mL AcOH中，且音波處理10分鐘。添加含乙酸鈉(205 mg)及溴(400 mg，0.13 mL)之0.6 mL AcOH。在40分鐘之後，用30 mL DCM及45 mL 2 M NaOH稀釋反應物。在攪拌10分鐘之後，分離有機層，且用DCM (20 mL)萃取水層。乾燥有機層，且濃縮，得到粗產物。

【1126】 步驟3：6,6'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-羥基菸鹼醛)：將6,6'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛) (550 mg)及CsF (390 mg)於DMF (4 mL)中之混合物在60℃下攪拌90分鐘。隨後用NH_4Cl水溶液使反應混合物淬滅，且用CH_2Cl_2萃取。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，且濃縮。殘餘物用於下一步驟。

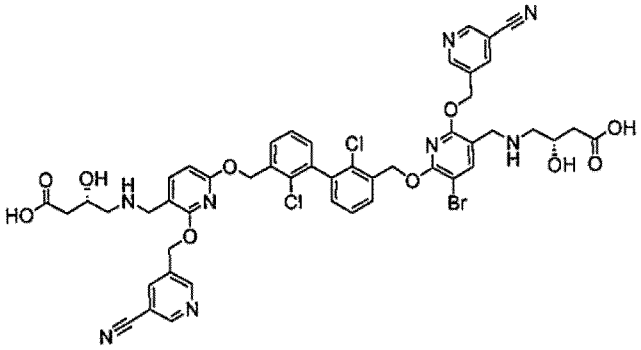
【1127】 步驟4：5,5'-((((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-3-甲醯基吡啶-6,2-二基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈：將6,6'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-羥基菸鹼醛) (385 mg)、5-(氯甲基)菸鹼腈(258 mg)及K_2CO_3 (390 mg)溶解於5 mL DMF中。添加NaI (190 mg)。隨後將溶液加熱至60℃。用DCM及水稀釋反應混合物。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，且濃縮。殘餘物用於下一步驟。

【1128】 步驟5：使用還原性胺化程序G用(S)-4-胺基-3-羥基丁酸對

5,5'-((((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-3-甲醯基吡啶-6,2-二基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈進行還原性胺化，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.86 (dd, 4H), 8.27 (t, 2H), 8.07 (s, 2H), 7.57 (dd, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 5.71 - 5.41 (m, 8H), 4.34 - 4.20 (m, 6H), 3.25 (dd, 2H), 3.03 (dd, 2H), 2.54 (dd, 4H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{48}H_{42}Br_2Cl_2N_8O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 1119.1; 實驗值: 1121.1。

【1129】

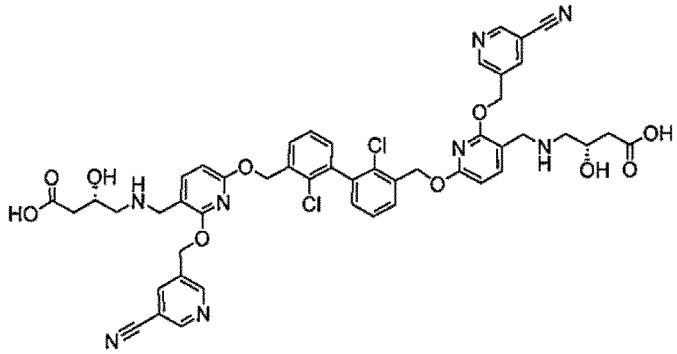
實例194：(S)-4-(((6-((3'-(((3-溴-5-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-6-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1130】以來自實例193之副產物的形式分離出標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.93 - 8.72 (m, 4H), 8.32 - 8.18 (m, 2H), 7.84 - 7.70 (m, 2H), 7.66 - 7.43 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.30 - 7.13 (m, 2H), 6.68 - 6.53 (m, 1H), 5.73 - 5.36 (m, 8H), 4.37 - 4.09 (m, 6H), 3.27 - 2.93 (m, 4H), 2.53 (m, 4H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{48}H_{43}BrCl_2N_8O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 1041.2; 實驗值: 1042.9。

【1131】

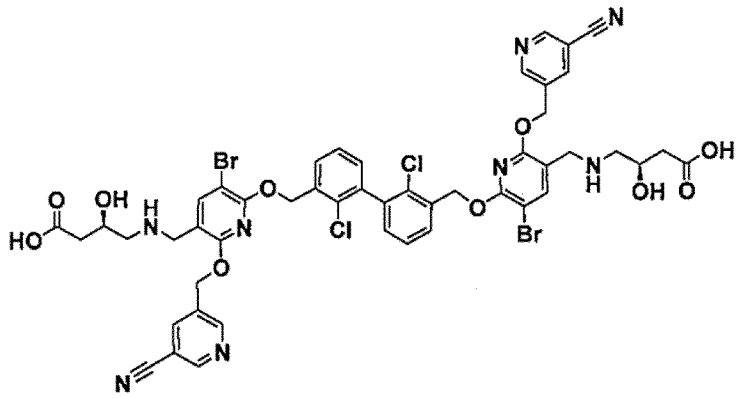
實例195：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【1132】使用還原性胺化程序G用(S)-4-胺基-3-羥基丁酸對5,5'-((((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(3-甲醯基吡啶-6,2-二基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈進行還原性胺化，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.88 (d, 2H), 8.86 - 8.75 (m, 2H), 8.25 (t, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.60 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.63 (dd, 2H), 5.53 (m, 8H), 4.26 (d, 6H), 3.23 (dd, 2H), 3.13 - 2.95 (m, 2H), 2.54 (dd, 4H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{48}H_{44}Cl_2N_8O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 963.3; 實驗值: 963.2。

【1133】

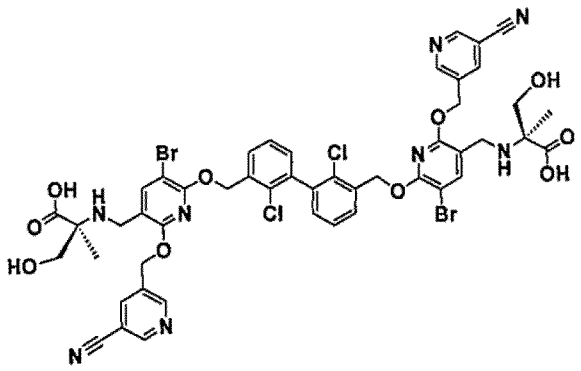
實例196：(3R,3'R)-4,4'-((((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【1134】使用還原性胺化程序G用(R)-4-胺基-3-羥基丁酸對5,5'-((((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-3-甲醯基吡啶-6,2-二基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈進行還原性胺化，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.89 (d, 2H), 8.84 (dd, 2H), 8.26 (t, 2H), 8.07 (s, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.27 (dd, 2H), 5.71 - 5.30 (m, 8H), 4.26 (m, 6H), 3.25 (dd, 1H), 3.13 - 2.93 (m, 2H), 2.54 (dd, 4H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{48}H_{42}Br_2Cl_2N_8O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 1119.1; 實驗值: 1120.9。

【1135】

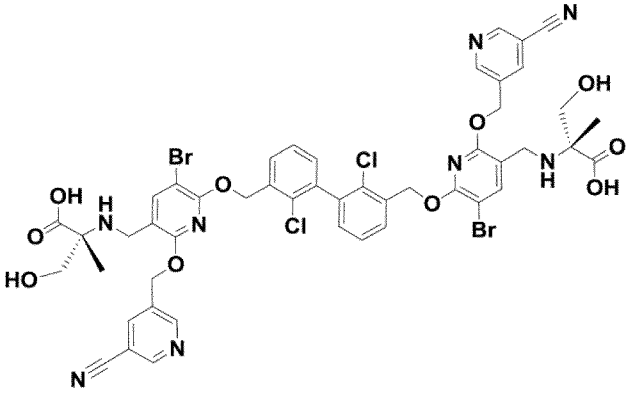
實例197：(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸) (或(2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸))



【1136】使用還原性胺化程序G用(S)-2-胺基-3-羥基-2-甲基丙酸對5,5'-((((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-3-甲醯基吡啶-6,2-二基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈進行還原性胺化，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.90 (d, 2H), 8.87 - 8.76 (m, 2H), 8.29 (t, 2H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 7.40 (t, 2H), 7.27 (dd, 2H), 5.66 - 5.43 (m, 8H), 4.25 (s, 4H), 4.00 (d, 2H), 3.80 (d, 2H), 1.54 (d, J = 9.9 Hz, 6H) 。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{48}H_{42}Br_2Cl_2N_8O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 1119.1; 實驗值: 1120.8。

【1137】

實例198：(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸)

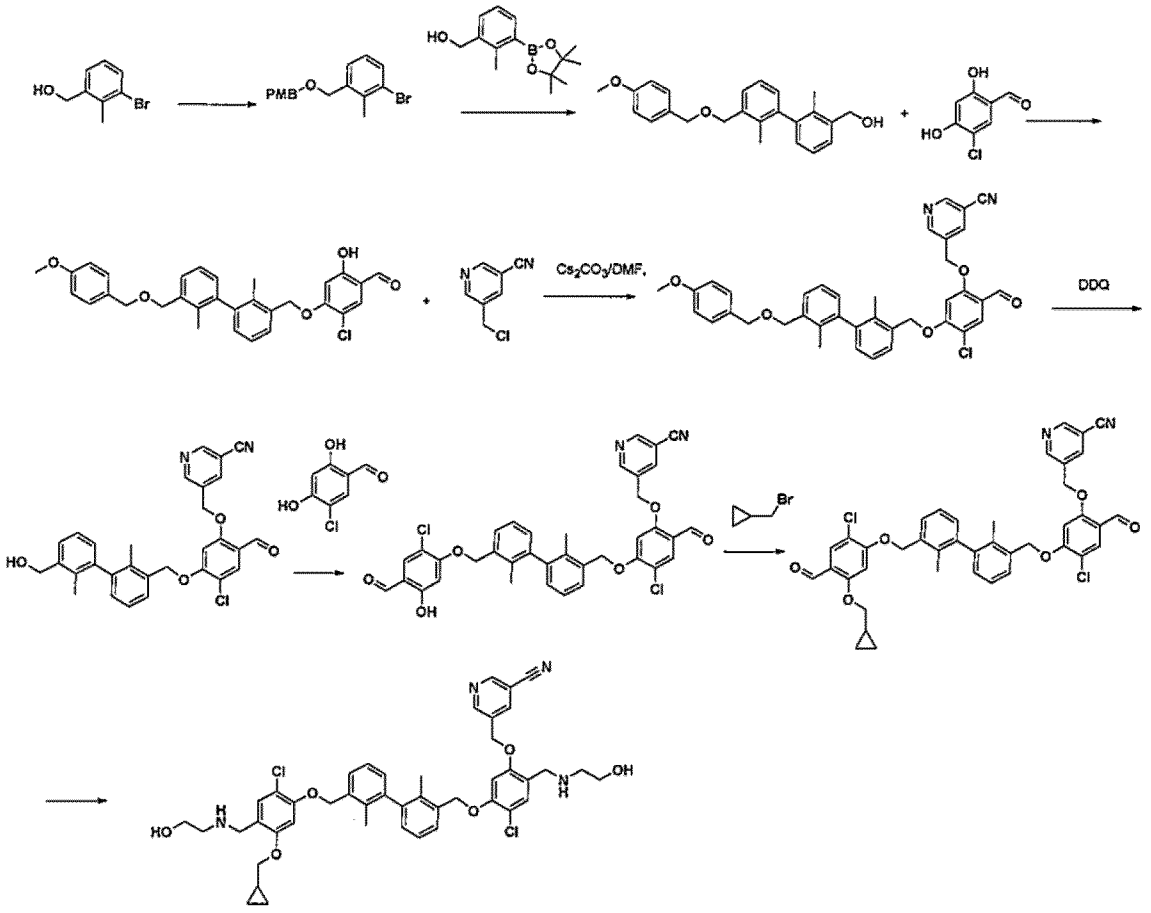


【1138】使用還原性胺化程序G用(R)-2-胺基-3-羥基-2-甲基丙酸對5,5'-((((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-3-

甲醯基吡啶-6,2-二基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈進行還原性胺化，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.90 (s, 2H), 8.81 (d, 2H), 8.29 (t, 2H), 8.10 (s, 2H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.40 (t, 2H), 7.27 (dd, 2H), 5.69 - 5.41 (m, 8H), 4.25 (s, 4H), 4.01 (d, 2H), 3.80 (d, 2H), 1.54 (d, 6H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{48}H_{42}Br_2Cl_2N_8O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 1119.1; 實驗值: 1120.9。

【1139】

實例199：5-((4-氯-5-((3'-((2-氯-5-(環丙基甲氧基)-4-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈



【1140】步驟1：1-溴-3-(((4-甲氧基苯甲基)氧基)甲基)-2-甲基苯：向(3-溴-2-甲基苯基)甲醇(2 g，9.95 mmol)於無水DMF (16 mL)中之攪拌

溶液中添加60% NaH (418 mg，10.44 mmol)。在攪拌反應混合物30分鐘之後，在0℃下添加1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(1.636 g，10.44 mmol)，且將反應混合物在室溫下再攪拌2小時。隨後用Et_2O及水稀釋反應物。用鹽水洗滌有機相，且用Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮。經由矽膠管柱層析用0-15% EtOAc/己烷來純化殘餘物，得到產物。

【1141】 步驟2：(3'-(((4-M乙氧基苯甲基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲醇：用氮氣吹掃1-溴-3-(((4-甲氧基苯甲基)氧基)甲基)-2-甲基苯(400 mg，1.245 mmol)、(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)甲醇(340 mg，1.37 mmol)、K_2CO_3 (516 mg，3.74 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)及水(1.5 mL)中之溶液持續30分鐘。添加Pd(dppf)Cl_2.DCM (102 mg，0.125 mmol)，且將反應混合物在100℃下加熱12小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物，且用MeOH洗滌該墊。將濾液濃縮至乾燥，且藉由矽膠管柱層析用0-30% EtOAc/己烷來純化殘餘物，得到產物。

【1142】 步驟3：5-氯-2-羥基-4-((3'-(((4-甲氧基苯甲基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯甲醛：向5-氯-2,4-二羥基苯甲醛(136 mg，0.79 mmol)、三苯基膦(217 mg，0.88 mmol)及(3'-(((4-甲氧基苯甲基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲醇(315 mg，0.87 mmol)於無水四氫呋喃(2.6 mL)中之冷卻(0℃)溶液中逐滴添加含偶氮二甲酸二異丙酯(176 mg，0.87 mmol)之四氫呋喃(1.4 mL)。使所得反應混合物在攪拌下緩慢升溫至室溫持續隔夜。濃縮反應混合物，且藉由矽膠管柱層析用0-20% EtOAc/己烷來純化殘餘物，得到產物。

【1143】 步驟4：5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-(((4-甲氧基苯甲基)氧基)

甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈：在二甲基甲醯胺(2.2 mL)中組合碳酸銫(291 mg，0.89 mmol)、5-氯-2-羥基-4-((3'-(((4-甲氧基苯甲基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯甲醛(234 mg，0.45 mmol)。添加5-(氯甲基)菸鹼腈(138 mg，0.91 mmol)，且在75℃下攪拌隔夜。用CH_2Cl_2及水處理混合物。分離有機相，經Na_2SO_4乾燥，且濃縮。藉由矽膠管柱層析用0-20% EtOAc/己烷來純化殘餘物，得到呈固體狀之產物。

【1144】 步驟5：5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-((羥甲基))-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈：在室溫下向5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-(((4-甲氧基苯甲基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(612 mg，0.967 mM)於CH_2Cl_2 (20 mL)及水(4 mL)中之劇烈攪拌雙相溶液中添加2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌 (263 mg，1.16 mM)。用鋁箔覆蓋反應燒瓶以切斷光。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。用CH_2Cl_2及水稀釋粗物質。分離有機層，用Na_2SO_4乾燥，濃縮。經由矽膠管柱層析用0-5% MeOH/CH_2Cl_2來純化殘餘物，得到呈固體狀之產物。

【1145】 步驟6：5-((4-氯-5-((3'-((2-氯-4-甲醯基-5-羥基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈：向5-氯-2,4-二羥基苯甲醛(90 mg，0.522 mmol)、三苯基膦(143 mg，0.58 mmol)及5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-((羥甲基))-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈 (200 mg，0.39 mmol)於無水四氫呋喃(14 mL)中之冷卻(0℃)溶液中逐滴添加含偶氮二甲酸二異丙酯(116 mg，0.57 mmol)之四氫呋喃(1.1 mL)。使所得反應混合物在攪拌下緩慢

升溫至室溫持續隔夜。濃縮反應混合物，且藉由矽膠管柱用0-20% EtOAc/己烷來純化殘餘物，得到產物。

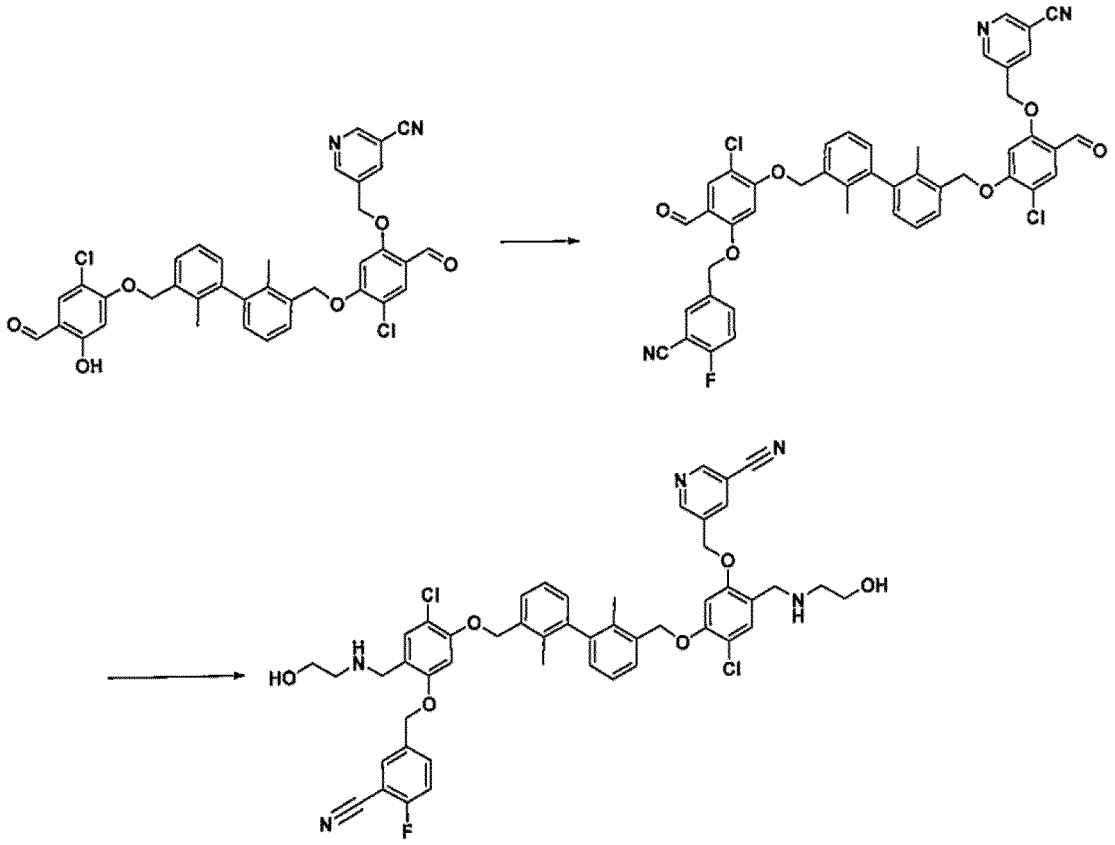
【1146】 步驟7：5-((4-氯-5-((3'-((2-氯-5-(環丙基甲氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈：將5-((4-氯-5-((3'-((2-氯-4-甲醯基-5-羥基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(22 mg，0.033 mmol)懸浮於二甲基甲醯胺(0.3 mL)中，添加碳酸銫(16 mg，0.042 mmol)，且攪拌反應物大致5分鐘，其中該反應物似乎展現溶解度改善。向反應物中添加(溴甲基)環丙烷(9 mg，0.066 mmol)。將反應物加蓋，且在65℃下攪拌1.5小時。用CH_2Cl_2及水處理混合物。分離有機相，經Na_2SO_4乾燥，且濃縮。藉由矽膠管柱用0-20% EtOAc/己烷來純化殘餘物，得到產物。

【1147】 步驟8：5-((4-氯-5-((3'-((2-氯-5-(環丙基甲氧基)-4-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈：使用還原性胺化程序C用2-胺基乙-1-醇對5-((4-氯-5-((3'-((2-氯-5-(環丙基甲氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈進行還原性胺化，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (m, 2H), 8.57 (s, 3H), 8.51 - 8.43 (m, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 5.36 (d, 2H), 5.35 - 5.22 (m, 4H), 4.10 (d, 4H), 3.96 (d, 2H), 3.62 (m, 4H), 2.94 (d, 4H), 2.01 (d, 6H), 1.24 (m, 1H), 0.66 - 0.50 (m, 2H), 0.42 - 0.27 (m, 2H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{45}H_{48}Cl_2N_4O_6$ $[M+H]^+$

計算值: 811.3; 實驗值: 811.2。

【1148】

實例200：5-((4-氯-5-((3'-((2-氯-5-((3-氰基-4-氟苯甲基)氧基)-4-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈



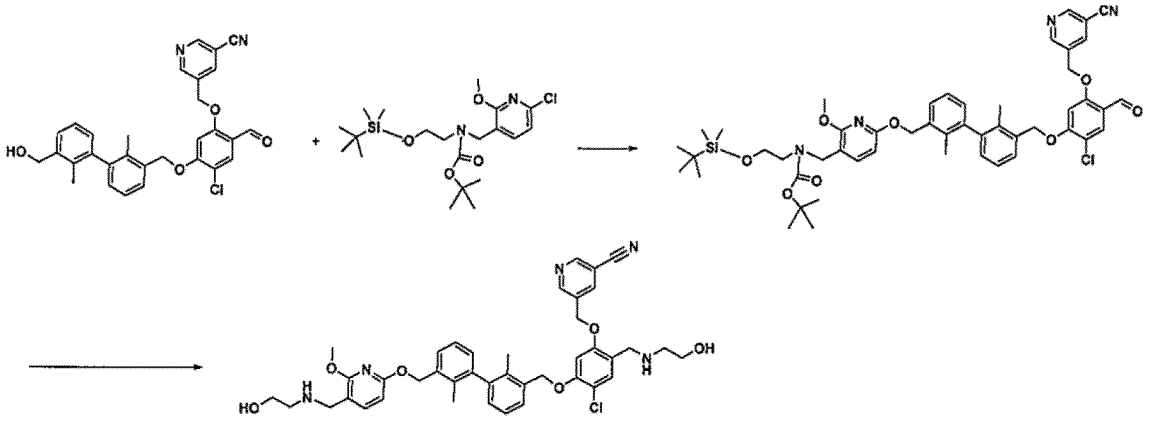
【1149】步驟1：5-((4-氯-5-((3'-((2-氯-5-((3-氰基-4-氟苯甲基)氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈：將5-((4-氯-5-((3'-((2-氯-4-甲醯基-5-羥基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(22 mg，0.033 mmol)懸浮於二甲基甲醯胺(0.4 mL)中，添加碳酸銫(13.5 mg，0.042 mmol)，且攪拌反應物大致5分鐘，其中該反應物似乎展現溶解度改善。向反應物中添加5-(溴甲基)-2-氟苯甲腈(8 mg，0.036 mmol)。將反應物加蓋，且在室溫下攪拌隔夜。用CH_2Cl_2及水處理混合

物。分離有機相，經Na_2SO_4乾燥，且濃縮。藉由矽膠管柱層析用0-5% MeOH/CH_2Cl_2來純化殘餘物，得到產物。

【1150】 步驟2：使用還原性胺化程序C用2-胺基乙-1-醇對5-((4-氯-5-((3'-((2-氯-5-((3-氰基-4-氟苯甲基)氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈進行還原性胺化，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (dd, 2H), 8.57 (d, 4H), 8.48 (t, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 7.29 (t, m 2H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 5.42 - 5.22 (m, 8H), 4.12 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.94 (s, 4H), 2.02 (s, 6H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{49}H_{46}Cl_2FN_5O_6$ $[M+H]^+$計算值: 890.3; 實驗值: 890.1。

【1151】

實例201：5-((4-氯-2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-5-((3'-(((5-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈



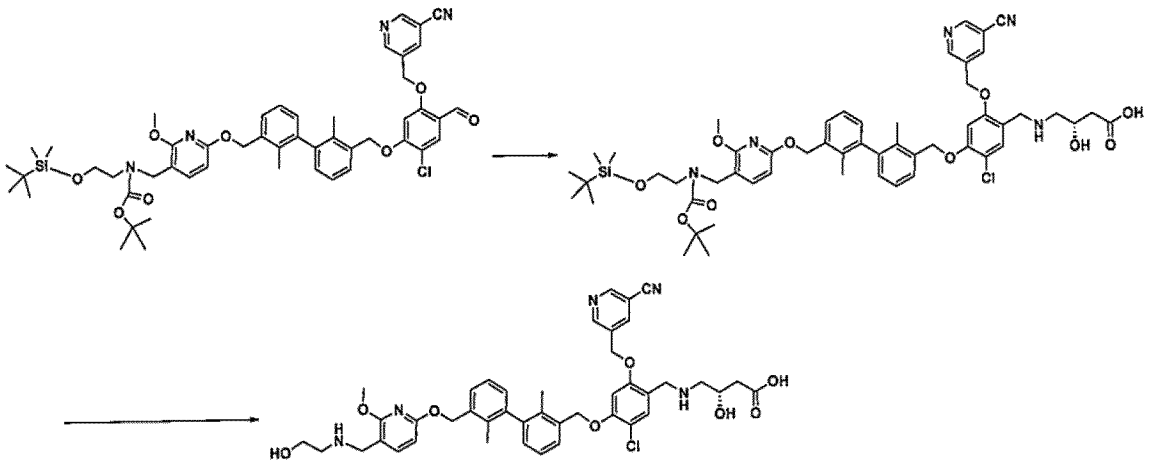
【1152】 步驟1：(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)((6-((3'-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯：組

合碳酸銫(121 mg，0.37 mmol)、乙酸鈀(II) (8.4 mg，0.037 mmol)、2-二第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(第三丁基Xphos) (16 mg，0.037 mmol)、(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)((6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(80 mg，0.186 mmol)及5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-((羥甲基))-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(95 mg，185.6 μmol)。添加甲苯(1.2 mL)。添加甲苯(2 mL)，且用氬氣流吹掃混合物持續5分鐘。密封反應物，且在80℃下加熱隔夜。過濾反應混合物，且將濾液濃縮至乾燥。藉由層析用0-60%乙酸乙酯/己烷來純化殘餘物，得到產物。

【1153】 步驟2：5-((4-氯-2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-5-((3'-(((5-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈：使用還原性胺化程序C用2-胺基乙-1-醇進行還原性胺化，後接用三氟乙酸脫保護，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (m, 2H), 8.57 (s, 4H), 8.51 - 8.43 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (t, 2H), 6.52 (d,1H), 5.44 (s, 2H), 5.40 - 5.12 (m, 6H), 4.12 (t, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.62 (q, 4H), 2.94 (s, 4H), 2.11 - 1.90 (m, 6H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{41}H_{44}ClN_5O_6$ $[M+H]^+$計算值: 738.3; 實驗值: 738.1。

【1154】

實例202：(S)-4-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3'-(((5-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



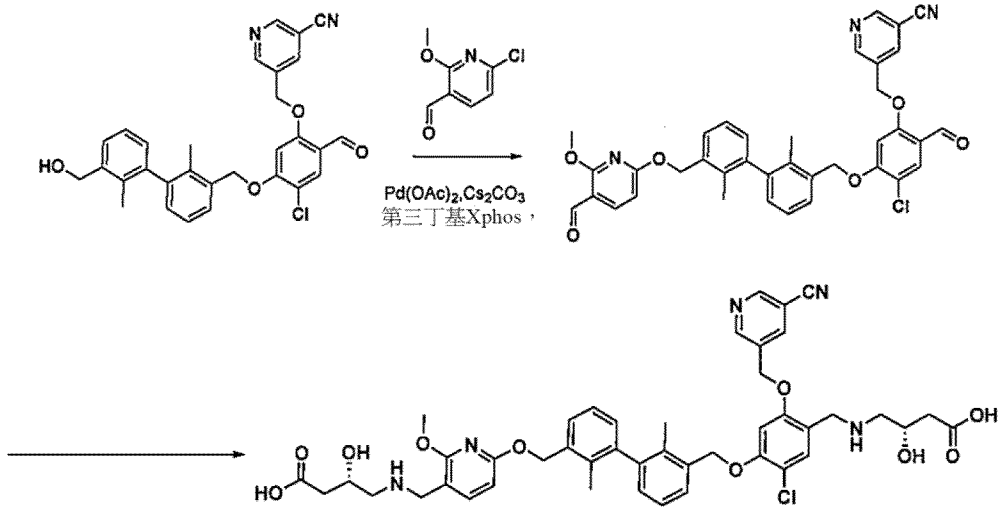
【1155】 步驟1：(S)-4-((4-((3'-(((5-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸：使用還原性胺化程序C用(S)-4-胺基-3-羥基丁酸對(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)((6-((3'-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯進行還原性胺化，得到中間物。

【1156】 步驟2：(S)-4-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3'-(((5-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸：在0℃下向含上文中間物之四氫呋喃(1.5 mL)中添加氟化四丁基銨於四氫呋喃中之溶液(1 M，0.03 mL，0.03 mmol)。使溶液升溫至室溫，且攪拌一小時。隨後使混合物冷卻至0℃，且用水淬滅。用CH_2Cl_2萃取混合物，且用鹽水洗滌。經硫酸鈉乾燥有機相，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。將上文殘餘物在CH_2Cl_2/TFA之混合物(1.25 mL，4:1)中攪拌2小時。製備型HPLC分離得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.93 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.49 (d, 3H), 7.30 (d, 3H), 7.14 (d, 2H),

6.93 (d, 1H), 6.57 - 6.28 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.28 (d, 4H), 4.17 (m, 4H), 3.99 (m, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.08 (d, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.05 (d, 6H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{43}H_{46}ClN_5O_8$ $[M+H]^+$計算值: 796.3; 實驗值: 796.2。

【1157】

實例203：(S)-4-(((6-((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸

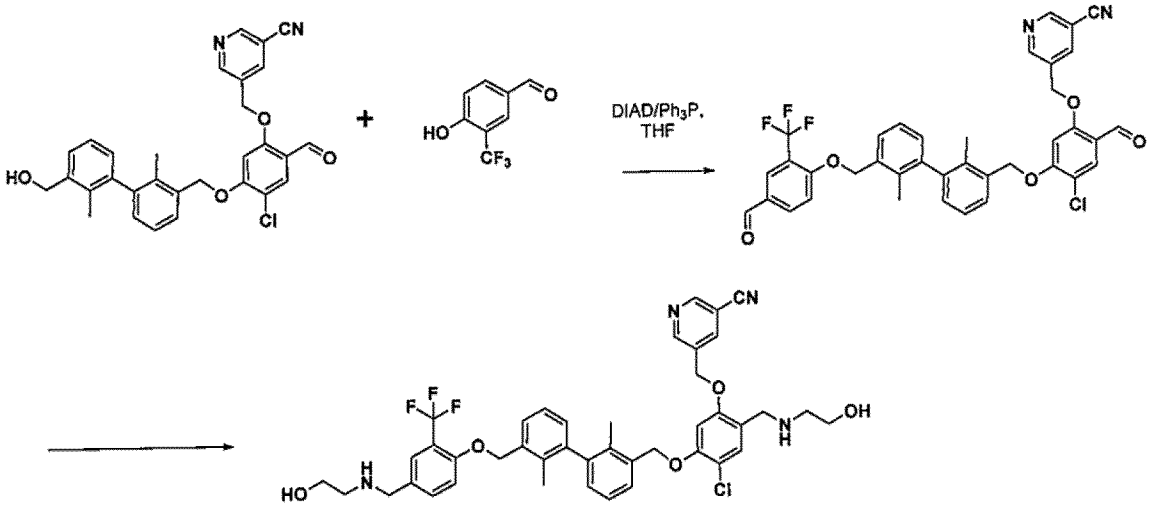


【1158】步驟1：5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-(((5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈：組合碳酸銫(46 mg，0.14 mmol)、乙酸鈀(II) (2 mg，0.007 mmol)、2-二第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(第三丁基Xphos) (6 mg，0.014 mmol)、6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(12 mg，0.07 mmol)及5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-((羥甲基))-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(34 mg，66 μmol)。添加甲苯(0.4 mL)。密封反應物，且在80℃下加熱隔夜。過濾反應混合物，且將濾液濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱用0-50%乙酸乙酯/己烷來純化殘餘物，得到產物。

【1159】步驟2：(S)-4-(((6-((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸：使用還原性胺化程序C用(S)-4-胺基-3-羥基丁酸對5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-(((5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈進行還原性胺化，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.94 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.14 - 7.01 (m, 3H), 6.48 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.36 - 4.19 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.25 -2.98 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 2.63 - 2.41 (m, 4H), 2.07 (d, 6H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{45}H_{48}ClN_5O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 854.3; 實驗值: 854.2。

【1160】

實例204：5-((4-氯-2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-5-((3'-((4-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-2-(三氟甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈



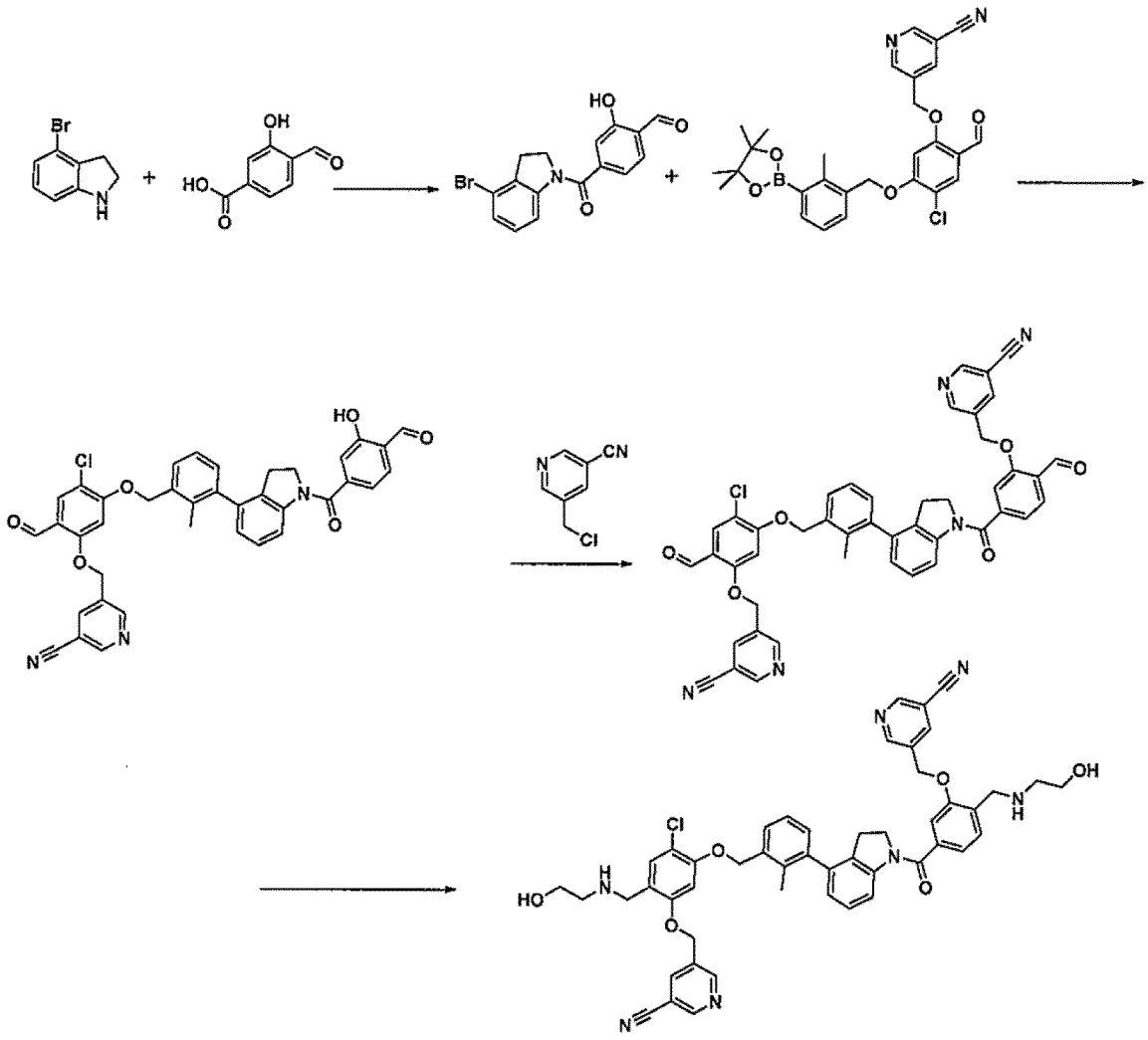
【1161】步驟1：5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-((4-甲醯基-2-(三氟甲基)

苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈：向4-羥基-3-(三氟甲基)苯甲醛(43 mg)、三苯基膦(61.5 mg)及(5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-((羥甲基))-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(115 mg)於無水四氫呋喃(0.75 mL)中之冷卻(0℃)溶液中逐滴添加含偶氮二甲酸二異丙酯(50 mg)之四氫呋喃(0.4 mL)。使所得反應混合物在攪拌下緩慢升溫至室溫持續隔夜。濃縮反應混合物，且藉由矽膠管柱層析用20-90% EtOAc/己烷來純化殘餘物，得到產物。

【1162】 步驟2：5-((4-氯-2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-5-((3'-((4-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-2-(三氟甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈：使用還原性胺化程序C用2-胺基乙-1-醇對5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-((4-甲醯基-2-(三氟甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈進行還原性胺化，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.95 (s, 2H), 8.45 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 3H), 7.17 (d, 2H), 6.96 (s, 1H), 5.30 (d, 6H), 4.21 (d, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{42}H_{42}ClF_3N_4O_5$ $[M+H]^+$計算值: 775.3; 實驗值: 775.2。

【1163】

實例205：5-((4-氯-5-((3-(1-(3-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯甲醯基)吲哚啉-4-基)-2-甲基苯甲基)氧基)-2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈



【1164】 步驟1：4-(4-溴吲哚啉-1-羰基)-2-羥基苯甲醛：在CH_2Cl_2(10 mL)中將4-甲醯基-3-羥基苯甲酸(830 mg，5 mmol)與4-溴吲哚啉(1089 mg，5.5 mmol)、三乙胺(0.77 mL，5.5 mmol)及六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶鏻(PyBOP、2.86 g，5.5 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，隨後濃縮，且藉由矽膠管柱層析(0-5% MeOH/CH_2Cl_2)來純化，得到產物。

【1165】 步驟2：5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3-(1-(4-甲醯基-3-羥基苯甲醯基)吲哚啉-4-基)-2-甲基苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈：向4-(4-溴吲哚啉-1-羰基)-2-羥基苯甲醛(150 mg，0.433 mmol)、5-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)

甲基)菸鹼腈(220 mg，0.424 mmol)、$NaHCO_3$ (117 mg，0.85 mmol)於DMF (12 mL)及水(3 mL)中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (61 mg，0.12當量)。將反應混合物在80℃加熱1小時。向反應混合物中添加水及EtOAc。乾燥有機層，且濃縮。藉由矽膠管柱層析用0-10% MeOH/CH_2Cl_2來純化殘餘物，得到產物。

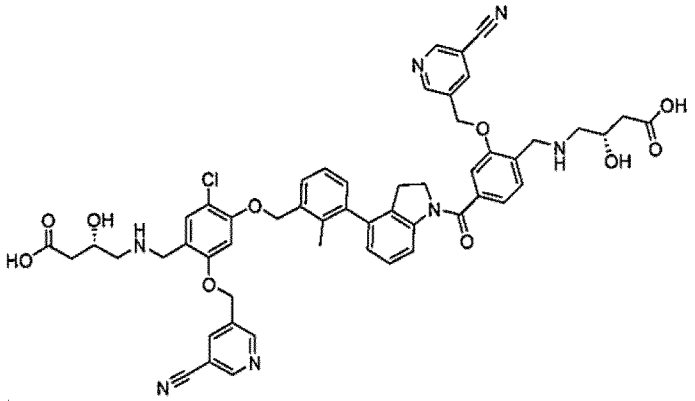
【1166】步驟3：5-((4-氯-5-((3-(1-(3-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲醯基苯甲醯基)吲哚啉-4-基)-2-甲基苯甲基)氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈：將碳酸銫(248 mg，0.76 mmol)、5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3-(1-(4-甲醯基-3-羥基苯甲醯基)吲哚啉-4-基)-2-甲基苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(250 mg，0.38 mmol)及5-(氯甲基)菸鹼腈(116 mg，0.76 mmol)及NaI (12 mg)在二甲基甲醯胺(2.5 mL)中於75℃下攪拌45分鐘。用CH_2Cl_2及水萃取反應物。乾燥有機相，過濾，且濃縮。藉由矽膠管柱層析用0-10% MeOH/CH_2Cl_2來純化殘餘物，得到產物。

【1167】步驟4：5-((4-氯-5-((3-(1-(3-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯甲醯基)吲哚啉-4-基)-2-甲基苯甲基)氧基)-2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈：使用還原性胺化程序E用2-胺基乙-1-醇對5-((4-氯-5-((3-(1-(3-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲醯基苯甲醯基)吲哚啉-4-基)-2-甲基苯甲基)氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈進行還原性胺化，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 - 8.96 (m, 4H), 8.78 (s, 2H), 8.74 - 8.58 (m, 4H), 8.47 (m, 2H), 8.27 (m, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 6.96 - 6.81 (m, 1H), 5.42 - 5.24 (m, 6H), 4.27 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.63 (m, 4H), 2.97

(d, 4H), 2.64 (s, 4H), 2.12 (s, 3H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{49}H_{46}ClN_7O_6$ $[M+H]^+$計算值: 864.3; 實驗值: 864.2。

【1168】

實例206：(S)-4-((4-(4-(3-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2-甲基苯基)吲哚啉-1-羰基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸

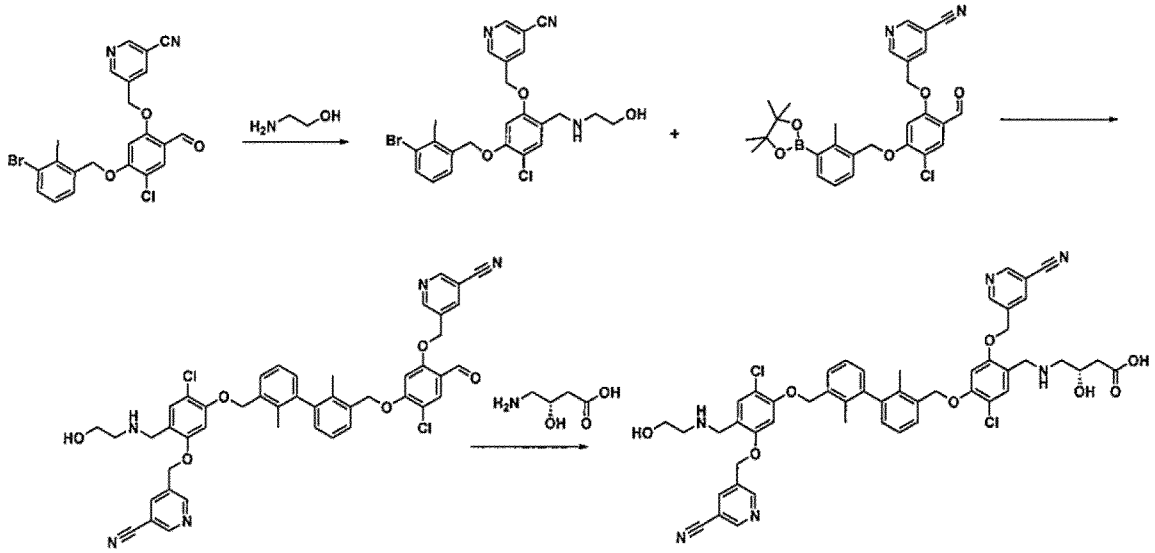


【1169】使用還原性胺化程序E用(S)-4-胺基-3-羥基丁酸對5-((4-氯-5-((3-(1-(3-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲醯基苯甲醯基)吲哚啉-4-基)-2-甲基苯甲基)氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈進行還原性胺化，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.00 - 8.85 (m, 4H), 8.44 - 8.34 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.45 - 5.37 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.32 - 4.12 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 3.26 - 2.70 (m, 6H), 2.61 - 2.44 (m, 4H), 2.18 (s, 3H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{53}H_{50}ClN_7O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 980.3; 實驗值: 980.3。

【1170】

實例207：(S)-4-((5-氯-4-((3'-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲

氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1171】 步驟1：5-((5-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-4-氯-2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈：使用還原性胺化程序E用2-胺基乙-1-醇對5-((5-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-4-氯-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈進行還原性胺化，得到產物。

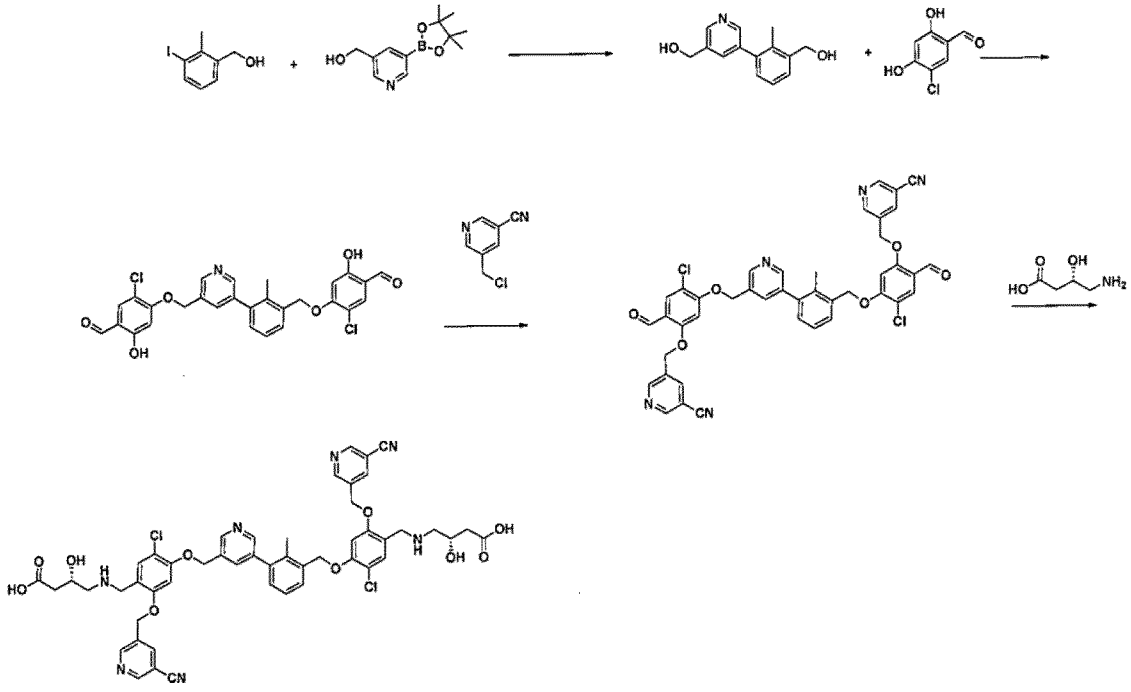
【1172】 步驟2：5-((4-氯-5-((3'-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈：向5-((5-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-4-氯-2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(86 mg，0.166 mmol)、5-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(98 mg，0.189 mmol)、$NaHCO_3$ (65 mg，0.47 mmol)於DMF (4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (40 mg)。將反應混合物在80℃加熱1小時。過濾反應混合物，且藉由製備型HPLC來純化濾液，得到產物。

【1173】 步驟3：(S)-4-((5-氯-4-((3'-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-

3-基)甲氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸：使用還原性胺化程序E用(S)-4-胺基-3-羥基丁酸對5-((4-氯-5-((3'-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈進行還原性胺化，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.01 - 8.87 (m, 4H), 8.38 (q, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.27 (t, 2H), 7.12 (dd, 2H), 7.08 (s, 2H), 5.37 (s, 4H), 5.31 (s, 4H), 4.23 (m, 5H), 3.86 - 3.68 (m, 2H), 3.25 - 2.87 (m, 4H), 2.51 (d, 2H), 2.08 (s, 6H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{50}H_{48}Cl_2N_6O_8$ $[M+H]^+$計算值: 931.3; 實驗值: 931.2。

【1174】

實例208：(S)-4-((4-((5-(3-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2-甲基苯基)吡啶-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1175】步驟1：(5-(3-((羥甲基))-2-甲基苯基)吡啶-3-基)甲醇：用

氮氣吹掃(3-碘-2-甲基苯基)甲醇(200 mg，0.806 mmol)，(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-3-基)甲醇(199 mg，0.847 mmol)、K_2CO_3 (334 mg，2.42 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)及水(1 mL)中之溶液持續30分鐘。添加Pd(dppf)Cl_2:DCM (66 mg，0.081 mmol)，且將反應混合物在微波下於100℃下加熱1小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物，且用MeOH洗滌該墊。將濾液濃縮至乾燥，且藉由矽膠管柱用1-5% MeOH/CH_2Cl_2來純化殘餘物，得到產物。

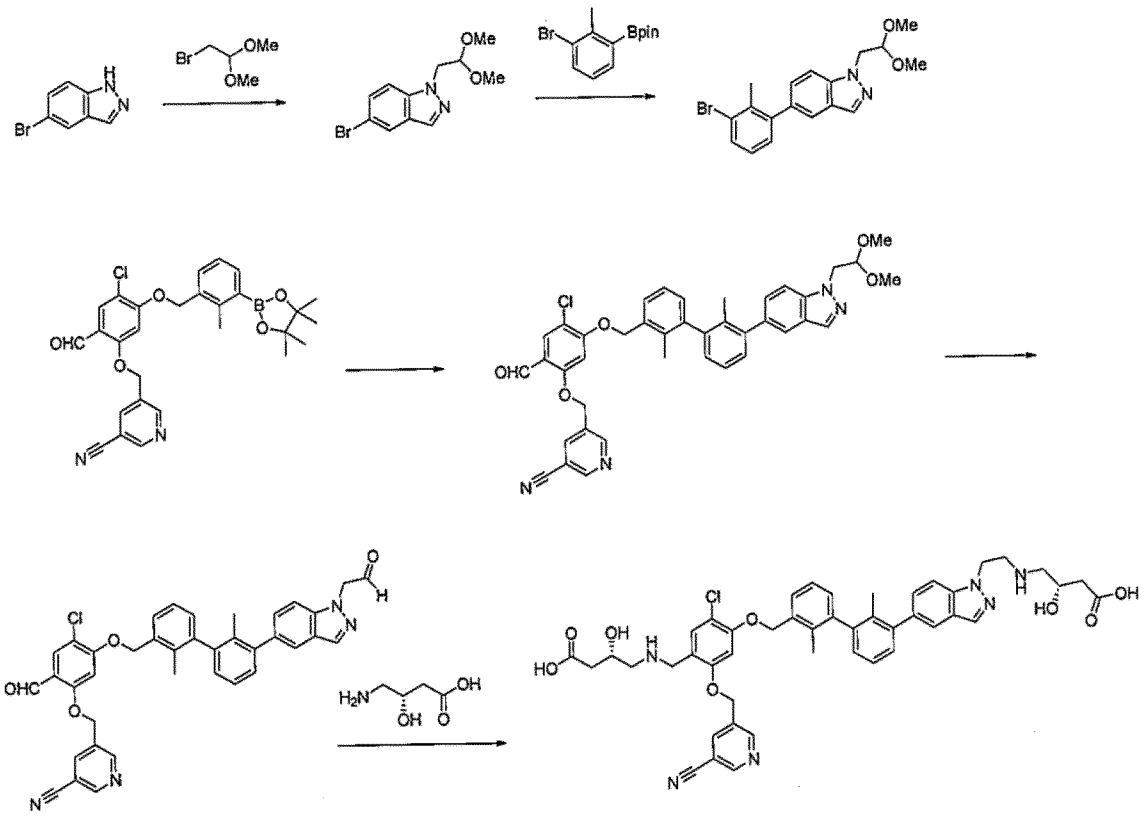
【1176】步驟2：5-氯-4-((5-(3-((2-氯-4-甲醯基-5-羥基苯氧基)甲基)-2-甲基苯基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-羥基苯甲醛：向5-氯-2,4-二羥基苯甲醛(300 mg，1.738 mmol)、三苯基膦(477 mg，1.93 mmol)及(5-(3-((羥甲基))-2-甲基苯基)吡啶-3-基)甲醇(200 mg，0.86 mmol)於無水四氫呋喃(7.5 mL)中之冷卻(0℃)溶液中逐滴添加含偶氮二甲酸二異丙酯(387 mg，1.9 mmol)之四氫呋喃(3.7 mL)。使所得反應混合物在攪拌下緩慢升溫至室溫持續隔夜。濃縮反應混合物，且藉由矽膠管柱用20-60% EtOAc/己烷來純化殘餘物，得到產物。

【1177】步驟3：5-((4-氯-5-((3-(5-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-2-甲基苯甲基)氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈：在二甲基甲醯胺(1 mL)中組合碳酸銫(138 mg，0.42 mmol)、5-氯-4-((5-(3-((2-氯-4-甲醯基-5-羥基苯氧基)甲基)-2-甲基苯基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-羥基苯甲醛(58 mg，0.411 mmol)。添加5-(氯甲基)菸鹼腈(138 mg，0.91 mmol)及NaI (0.1當量)，且將混合物在75℃下攪拌隔夜。用CH_2Cl_2及水處理混合物。分離有機相，經Na_2SO_4乾燥，且濃縮。藉由製備型HPLC來純化殘餘物，得到產物。

【1178】步驟4：(S)-4-((4-((5-(3-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2-甲基苯基)吡啶-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸：使用還原性胺化程序C用(S)-4-胺基-3-羥基丁酸對5-((4-氯-5-((3-(5-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-2-甲基苯甲基)氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈進行還原性胺化，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.99 - 8.86 (m, 4H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (d, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.53 (dd, 3H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 7.08 (d, 2H), 5.38 (m, 8H), 4.24 (m, 6H), 3.27 - 3.09 (m, 2H), 3.06 - 2.92 (m, 2H), 2.52 (m, 4H), 2.29 (s, 3H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{50}H_{47}Cl_2N_7O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 976.3; 實驗值: 976.2。

【1179】

實例209：(S)-4-((4-((3'-(1-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙基)-1H-吲哚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1180】 步驟1：向5-溴-1H-吲唑 (820 mg，4.16 mmol)、溴乙醛二甲基縮醛(0.980 mL，8.32 mmol)於DMSO (8.00 mL)中之溶液中添加碳酸銫(5.42 g，16.7 mmol)。將反應混合物在40℃下攪拌24小時。藉由tlc/LCMS分析指示形成所要產物，且剩餘大量起始物質。使反應混合物冷卻至室溫，且藉由添加飽和NH_4Cl及EtOAc來淬滅。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮。藉由SiO_2管柱層析(ISCO gold，40 g管柱；0-100% EtOAc/己烷)來純化粗混合物，得到5-溴-1-(2,2-二甲氧基乙基)吲唑。

【1181】 步驟2：在反應容器中組合5-溴-1-(2,2-二甲氧基乙基)吲唑(300 mg，1.05 mmol)、(3-溴-2-甲基苯基)硼酸(283 mg，1.32 mmol)、碳酸鉀(436 mg，3.16 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(122 mg，0.105 mmol)。注射二噁烷(10.0 mL)及水(2.0 mL)，且用氬氣(經由填充有氬氣之氣囊)對

所得懸浮液進行鼓泡持續10分鐘。將反應混合物在90℃下攪拌5小時。藉由tlc/LCMS分析指示消耗溴化物起始物質且形成所要產物。使反應混合物冷卻至室溫，且藉由添加飽和NH_4Cl及EtOAc來淬滅。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮。藉由SiO_2管柱層析(ISCO gold，24 g管柱；0-50% EtOAc/己烷)來純化粗混合物，得到5-(3-溴-2-甲基苯基)-1-(2,2-二甲氧基乙基)-1H-吲唑。(M+1 = 375.08, 377.05)。

【1182】 步驟3：在密封小瓶中組合5-[[4-氯-2-甲醯基-5-[[2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基]甲氧基]苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(120 mg，0.23 mmol)、5-(3-溴-2-甲基苯基)-1-(2,2-二甲氧基乙基)-1H-吲唑(80%純度，160 mg，0.35 mmol)、碳酸鉀(110 mg，0.81 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(67 mg，0.058 mmol)。注射二噁烷(3.0 mL)及水(0.75 mL)，且用氬氣(經由填充有氬氣之氣囊)對所得懸浮液進行鼓泡持續10分鐘。將反應混合物在95℃下攪拌5小時。藉由tlc/LCMS分析指示消耗硼酸酯起始物質且形成所要產物。使反應混合物冷卻至室溫，且藉由添加飽和NH_4Cl及EtOAc來淬滅。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮。藉由SiO_2管柱層析(ISCO gold，12 g管柱；0-50% EtOAc/己烷)來純化粗混合物，得到5-((4-氯-5-((3'-(1-(2,2-二甲氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。(M+1 = 688.09)。

【1183】 步驟4：向5-((4-氯-5-((3'-(1-(2,2-二甲氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼

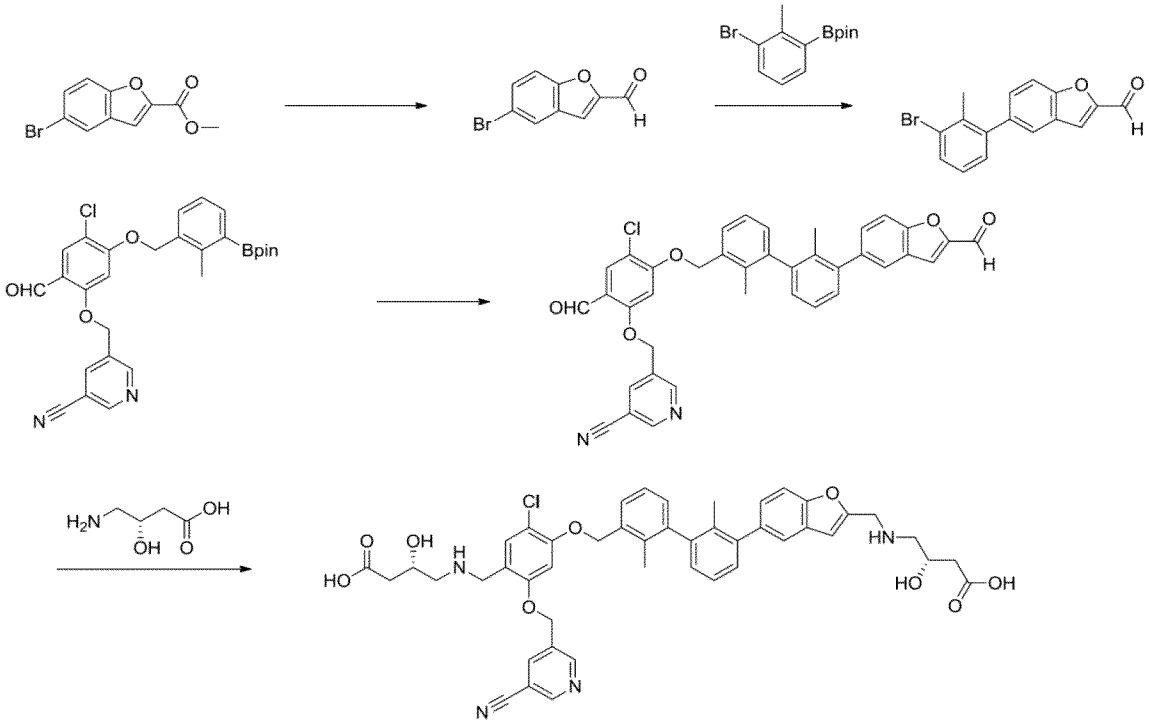
腈於THF (1.0 mL)中之溶液中添加(0.50 mL) 4N HCl，隨後添加10滴濃HCl。將混合物在室溫下攪拌隔夜。藉由LCMS分析指示形成所要產物(所要產物之混合物，且在LCMS層析圖中觀測到水合物及半縮醛衍生物)。將反應混合物傾入鹽水及EtOAc之混合物中。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮。粗混合物立即在下一步驟中進行處理(M+1 = 641.35；粗物質之1H NMR指示形成所要醛產物)。

【1184】 步驟5：經由還原性胺化使用程序G之修改版本(處理如所描述修改)來用(3S)-4-胺基-3-羥基-丁酸(160 mg，1.3 mmol)將5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-(1-(2-側氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(85 mg，0.13 mmol)轉變為所要產物。在真空中濃縮粗混合物，且隨後將其再溶解於DMF (3 mL)及TFA (0.1 mL)中。藉由逆相HPLC (10-90% MeCN/H_2O + 0.1% TFA)來純化所得溶液，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之(S)-4-((4-((3'-(1-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙基)-1H-吲唑-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.34 - 7.22 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.83 - 4.74 (m, 2H), 4.31 (dtd, J = 9.5, 6.3, 3.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 3H), 3.82 - 3.59 (m, 2H), 3.37 - 3.31 (m, 1H), 3.24 - 3.07 (m, 2H), 3.06 - 2.92 (m, 1H), 2.56 (d, J

= 6.3 Hz, 2H), 2.51 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.88 (s, 3H); 19F NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ -77.6; ES/MS: M+1 = 847.12。

【1185】

實例210：(S)-4-(((5-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并呋喃-2-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸(或(S)-4-(((5-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并呋喃-2-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸)



【1186】步驟1：向在冰-水浴中冷卻的5-溴苯并呋喃-2-甲酸甲酯(250 mg，0.98 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加2 M硼氫化鋰(0.98 mL)，隨後添加甲醇(79 μL，2.0 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至室溫。藉由tlc分析指示消耗起始物質。藉由添加飽和$NaHCO_3$及EtOAc來使反應混合物淬滅。在攪拌5分鐘之後(觀測到顯著氣體溢出)，分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(經

Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮。粗混合物立即在下一步驟中進行處理。

【1187】 步驟2：向在冰-水浴中冷卻的來自前一步驟之中間物於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(620 mg，1.5 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至室溫，且保持隔夜。藉由TLC分析指示消耗起始物質。藉由添加飽和NH_4Cl及EtOAc來使反應混合物淬滅。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮。藉由SiO_2管柱層析(ISCO gold，12 g管柱；0-50% EtOAc/己烷)來純化粗混合物，得到5-溴苯并呋喃-2-甲醛。

【1188】 步驟3：在密封小瓶中組合5-溴苯并呋喃-2-甲醛(180 mg，0.78 mmol)、(3-溴-2-甲基苯基)硼酸(210 mg，0.97 mmol)、碳酸鉀(320 mg，2.3 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(90 mg，0.078 mmol)。注射二噁烷(2.0 mL)及水(0.50 mL)，且用氬氣(經由填充有氬氣之氣囊)對所得懸浮液進行鼓泡持續10分鐘。將反應混合物在90℃下攪拌隔夜。藉由tlc分析指示消耗溴化物起始物質。使反應混合物冷卻至室溫，且藉由添加飽和NH_4Cl及EtOAc來淬滅。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮。藉由SiO_2管柱層析(ISCO gold，12 g管柱；0-50% EtOAc/己烷)來純化粗混合物，得到5-(3-溴-2-甲基-苯基)苯并呋喃-2-甲醛(呈與質子脫溴(protodebromination)副產物之2:1混合物形式。CH_3基團之^1H NMR信號：分別為2.30及2.19 ppm)。

【1189】 步驟4：在密封小瓶中組合5-(3-溴-2-甲基-苯基)苯并呋喃-2-甲醛(66%，210 mg，0.43 mmol)、5-[[4-氯-2-甲醯基-5-[[2-甲基-3-

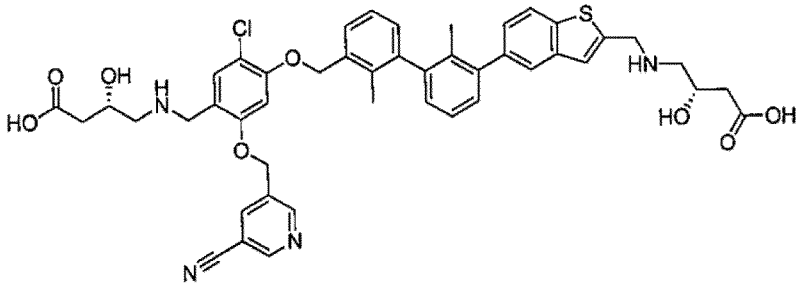
(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基]甲氧基]苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(150 mg，0.29 mmol)、碳酸鉀(140 mg，1.0 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(84 mg，0.072 mmol)。注射二噁烷((2.0 mL)及水(0.50 mL)，且用氬氣(經由填充有氬氣之氣囊)對所得懸浮液進行鼓泡持續10分鐘。將反應混合物在100℃下攪拌2小時。藉由tlc/LCMS分析指示消耗酬酸酯起始物質且形成所要產物。使反應混合物冷卻至室溫，且藉由添加飽和NH_4Cl及EtOAc來淬滅。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮。藉由SiO_2管柱層析(ISCO gold，12 g管柱；0-50% EtOAc/己烷)來純化粗混合物，得到5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-(2-甲醯基苯并呋喃-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(M+1 = 627)。

【1190】步驟5：經由還原性胺化使用程序G之修改版本(處理如所描述修改)來用(3S)-4-胺基-3-羥基-丁酸(31 mg，0.56 mmol)將來自前一步驟之5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-(2-甲醯基苯并呋喃-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(35 mg，0.056 mmol)轉變為所要產物。在真空中濃縮粗混合物，且隨後將其再溶解於DMF (2 mL)及TFA (0.1 mL)中。藉由逆相HPLC (10-90% MeCN/H_2O + 0.1% TFA)來純化所得溶液，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之(S)-4-(((5-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并呋喃-2-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.20 (m,

3H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.53 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.32 (ddt, J = 12.8, 6.4, 3.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 3H), 3.20 (dd, J = 12.8, 3.1 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 12.6, 9.9 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (dd, J = 6.3, 1.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.88 (s, 3H) (註釋：一個質子與甲醇(溶劑)峰重合或未偵測到，且因此未列出); ^{19}F NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ -77.7; ES/MS: M+1 = 833.02。

【1191】

實例211：(S)-4-(((5-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-3-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并[b]噻吩-2-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸3.2

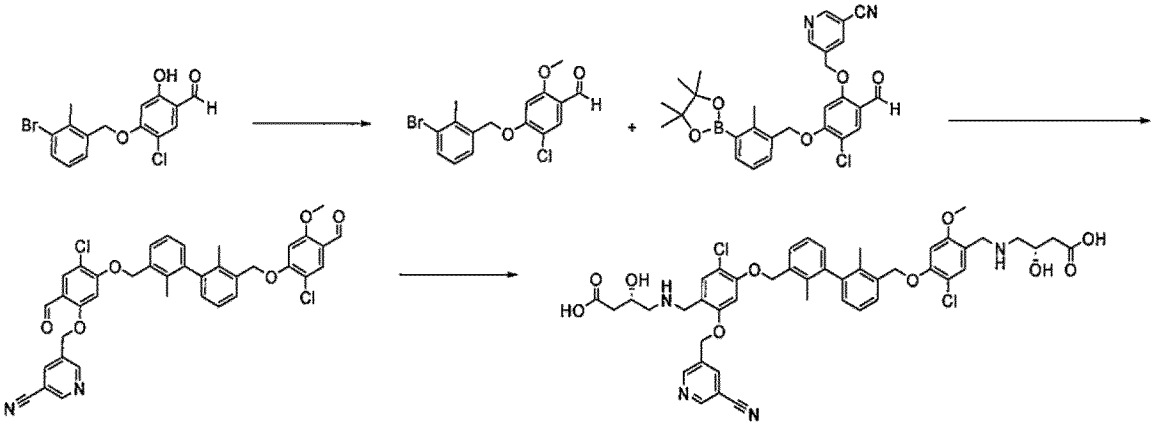


【1192】藉由與用於製備實例210之途徑相同的順序自5-溴苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯代替5-溴苯并呋喃-2-甲酸甲酯開始來製備呈雙三氟乙酸鹽形式之(S)-4-(((5-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-3-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并[b]噻吩-2-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H),

7.08 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.32 (dtd, J = 9.5, 6.3, 3.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 3H), 3.29 - 3.26 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 1H), 3.00 - 2.93 (m, 1H), 2.55 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (dd, J = 6.3, 1.1 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); 19F NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ -77.7; ES/MS: M+1 = 849.29。

【1193】

實例212：(S)-4-((4-((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((6-氰基吡啶-2-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-甲氧基苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1194】在N_2下用K_2CO_3 (585 mg，2.5 mmol，2當量)處理4-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-5-氯-2-羥基苯甲醛(750 mg，2.1 mmol)於5 mL DMF中之溶液，且將混合物在N_2下於室溫下攪拌15分鐘。添加碘甲烷(0.39 mL，6.3 mmol，3當量)，且將反應物在N_2下於40℃下攪拌4小時。用水稀釋混合物，且用EtOAc萃取(2次)，隨後用飽和NH_4Cl溶液洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈固體狀之4-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-5-氯-2-甲氧基苯甲醛。[M+H] = 370.88。

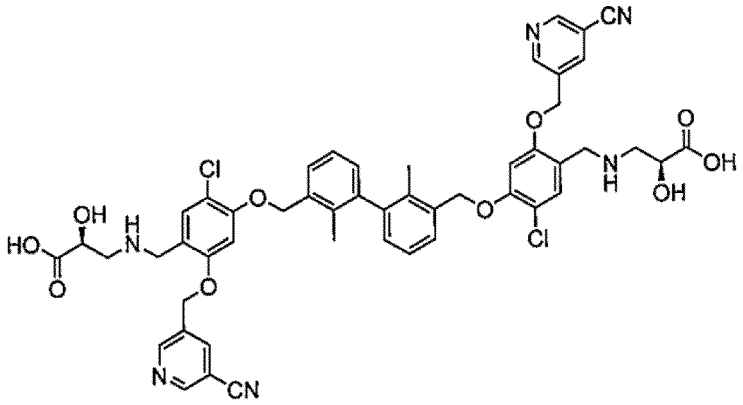
【1195】將3-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

二氧硼啉-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)苯甲腈(280 mg，0.54 mmol)、4-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-5-氯-2-甲氧基苯甲醛(200 mg，0.54 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (55 mg，0.068 mmol，0.125當量)及碳酸鉀(80 mg，0.81 mmol，1.5當量)之混合物與DMF (9 mL)及水(1 mL)一起置放於微波小瓶中，且將其於微波中加熱至100℃持續30分鐘。在冷卻至室溫之後，用EtOAc及水稀釋反應物。分離有機層，用Na_2SO_4乾燥，且濃縮。藉由矽膠層析(用DCM-MeOH溶離)來純化，得到5-((4-氯-5-((3'-((2-氯-4-甲醯基-5-甲氧基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。[M+H] = 681.04。

【1196】以與通用還原性胺化程序A類似之方式來由5-((4-氯-5-((3'-((2-氯-4-甲醯基-5-甲氧基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈合成標題化合物。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.94 (dd, J = 14.7, 2.0 Hz, 2H), 8.38 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.37 (m, 4H), 7.27 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 7.18 - 7.02 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 3H), 4.39 - 4.13 (m, 7H), 3.96 (s, 3H), 3.19 (ddd, J = 12.2, 8.8, 3.1 Hz, 2H), 2.97 (ddd, J = 12.7, 9.8, 2.7 Hz, 2H), 2.52 (dd, J = 7.8, 6.2 Hz, 4H), 2.08 (d, J = 1.9 Hz, 6H)。

【1197】

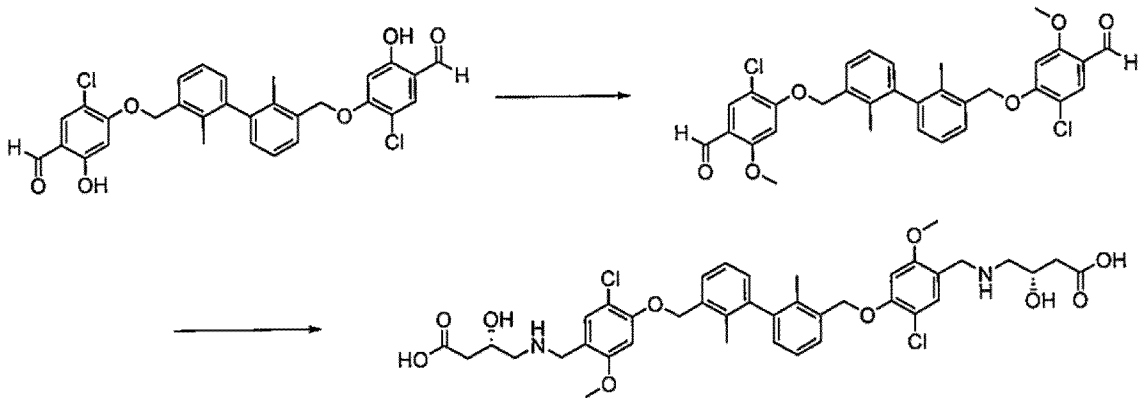
實例213：(2S,2'S)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2-羥基丙酸)



【1198】 以與通用還原性胺化程序A類似之方式來由中間物12合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.94 (dd, J = 15.1, 2.0 Hz, 4H), 8.37 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 21.4 Hz, 4H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 - 7.05 (m, 4H), 5.38 (s, 4H), 5.31 (s, 4H), 4.40 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 1.8 Hz, 4H), 3.36 (dd, J = 12.9, 4.0 Hz, 4H), 3.17 (dd, J = 12.9, 8.8 Hz, 4H), 2.08 (s, 6H)。19F NMR (376 MHz, 甲醇-d4) δ -77.68 (d, J = 7.6 Hz)。[M+H] = 961.15。

【1199】

實例214：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)



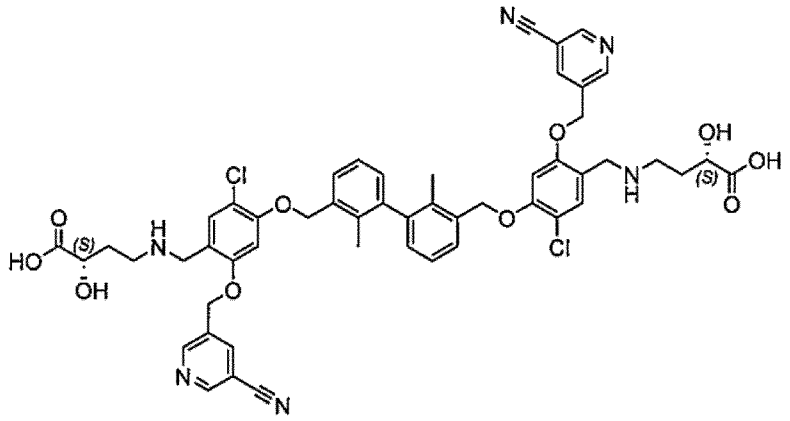
【1200】 在N_2下用CS_2CO_3 (975 mg，2.99 mmol，3當量)處理4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-羥基

苯甲醛) (550 mg，0.99 mmol)於5 mL DMF中之溶液，且將混合物在N_2下於室溫下攪拌15分鐘。添加碘甲烷(0.25 mL，3.99 mmol，4當量)，且將反應物在N_2下於40℃下攪拌6小時。用水稀釋混合物，且用EtOAc萃取(2次)，隨後用飽和NH4Cl溶液洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由ISCO (己烷/EtOAc)來進行純化，得到呈固體狀之4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基苯甲醛)。[M+H] = 580.62。

【1201】 以與通用還原性胺化程序A類似之方式來由4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基苯甲醛)合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.33 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.14 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.95 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.35 (dd, J = 15.8, 7.2 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H)。19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -73.95。[M+H] = 785.18。

【1202】

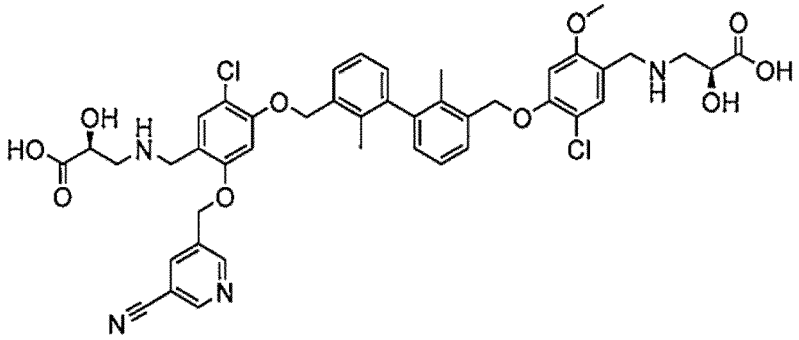
實例215：(2S,2'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(2-羥基丁酸)



【1203】以與通用還原性胺化程序A類似之方式來由中間物12合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 8.63 - 8.34 (m, 4H), 7.56 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 5.44 - 5.18 (m, 8H), 4.13 (s, 6H), 4.04 (dd, J = 8.5, 4.0 Hz, 4H), 2.99 (s, 6H), 2.02 (s, 8H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -74.33。[M+H] = 989.50。

【1204】

實例216：(S)-3-((4-((3'-((4-((((S)-2-羧基-2-羥基乙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-甲氧基苯甲基)胺基)-2-羥基丙酸

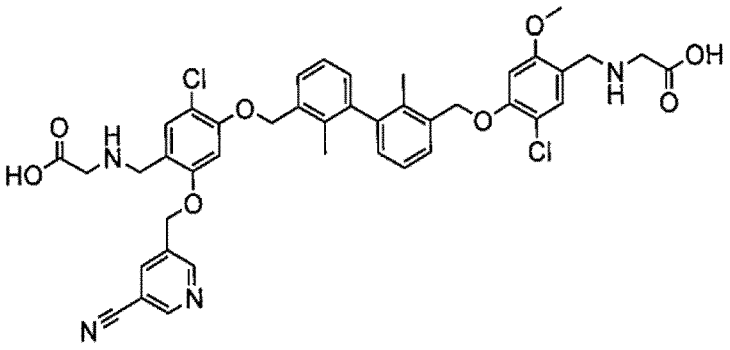


【1205】以與通用還原性胺化程序A類似之方式來由5-((4-氯-5-((3'-((2-氯-4-甲醯基-5-甲氧基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈合成標題化合物。^{1}H NMR (400

MHz, 甲醇-d_4) δ 8.95 (d, J = 15.3 Hz, 4H), 7.56 - 7.35 (m, 4H), 7.27 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 7.19 - 7.05 (m, 2H), 6.96 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.32 (s, 3H), 4.43 (ddd, J = 19.4, 8.8, 3.9 Hz, 2H), 4.30 - 4.15 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 3H), 3.17 (ddd, J = 12.9, 8.9, 3.9 Hz, 3H), 2.09 (d, J = 2.2 Hz, 6H)。19F NMR (376 MHz, 甲醇-d4) δ -77.74。[M+H] = 859.26。

【1206】

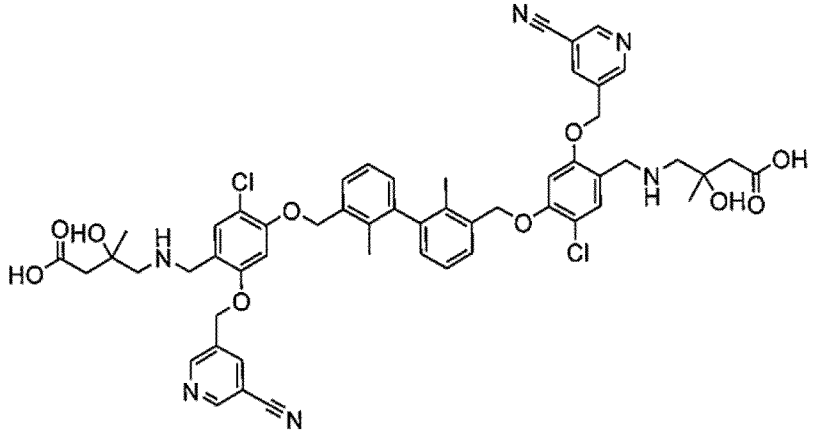
實例217：(4-((3'-((4-(((羧甲基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-甲氧基苯甲基)甘胺酸



【1207】以與通用還原性胺化程序A類似之方式來由5-((4-氯-5-((3'-((2-氯-4-甲醯基-5-甲氧基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.94 (d, J = 16.3 Hz, 4H), 8.39 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.59 - 7.45 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.27 (q, J = 7.3 Hz, 4H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.32 (s, 3H), 4.27 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.84 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 2.09 (d, J = 1.6 Hz, 6H)。19F NMR (376 MHz, 甲醇-d4) δ -77.71。[M+H] = 799.11。

【1208】

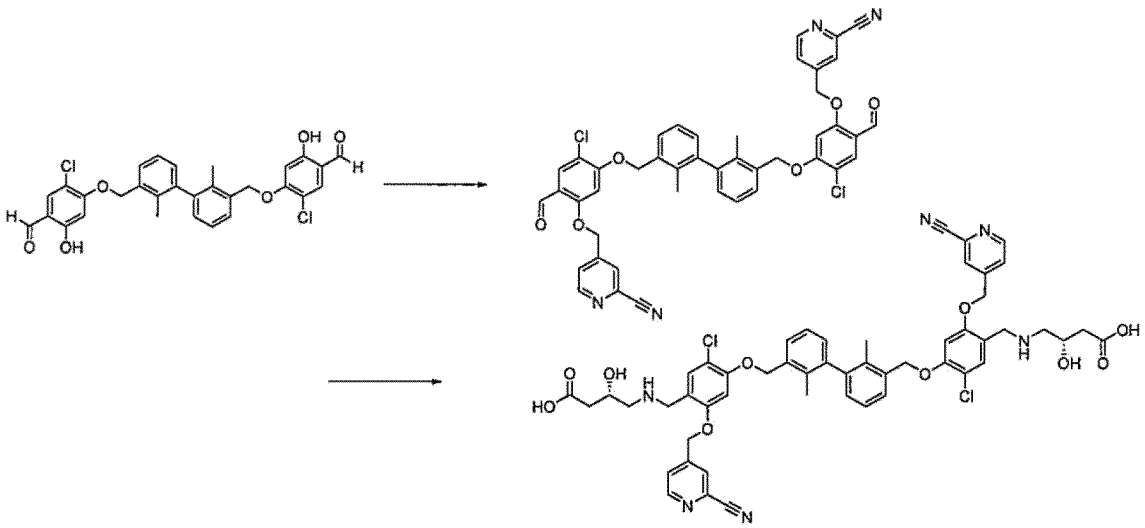
實例218：4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-3-甲基丁酸)



【1209】以與通用還原性胺化程序A類似之方式來由中間物12合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.95 (dd, J = 16.2, 2.0 Hz, 6H), 8.38 (t, J = 2.1 Hz, 4H), 7.48 (d, J = 15.8 Hz, 4H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.17 - 6.95 (m, 4H), 5.38 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.40 - 4.05 (m, 4H),), 3.25 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.67 - 2.49 (m, 4H), 2.09 (s, 6H), 1.31 (s, 6H)。19F NMR (376 MHz, 甲醇-d4) δ -77.67。[M+H] = 1017.32。

【1210】

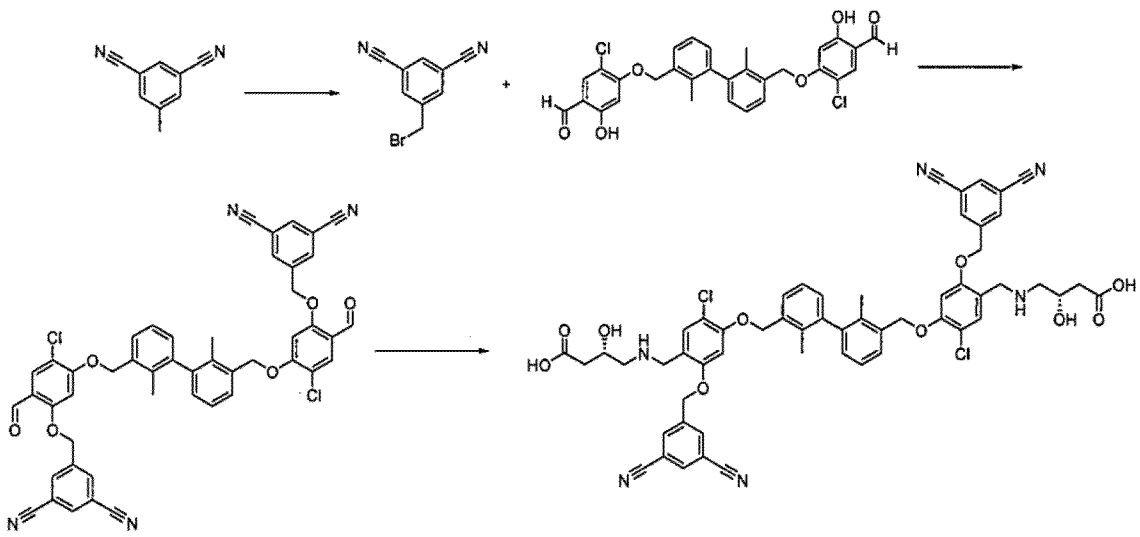
實例219：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((2-氰基吡啶-4-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)



【1211】 以類似於實例214之方式，使用4-(氯甲基)吡啶甲腈代替碘甲烷來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.71 (ddd, J = 12.2, 5.1, 0.8 Hz, 2H), 8.01 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 2H), 7.79 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.40 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 6.97 (s, 2H), 5.40 (s, 4H), 5.33 (s, 2H), 5.28 (s, 4H), 4.41 - 4.24 (m, 6H), 3.25 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 2H), 3.03 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d4) δ -77.74。[M+H] = 989.35。

【1212】

實例220：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((3,5-二氰基苯甲基)氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)

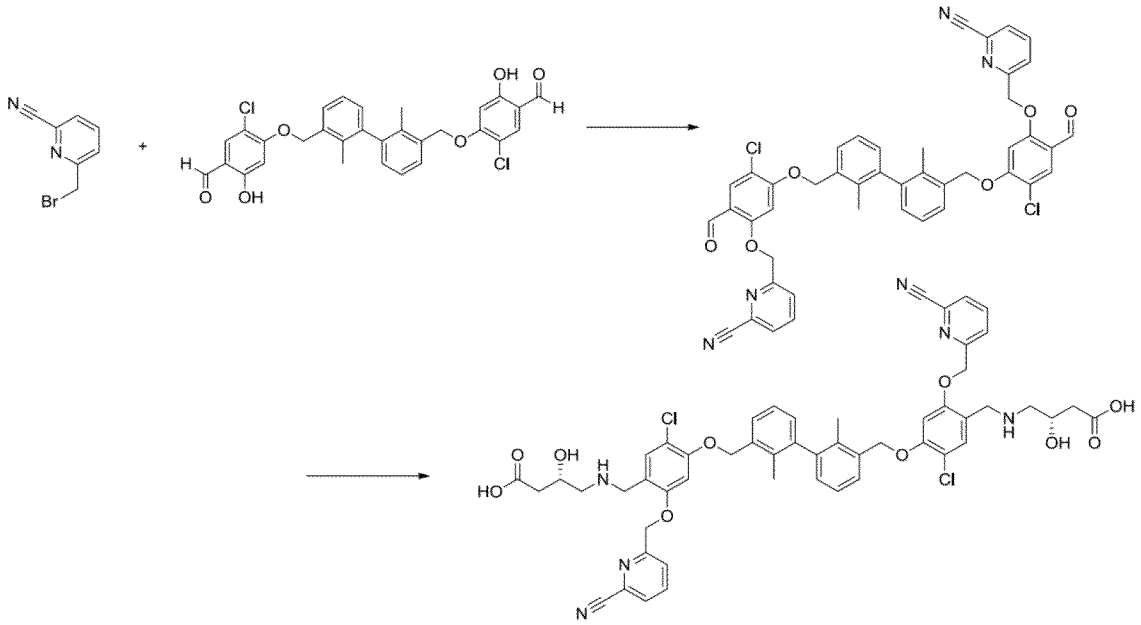


【1213】 向含有3,5-二氰基甲苯(0.5 g，3.52 mmol，自Alfa-Aeser, Ward Hill, MA, USA獲得)之燒瓶中添加NBS (0.75 g，4.22 mmol，1.1當量)、98% 2,2'-偶氮二異丁腈(0.12 g，0.7 mmol，0.2當量)及CCl_4 (10 mL)。將溶液加熱至85℃持續16小時。在冷卻之後，過濾混合物，且在減壓下濃縮濾液。藉由ISCO (己烷/EtOAc)來進行純化，得到5-(溴甲基)間苯二甲腈。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.87 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 4.48 (s, 2H)。

【1214】 以類似於實例214之方式合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.20 (s, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.01 (s, 2H), 5.36 (s, 4H), 5.29 (s, 4H), 4.26 (s, 4H), 3.21 (dd, J = 12.8, 3.0 Hz, 4H), 2.99 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 4H), 2.53 (dd, J = 6.3, 1.5 Hz, 6H), 2.07 (s, 6H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ -77.65。[M+H] = 1037.18。

【1215】

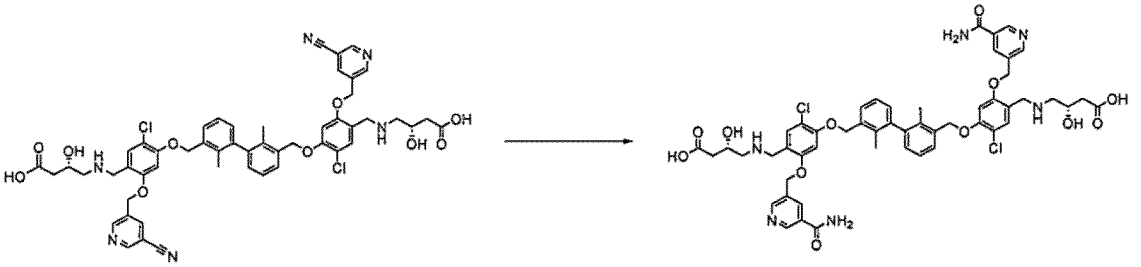
實例221：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((6-氰基吡啶-2-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)



【1216】 以類似於實例214之方式，使用6-(溴甲基)吡啶甲腈代替碘甲烷來合成標題化合物。^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.07 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 7.9, 3.7 Hz, 4H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 7.13 - 7.02 (m, 4H), 5.44 (s, 4H), 5.27 (s, 4H), 4.30 (dd, J = 10.4, 5.0 Hz, 4H), 3.26 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.06 (dd, J = 12.8, 9.9 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ -77.54。[M+H] = 989.18。

【1217】

實例222：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-((5-胺甲醯基吡啶-3-基)甲氧基)-5-氯-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)

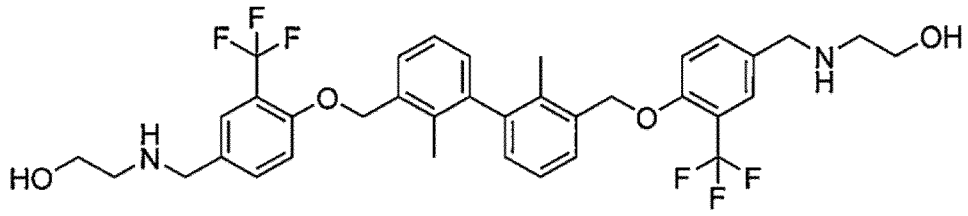


【1218】 向含有實例66之化合物((S)-4-((4-((3'-((4-((((R)-2-羧基-

2-羥基乙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸(20 mg，0.020 mmol)的燒瓶中添加DMSO (3 mL)、過氧化氫(0.01 mL，0.05 mmol)及碳酸鉀(5.66 mg，0.04 mmol)。使反應物攪拌數小時，其後反應完全。藉由RP-HPLC來對其直接純化，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.05 (s, 2H), 8.87 (s, 2H), 8.50 (q, J = 3.3, 2.1 Hz, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 3H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 5.40 (s, 4H), 5.31 (s, 4H), 4.30 - 4.18 (m, 6H), 3.21 (dd, J = 12.8, 3.1 Hz, 2H), 2.99 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.52 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.08 (s, 6H)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ -78.03。雙三氟乙酸鹽 [M+H] = 1025.2。

【1219】

實例223：2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(3-(三氟甲基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(乙-1-醇)

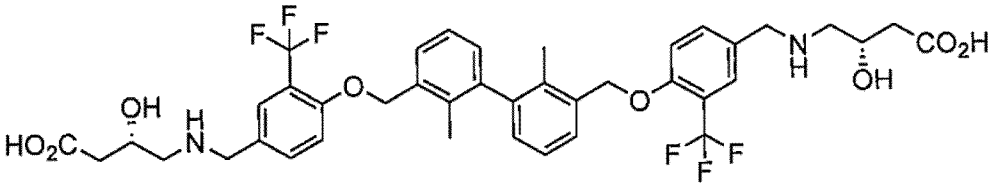


【1220】以與通用還原性胺化程序A類似之方式來由中間物37合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 2H), 8.80 (s, 2H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 7.61 - 7.44 (m, 4H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.32 (d, J = 2.4 Hz, 4H), 4.17 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.86 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.44 - 2.27 (m, 2H), 1.97 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz,

DMSO-d_6) δ -61.48, -74.03 (d, J = 4.2 Hz)。[M+H] = 677.2。

【1221】

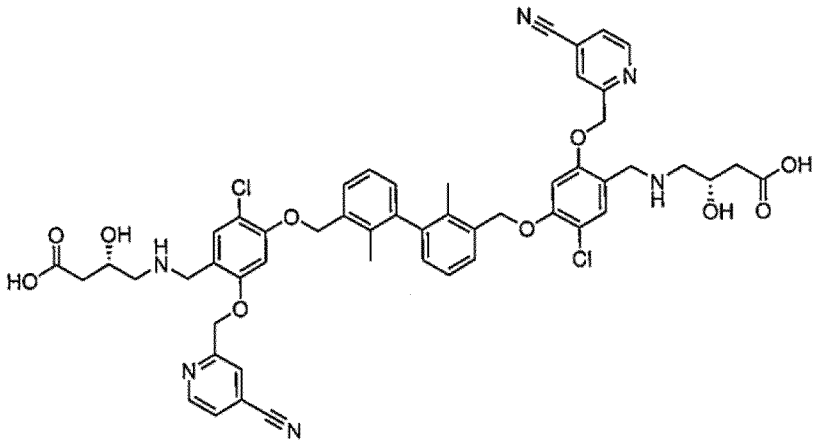
實例224：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(3-(三氟甲基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)



【1222】以與通用還原性胺化程序A類似之方式來由中間物37合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 2H), 8.80 (s, 2H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 7.61 - 7.44 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 5.32 (d, J = 2.4 Hz, 4H), 4.17 (s, 4H), 3.02 (s, 2H), 2.86 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.44 - 2.27 (m, 4H), 1.97 (s, 6H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -61.48, -74.03 (d, J = 4.2 Hz)。[M+H] = 793.32。

【1223】

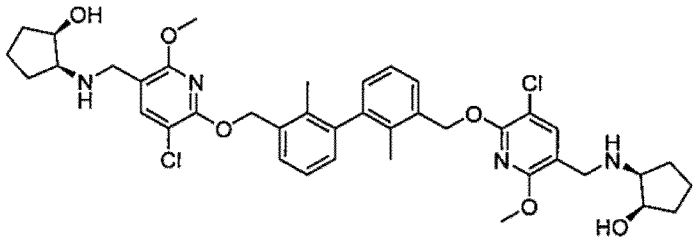
實例225：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((4-氰基吡啶-2-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)



【1224】 以類似於實例214之方式，使用2-(氯甲基)異菸鹼腈代替碘甲烷來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.82 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 2H), 7.92 (t, J = 1.2 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.42 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 3H), 5.49 (s, 4H), 5.26 (s, 4H), 4.33 (td, J = 6.5, 3.1 Hz, 2H), 4.28 (s, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.26 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 2H), 3.07 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.05 (s, 6H)。[M+H] = 989.30。

【1225】

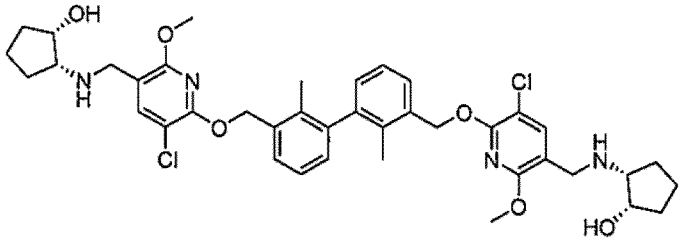
實例226：(1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環戊-1-醇)（或(1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環戊-1-醇))



【1226】 向6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛) (60 mg，0.10 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加(1R,2S)-2-胺基環戊-1-醇(142 mg，1.03 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，隨後添加$NaBH(OAc)_3$ (219 mg，1.03 mmol)。再攪拌混合物2小時，隨後添加TFA，直至反應混合物達到pH 5為止(大約0.1 mL)。過濾混合物，且經由製備型逆相HPLC (5-95% MeCN/H_2O)來純化，得到呈固體狀之產物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 4.13 (q, J = 13.3 Hz, 4H), 4.03 (s, 6H), 3.42 (td, J = 8.8, 4.8 Hz, 2H), 3.30 (dt, J = 3.3, 1.6 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 2.00 - 1.73 (m, 8H), 1.65 (td, J = 15.9, 15.4, 6.2 Hz, 2H)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{40}H_{49}Cl_2N_4O_6$ $[M+H]^+$計算值: 751.30; 實驗值: 751.22。

【1227】

實例227：(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環戊-1-醇) (或(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環戊-1-醇))

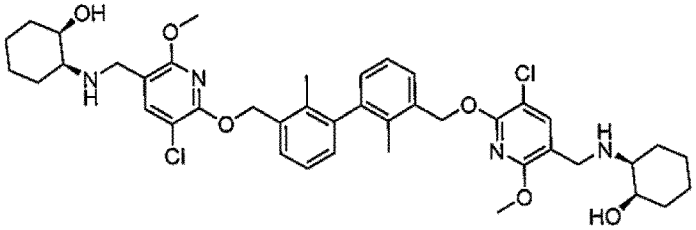


【1228】 以與實例226類似之方式，使用(1S,2R)-2-胺基環戊-1-醇

代替(1R,2S)-2-胺基環戊-1-醇來製備：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 4.13 (q, J = 13.3 Hz, 4H), 4.03 (s, 6H), 3.42 (td, J = 8.8, 4.8 Hz, 2H), 3.30 (dt, J = 3.3, 1.6 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 2.00 - 1.73 (m, 8H), 1.65 (td, J = 15.9, 15.4, 6.2 Hz, 2H)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{40}H_{49}Cl_2N_4O_6$ $[M+H]^+$計算值: 751.30; 實驗值: 751.16。

【1229】

實例228：(1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環己-1-醇)

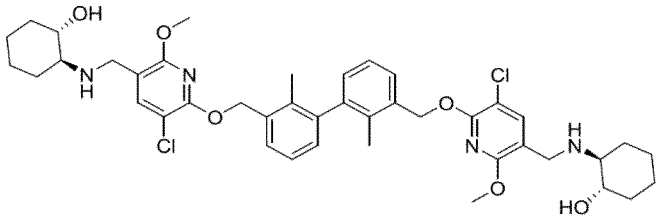


【1230】以與實例226類似之方式，使用(1R,2S)-2-胺基環己-1-醇代替(1R,2S)-2-胺基環戊-1-醇來製備：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.80 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.22 - 4.04 (m, 6H), 4.03 (s, 6H), 3.15 (dt, J = 10.6, 4.1 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.98 - 1.68 (m, 8H), 1.71 - 1.18 (m, 8H)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{42}H_{53}Cl_2N_4O_6$ $[M+H]^+$計算值: 779.33; 實驗值: 779.22。

【1231】

實例229：(1S,1'S,2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)

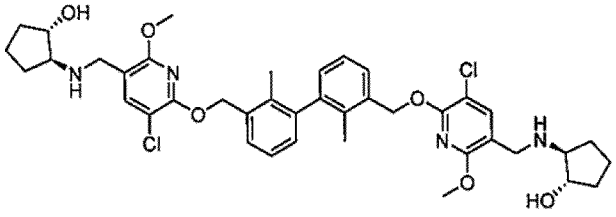
雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環己-1-醇)



【1232】以與實例226類似之方式，使用(1S,2S)-2-胺基環己-1-醇代替(1R,2S)-2-胺基環戊-1-醇來製備：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.82 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.18 (d, J = 1.8 Hz, 4H), 4.04 (s, 6H), 3.54 (td, J = 9.8, 4.9 Hz, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 2.22 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 8H), 1.90 - 1.72 (m, 4H), 1.54 - 1.22 (m, 8H)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{42}H_{53}Cl_2N_4O_6$ $[M+H]^+$計算值: 779.33; 實驗值: 779.24。

【1233】

實例230：(1S,1'S,2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環戊-1-醇) (或(1S,1'S,2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環戊-1-醇))

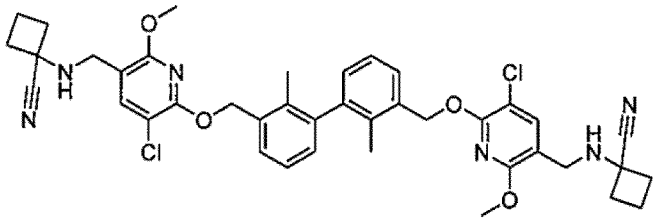


【1234】以與實例226類似之方式，使用(1S,2S)-2-胺基環戊-1-醇代替(1R,2S)-2-胺基環戊-1-醇來製備：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.82 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J

= 7.6 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.27 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 4.20 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.14 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 6H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 2.23 (dt, *J* = 13.5, 6.7 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 2.04 - 1.99 (m, 2H), 1.79 (dq, *J* = 15.2, 7.5 Hz, 4H), 1.65 (ddd, *J* = 13.1, 9.8, 5.9 Hz, 4H)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{40}H_{49}Cl_2N_4O_6$ $[M+H]^+$計算值: 751.30; 實驗值: 751.10。

【1235】

實例231：1,1'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環丁烷-1-甲腈) (或1,1'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環丁烷-1-甲腈))

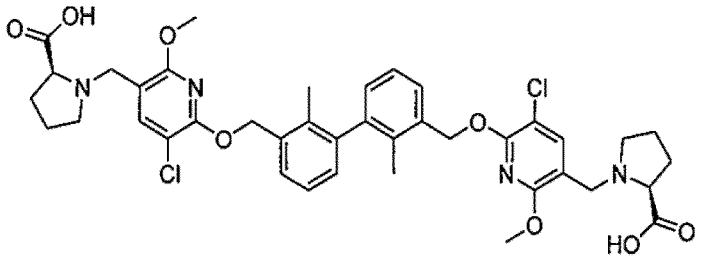


【1236】以與實例226類似之方式，使用1-胺基環丁烷-1-甲腈代替(1R,2S)-2-胺基環戊-1-醇來製備：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81 (s, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.11 (s, 3H), 4.04 (s, 6H), 2.96 - 2.43 (m, 8H), 2.33 - 2.20 (m, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.07 (s, 6H)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{40}H_{42}Cl_2N_6NaO_4$ $[M+Na]^+$計算值: 763.2; 實驗值: 762.9。

【1237】

實例232：(2'S)-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))二-L-脯胺酸(或(2'S)-

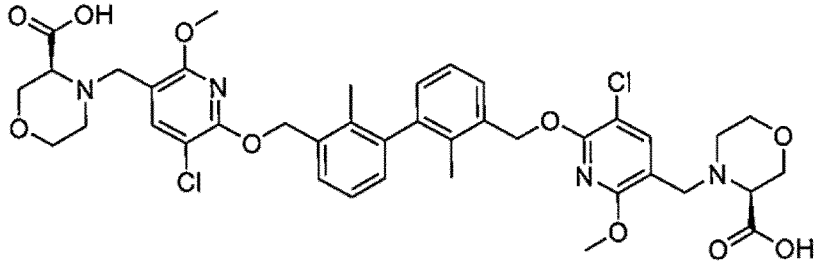
((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))二-L-脯胺酸)



【1238】以與實例226類似之方式，使用*L*-脯胺酸代替(1R,2S)-2-胺基環戊-1-醇來製備：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.84 (s, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.38 (q, *J* = 13.9 Hz, 4H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 4.05 (s, 6H), 3.61 (ddd, *J* = 11.0, 7.5, 3.9 Hz, 2H), 3.41 - 3.31 (m, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 2.25 - 2.11 (m, 4H), 2.09 (s, 6H), 2.06 - 1.96 (m, 2H)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{40}H_{45}Cl_2N_4O_8$ $[M+H]^+$計算值: 779.26; 實驗值: 779.10。

【1239】

實例233：(3S,3'S)-4,4'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(嗎啉-3-甲酸) (或(3S,3'S)-4,4'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(嗎啉-3-甲酸))

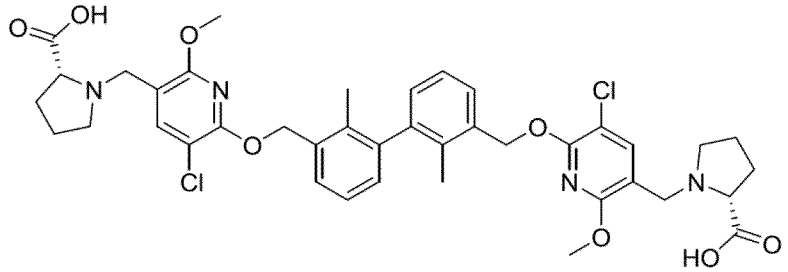


【1240】以與實例226類似之方式，使用(S)-嗎啉-3-甲酸代替

(1R,2S)-2-胺基環戊-1-醇來製備：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.86 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.52 - 4.33 (m, 4H), 4.30 - 4.14 (m, 4H), 4.13 - 3.90 (m, 8H), 3.87 - 3.70 (m, 4H), 3.55 - 3.43 (m, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.09 (s, 6H)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{40}H_{45}Cl_2N_4O_{10}$ [M+H]$^+$計算值: 811.25; 實驗值: 810.97。

【1241】

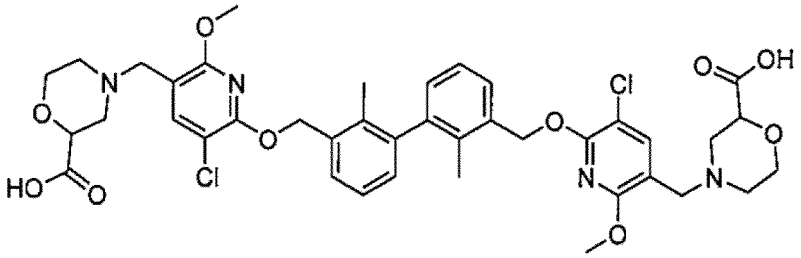
實例234：(2'R)-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))二-D-脯胺酸(或(2'R)-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))二-D-脯胺酸)



【1242】以與實例226類似之方式，使用*D*-脯胺酸代替(1R,2S)-2-胺基環戊-1-醇來製備：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.84 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.38 (q, J = 13.9 Hz, 4H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 4.05 (s, 6H), 3.61 (ddd, J = 11.0, 7.5, 3.9 Hz, 2H), 3.41 - 3.31 (m, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 2.25 - 2.11 (m, 4H), 2.09 (s, 6H), 2.06 - 1.96 (m, 2H)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{40}H_{45}Cl_2N_4O_8$ [M+H]$^+$計算值: 779.26; 實驗值: 779.09。

【1243】

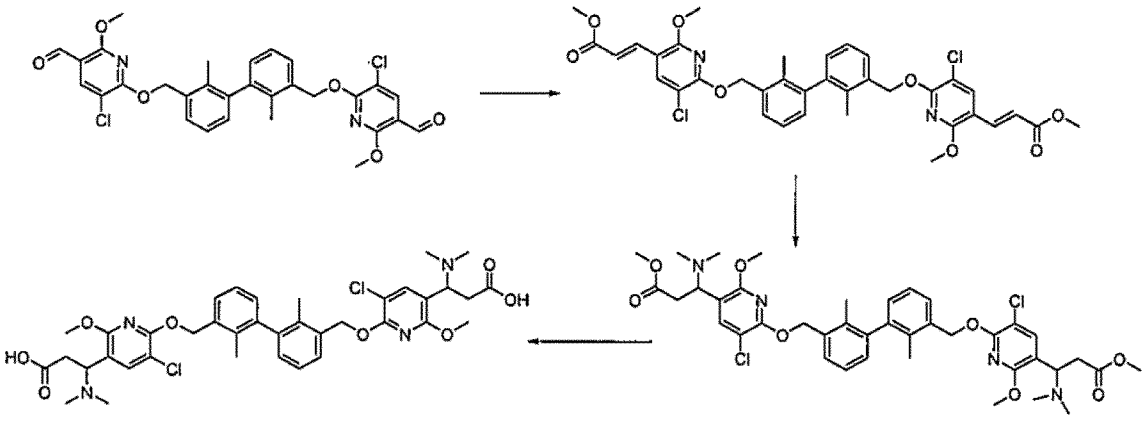
實例235：4,4'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(嗎啉-2-甲酸) (或4,4'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(嗎啉-2-甲酸))



【1244】以與實例226類似之方式，使用嗎啉-2-甲酸代替(1R,2S)-2-胺基環戊-1-醇來製備：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.86 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.43 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.29 (s, 4H), 4.12 (dt, J = 12.4, 2.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 6H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.65 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.43 - 3.31 (m, 4H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 2.08 (s, 6H)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{40}H_{45}Cl_2N_4O_{10}$ $[M+H]^+$計算值: 811.25; 實驗值: 811.00。

【1245】

實例236：3,3'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(3-(二甲胺基)丙酸) (或3,3'-(6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(3-(二甲胺基)丙酸))



【1246】 在0℃下向2-(二甲氧基磷醯基)乙酸甲酯(0.083 mL，0.52 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中逐滴添加*n*-BuLi (於己烷中1.94 M、0.27 mL，0.52 mmol)。使混合物升溫至室溫，且攪拌20分鐘。隨後以固體形式一次性添加6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛) (100 mg，0.172 mmol)，且使混合物在室溫下再攪拌30分鐘。將混合物傾倒至H_2O上，且用CH_2Cl_2 (3 × 5 mL)萃取水層。乾燥($MgSO_4$)經合併之有機物，且濃縮，且經由管柱層析(SiO_2，0-30% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈固體狀之3,3'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))(2E,2'E)-二丙烯酸二甲酯。

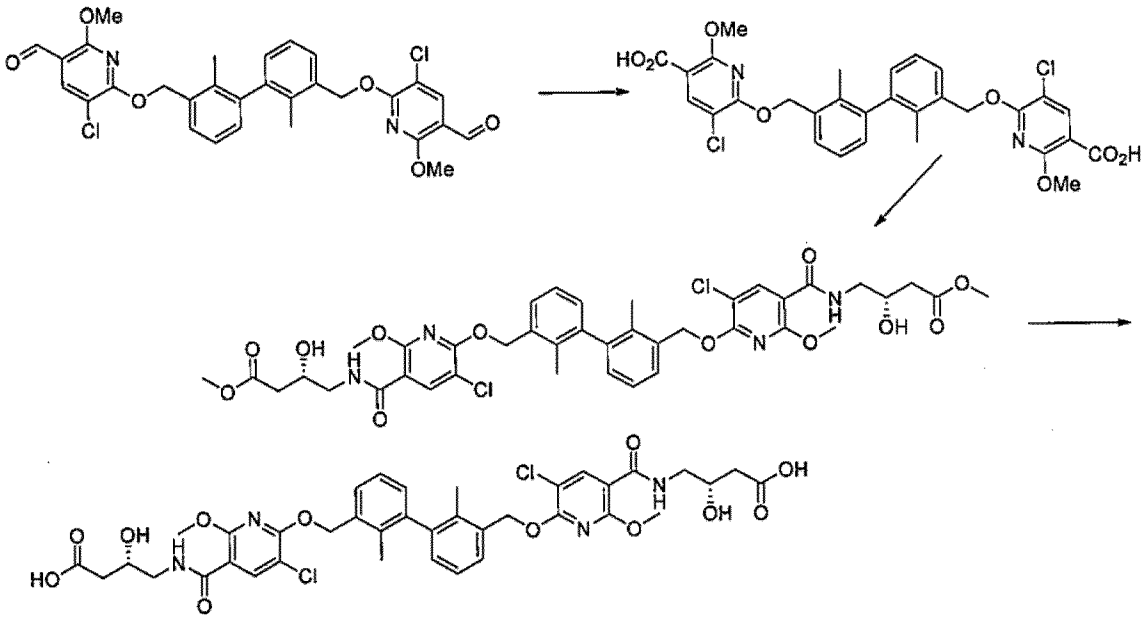
【1247】 在-78℃下向二甲胺之溶液(於THF中2.0 M，0.43 mL，0.87 mmol)中逐滴添加*n*-BuLi (於己烷中1.94 M、0.45 mL，0.87 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌1小時，隨後逐滴添加3,3'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))(2E,2'E)-二丙烯酸二甲酯(60 mg，0.087 mmol)於THF (1 mL)中之溶液。將混合物在-78℃下再攪拌1小時，隨後逐滴添加MeOH (1 mL)。使混合物升溫至室溫，濃縮，且經由製備型逆相HPLC (25-95% MeCN/H_2O)來純化，得到呈固體狀之3,3'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-

3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(3-(二甲胺基)丙酸)二甲酯。

【1248】 向3,3'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(3-(二甲胺基)丙酸)二甲酯(65 mg，0.083 mmol)於THF/H_2O/DMSO (以體積記1:1:1，3 mL)中之溶液中添加LiOH (14 mg，0.33 mmol)。劇烈攪拌混合物30分鐘，隨後經由製備型逆相HPLC (25-98% MeCN/H_2O)來純化，得到呈不可分離之非對映異構體混合物形式的3,3'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(3-(二甲胺基)丙酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.95 - 4.91 (m, 2H), 4.07 (d, J = 2.7 Hz, 6H), 3.26 - 3.10 (m, 4H), 2.82 (s, 12H), 2.09 (d, J = 4.0 Hz, 6H)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{38}H_{45}Cl_2N_4O_8$ $[M+H]^+$計算值: 755.26; 實驗值: 755.33。

【1249】

實例237：(3S,3'S)-4,4'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醯基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)



【1250】 向6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛) (390 mg，0.67 mmol)及2-甲基-2-丁烯(1.28 mL，12.1 mmol)於*t*BuOH/THF (2:3 v/v，50 mL)中之漿液中添加$NaClO_2$ (728 mg，8.05 mmol)及NaH_2PO_4 (1.21 g，10.1 mmol)於H_2O (20 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌16小時，隨後用EtOAc (50 mL)稀釋，用NH_4Cl (3 × 50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，且濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，0-13% MeOH/CH_2Cl_2)來純化殘餘物，得到呈固體狀之6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼酸)。

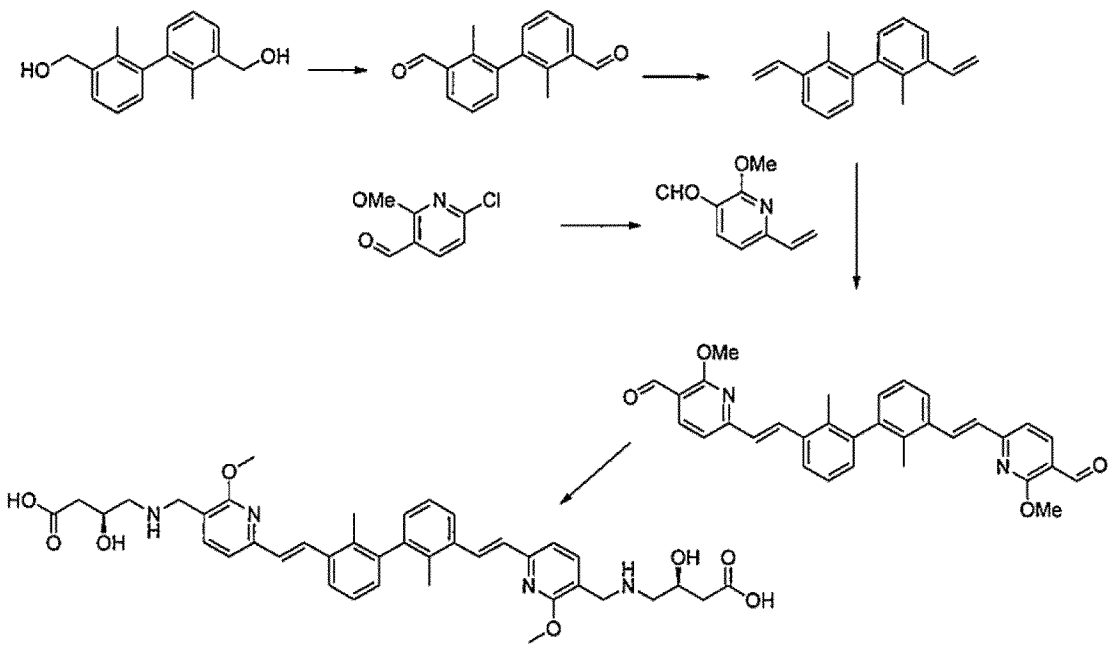
【1251】 在DMF (20 mL)中攪拌6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼酸) (389 mg，0.63 mmol)、(S)-4-胺基-3-羥基丁酸甲酯(253 mg，2 mmol)、HATU (579 mg，2 mmol)及DIPEA (0.74 mL，3 mmol)持續15分鐘。濃縮混合物，且藉由製備型逆相HPLC (35-98% MeCN/H_2O)來純化殘餘物，得到呈固體狀之二甲基 4,4'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醯基))雙(氮二基))(3S,3'S)-雙(3-羥基丁酸)

二甲酯。

【1252】以與實例36類似之方式，使用4,4'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醯基))雙(氮二基))(3S,3'S)-雙(3-羥基丁酸)二甲酯代替3,3'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(3-(二甲胺基)丙酸)二甲酯來製備 (3S,3'S)-4,4'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醯基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 8.35 (s, 2H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.68 (s, 4H), 4.21 (s, 2H), 4.14 (s, 6H), 3.66 - 3.55 (m, 2H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 2.56 (dd, J = 15.6, 4.7 Hz, 2H), 2.46 (dd, J = 15.7, 7.9 Hz, 2H), 2.12 (s, 6H)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{38}H_{41}Cl_2N_4O_{12}$ $[M+H]^+$計算值: 815.21; 實驗值: 815.31。

【1253】

實例238：(3S,3'S)-4,4'-(((((1E,1'E)-(2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(伸乙烯-2,1-二基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-((1E,1'E)-(2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(伸乙烯-2,1-二基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【1254】 2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二甲醛：向(2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)二甲醇(150 mg，0.62 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(630 mg，1.55 mmol)。將混合物在室溫下攪拌15分鐘，隨後用CH_2Cl_2 (10 mL)稀釋，傾倒至$Na_2S_2O_3$ (1 M水溶液，10 mL)上，且用$NaHCO_3$ (飽和水溶液，2 × 10 mL)洗滌。乾燥($MgSO_4$)有機物，且濃縮，經由管柱層析(SiO_2，0-25% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈固體狀之產物。

【1255】 2,2'-二甲基-3,3'-二乙烯基-1,1'-聯苯：在0℃下向溴化甲基三苯基鏻(19.9 g，53 mmol)於THF (50 mL)中之漿液中逐滴添加*n*-BuLi (於己烷中1.8 M，29 mL，53 mmol)。攪拌混合物30分鐘，隨後逐滴添加含2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二甲醛(4.85 g，20 mmol)之THF (25 mL)。使混合物升溫至室溫，且攪拌12小時，隨後用Et_2O (400 mL)稀釋，用NH_4Cl (飽和水溶液，300 mL)洗滌。乾燥($MgSO_4$)有機物，且濃縮，且經由管柱層析(SiO_2，己烷)來純化殘餘物，得到呈固體狀之產物。

【1256】 2-甲氧基-6-乙烯基菸鹼醛：使6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(2.69

g，16 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼啉(4.22 mL，39 mmol)、鈀肆(三苯基膦) (287 mg，0.78 mmol)及Na_2CO_3 (4.99 g，47 mmol)於二噁烷(20 mL)及H_2O (4 mL)中之混合物經過3次真空/氬氣循環，且隨後將其加熱至80℃持續12小時。使混合物冷卻至室溫，經矽藻土過濾，且濃縮。經由管柱層析(SiO_2，0-15% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈油狀之產物。

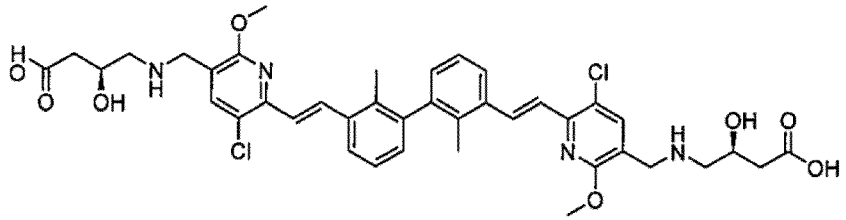
【1257】 6,6'-((1E,1'E)-(2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(伸乙烯-2,1-二基))雙(2-甲氧基菸鹼醛)：用氬氣對2,2'-二甲基-3,3'-二乙烯基-1,1'-聯苯(500 mg，2 mmol)及2-甲氧基-6-乙烯基菸鹼醛(870 mg，5 mmol)於1,2-二氯乙烷(20 mL)中之混合物進行鼓泡持續15分鐘。隨後，添加荷維達-格魯布斯第二代複分解催化劑(Hoveyda-Grubbs Second Generation Metathesis Catalyst) (267 mg，0.427 mmol)，且將混合物加熱至回流持續20小時。濃縮混合物，且藉由管柱層析(SiO_2，0-30% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈固體狀之產物。

【1258】 以與實例226類似之方式，使用(S)-4-胺基-3-羥基丁酸代替(1R,2S)-2-胺基環戊-1-醇且使用6,6'-((1E,1'E)-(2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(伸乙烯-2,1-二基))雙(2-甲氧基菸鹼醛)代替6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛)來製備(3S,3'S)-4,4'-(((((1E,1'E)-(2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(伸乙烯-2,1-二基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.37 - 4.29 (m,

1H), 4.25 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.24 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{40}H_{47}N_4O_8$ $[M+H]^+$計算值: 711.34; 實驗值: 711.03。

【1259】

實例239：(3S,3'S)-4,4'-(((((1E,1'E)-(2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(伸乙烯-2,1-二基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-((1E,1'E)-(2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(伸乙烯-2,1-二基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



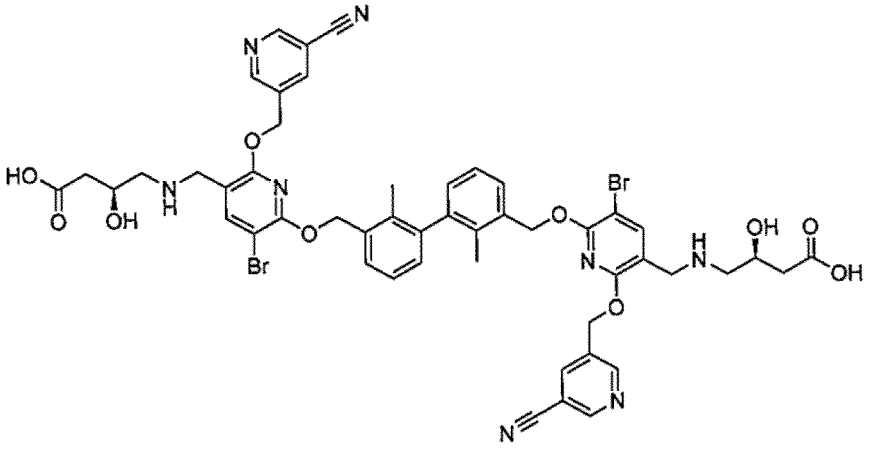
【1260】5-氯-2-甲氧基-6-乙烯基菸鹼醛：用氬氣對5,6-二氯-2-甲氧基菸鹼醛(1.4 g，6.7 mmol)、三丁基(乙烯基)錫(2.2 mL，7.4 mmol)、LiCl (346 mg，8.04 mmol)及鈀肆(三苯基膦) (550 mg，0.48 mmol)於二噁烷(30 mL)中之混合物進行鼓泡持續15分鐘。將混合物加熱至95℃持續24小時，隨後冷卻至室溫，經矽藻土過濾，且濃縮。將殘餘物溶解於CH_2Cl_2 (30 mL)中，且用KF (飽和水溶液，3 × 20 mL)洗滌。乾燥($MgSO_4$)有機物，濃縮，且經由管柱層析(SiO_2，0-30% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到呈固體狀之產物。

【1261】以與實例238類似之方式，使用5-氯-2-甲氧基-6-乙烯基菸鹼醛代替2-甲氧基-6-乙烯基菸鹼醛來製備(3S,3'S)-4,4'-(((((1E,1'E)-(2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(伸乙烯-2,1-二基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-

6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.32 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.32 (dtd, J = 8.0, 5.7, 5.0, 2.4 Hz, 2H), 4.25 (s, 4H), 4.11 (s, 6H), 3.26 (dd, J = 12.8, 2.9 Hz, 2H), 3.05 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.17 (s, 6H)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{40}H_{45}Cl_2N_4O_8$ $[M+H]^+$計算值: 779.26; 實驗值: 779.01。

【1262】

實例240：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))

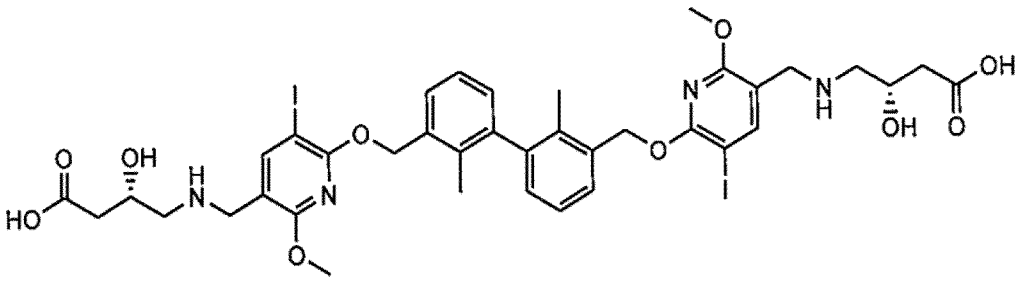


【1263】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 1081.8。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.91 (dd, J = 28.7, 2.1 Hz, 5H), 8.33 (s, 2H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 5.48 (s, 6H), 4.24 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.04 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.3

Hz, 4H), 2.04 (s, 4H)。

【1264】

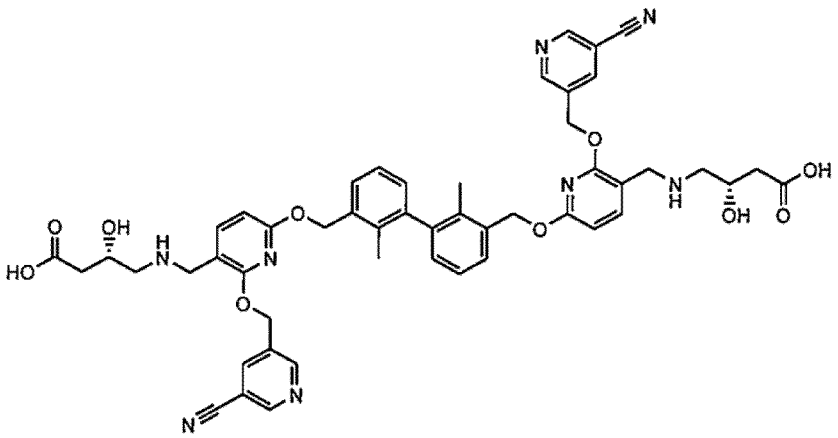
實例241：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-碘-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-碘-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【1265】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 971.6。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.09 (s, 2H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 5.55 (s, 4H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 4.14 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 3.20 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 2.99 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.12 (s, 6H)。

【1266】

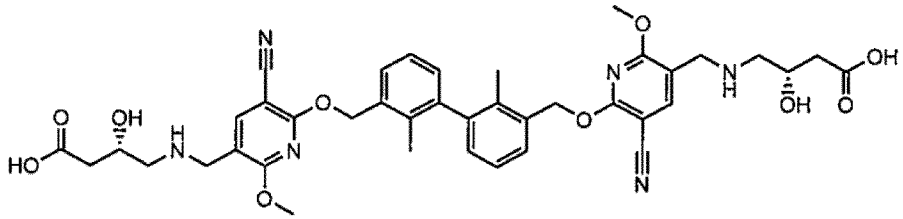
實例242：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【1267】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 924.0。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.94 - 8.81 (m, 3H), 8.25 (dd, J = 48.8 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 8.1, 5.8 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 17.4, 7.6 Hz, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.58 (dd, J = 15.5, 8.1 Hz, 2H), 5.63 - 5.55 (m, 1H), 5.54 - 5.35 (m, 3H), 4.30 - 4.20 (m, 4H), 3.49 - 3.46 (m, 2H), 3.25 - 2.80 (m, 9H), 2.54 (d, J = 6.4 Hz, 2H0, 2.49 - 2.45 (m, 2H), 2.01 (d, J = 16.2 Hz, 6H)。

【1268】

實例243：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氰基-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氰基-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))

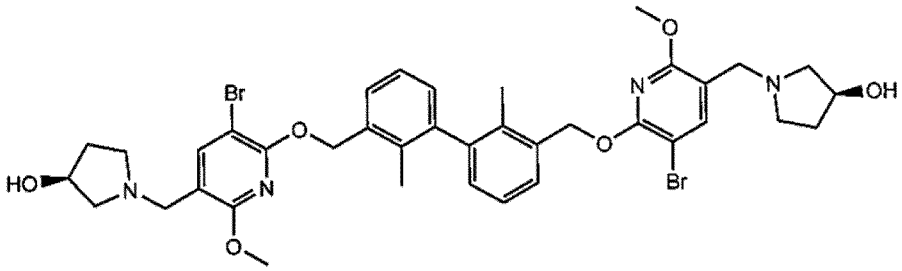


【1269】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 769.8。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.06 (s, 2H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz,

2H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.10 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 5.67 (s, 4H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 4.18 (s, 4H), 4.14 (s, 6H), 3.23 (dd, *J* = 12.8, 3.0 Hz, 2H), 3.02 (dd, *J* = 12.8, 9.9 Hz, 2H), 2.55 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H), 2.11 (s, 6H)。

【1270】

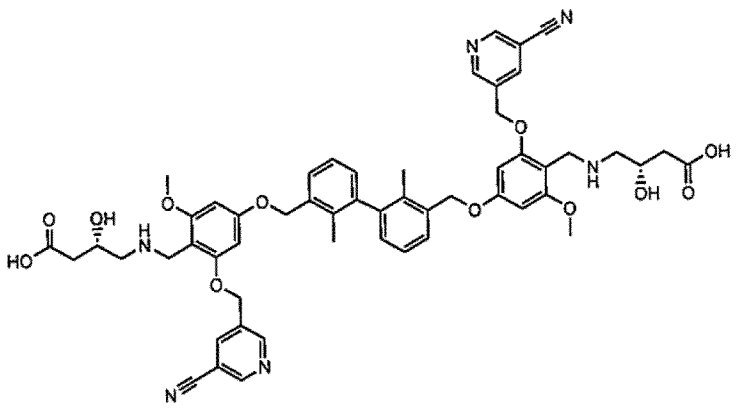
實例244：(3S,3'S)-1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-3-醇) (或(3S,3'S)-1,1'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-3-醇))



【1271】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 813.6。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.00 (s, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.55 - 4.50 (m, 2H), 4.33 (d, *J* = 37.0 Hz, 4H), 4.06 (d, *J* = 3.3 Hz, 6H), 3.74 - 3.40 (m, 7H) 3.25 - 3.10 (m, 4H), 2.10 (s, 7H)。

【1272】

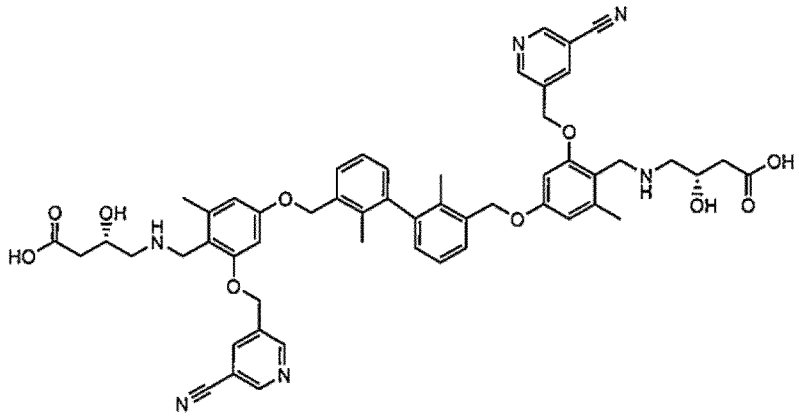
實例245：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-6-甲氧基-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)



【1273】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 982.1。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.91 (dd, J = 13.5, 2.0 Hz, 4H), 8.35 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.17 - 7.01 (m, 2H), 6.65 - 6.34 (m, 4H), 5.25 (d, J = 35.1 Hz, 6H), 4.28 (s, 4H), 3.91 (s, 6H), 3.14 (dd, J = 12.9, 3.1 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 12.8, 10.0 Hz, 2H), 2.50 (dd, J = 6.3, 1.7 Hz, 4H), 2.05 (s, 6H)。

【1274】

實例246：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-6-甲基-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)

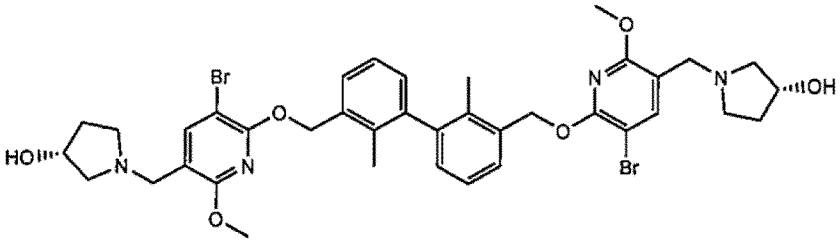


【1275】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 950.1。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.91 (dd, J = 13.5, 2.0 Hz, 4H), 8.35 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz,

2H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 6.58 - 6.40 (m, 4H), 5.24 (d, *J* = 35.1 Hz, 6H), 4.28 (s, 4H), 3.95 (s, 6H), 3.14 (dd, *J* = 12.9, 3.1 Hz, 2H), 2.90 (dd, *J* = 12.8, 10.0 Hz, 2H), 2.50 (dd, *J* = 6.3, 1.7 Hz, 4H), 2.02 (s, 6H)。

【1276】

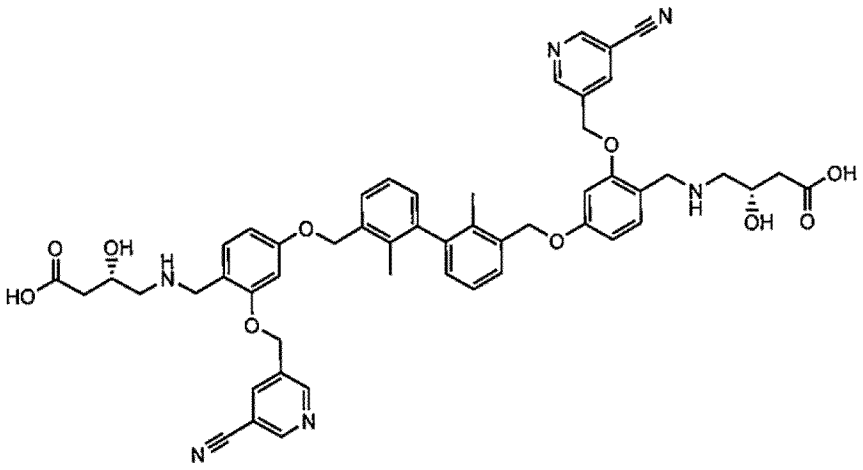
實例247：(3R,3'R)-1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-3-醇) (或(3R,3'R)-1,1'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-3-醇))



【1277】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 813.6。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.00 (s, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.55 - 4.50 (m, 2H), 4.33 (d, *J* = 37.0 Hz, 4H), 4.06 (d, *J* = 3.3 Hz, 6H), 3.74 - 3.40 (m, 7H) 3.25 - 3.10 (m, 4H), 2.10 (s, 7H)。

【1278】

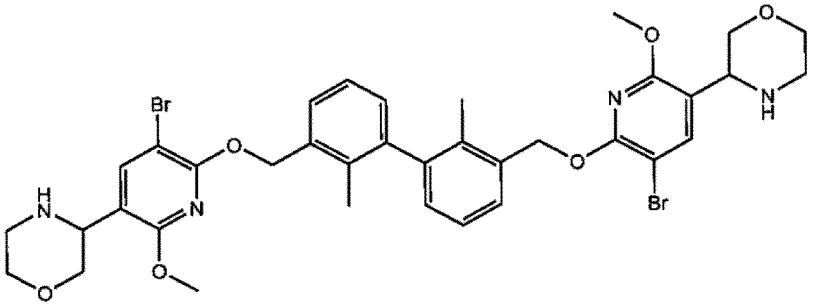
實例248：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)



【1279】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 922.0。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.55 - 8.40 (m, 6H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.77 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 5.28 (s, 4H), 5.17 (s, 4H), 4.20 - 4.05 (m, 6H), 3.05 - 2.75 (m, 4H), 2.55 - 2.45 (m, 4H), 1.99 (s, 6H)。

【1280】

實例249：3,3'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))二嗎啉(或3,3'-(6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))二嗎啉)

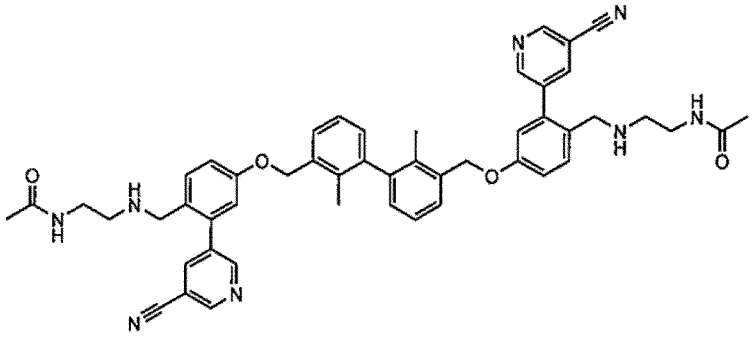


【1281】在室溫下向2打蘭小瓶中添加6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基菸鹼醛) (100 mg，0.15 mmol)、2-((三丁基錫烷基)甲氧基)乙-1-胺(55 mg，0.15 mmol，1.0

當量)、4埃分子篩(15 mg)及二氯甲烷(1.0 mL，0.15M)。攪拌混合物2小時。在室溫下在另一單獨小瓶中添加三氟甲磺酸銅(II) (54 mg，0.15 mmol，1.0當量)、2,6-二甲基吡啶(18 μL，0.15 mmol，1.0當量)、二氯甲烷(1.0 mL)及六氟-2-丙醇(0.6 mL)。攪拌混合物2小時。向銅溶液中逐滴添加錫試劑之懸浮液(在過濾出分子篩之後)，且將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。用N,N-二甲基甲醯胺稀釋懸浮液，且將其直接負載至逆相製備型HPLC上，得到3,3'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))二嗎啉。[M+1] = 785.5。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.4, 1.3 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.57 (dd, J = 9.7, 3.9 Hz, 2H), 4.18 - 3.93 (m, 12H), 3.83 (ddd, J = 13.3, 9.3, 4.3 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 3.5 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H)。

【1282】

實例250：N,N'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(5-氰基吡啶-3-基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(乙烷-2,1-二基))二乙醯胺

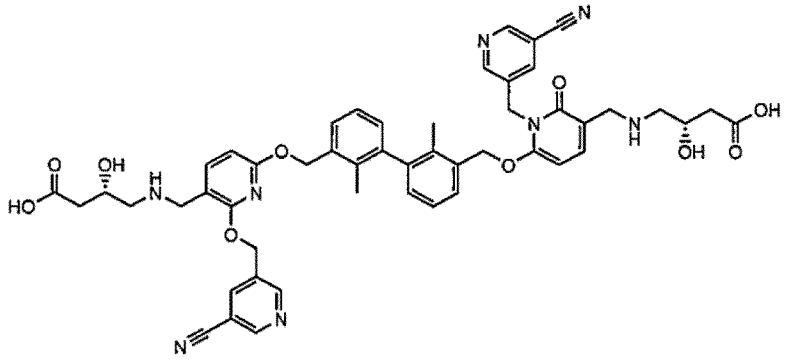


【1283】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 828.0。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.98 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 8.82 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.25 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48 -

7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.19 (m, 4H), 7.14 - 6.98 (m, 4H), 5.23 (s, 4H), 4.16 (s, 4H), 3.35 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 3.04 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.03 (s, 6H), 1.94 (s, 6H)。

【1284】

實例251：(S)-4-(((6-((3'-(((5-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-1-((5-氰基吡啶-3-基)甲基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸

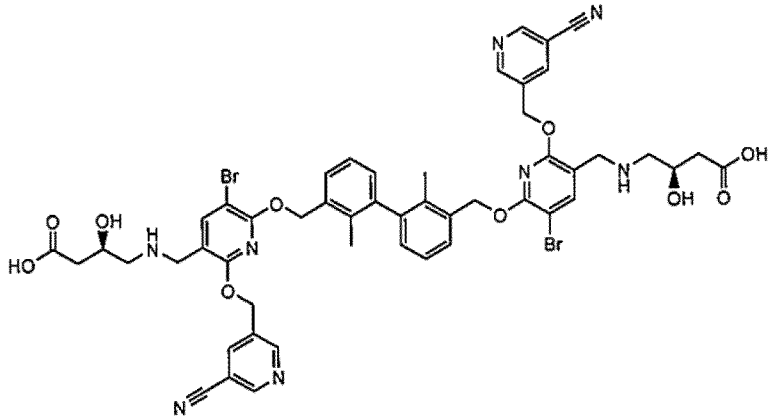


【1285】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 924.0。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.92 - 8.80 (m, 3H), 8.20 (dd, *J* = 48.0 Hz, 2H), 7.75 (dd, *J* = 8.0, 5.8 Hz, 2H), 7.38 (dd, *J* = 17.4, 7.6 Hz, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.58 (dd, *J* = 15.5, 8.1 Hz, 2H), 5.63 - 5.55 (m, 1H), 5.54 - 5.35 (m, 3H), 4.30 - 4.20 (m, 4H), 3.49 - 3.46 (m, 2H), 3.25 - 2.80 (m, 9H), 2.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H0, 2.49 - 2.45 (m, 2H), 2.01 (d, *J* = 16.2 Hz, 6H)。

【1286】

實例252：(3R,3'R)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基

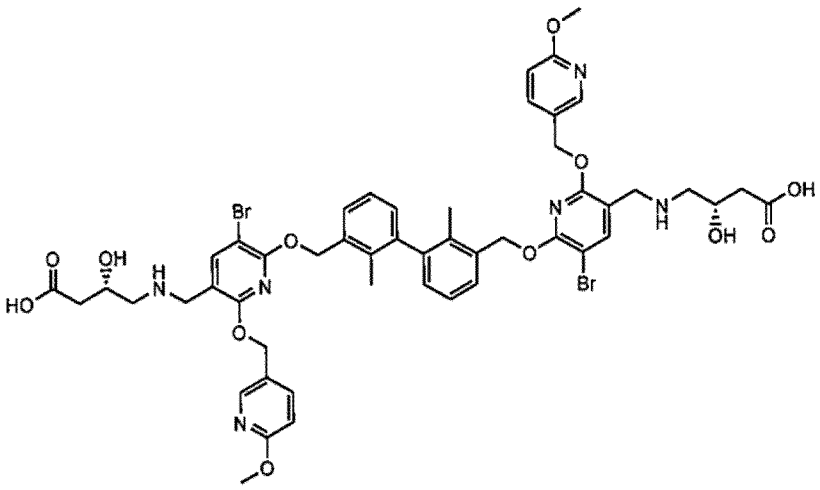
-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【1287】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 1081.8。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.91 (dd, J = 28.7, 2.1 Hz, 5H), 8.33 (s, 2H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 5.48 (s, 6H), 4.24 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.04 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.04 (s, 4H)。

【1288】

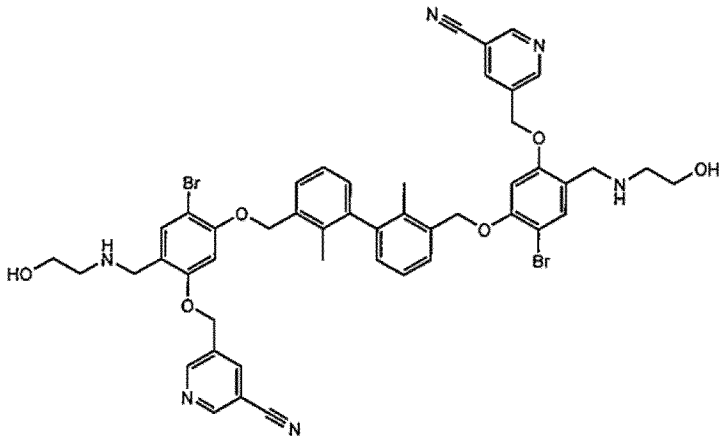
實例253：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【1289】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 1091.8。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.94 - 8.79 (m, 3H), 8.24 (dd, J = 48.8 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 8.1, 5.8 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 17.0, 7.5 Hz, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.00 - 7.03 (m, 2H), 6.49 (dd, J = 15.4, 8.1 Hz, 2H), 5.63 - 5.55 (m, 1H), 5.54 - 5.35 (m, 3H), 4.30 - 4.19 (m, 4H), 3.49 - 3.46 (m, 2H), 3.25 - 2.80 (m, 9H), 2.54 (d, J = 6.4 Hz, 2H0, 2.49 - 2.45 (m, 2H), 1.98 (d, J = 16.2 Hz, 6H)。

【1290】

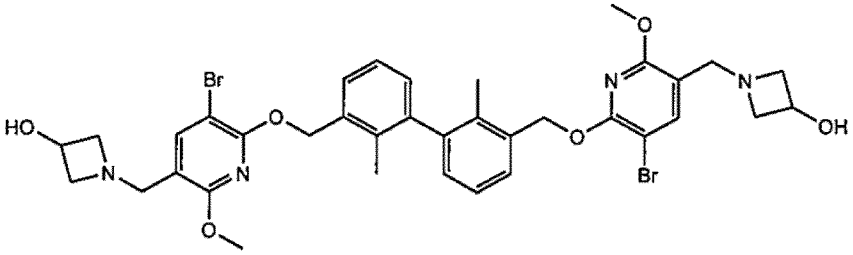
實例254：5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-溴-6-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(或5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-溴-2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-5,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈)



【1291】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 103.3。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.94 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 4H), 8.29 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 6.94 (s, 2H), 5.30 (d, J = 7.8 Hz, 8H), 4.21 (s, 4H), 3.75 - 3.67 (m, 4H), 3.08 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 2.11 (s, 6H)。

【1292】

實例255：1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮雜環丁-3-醇) (或1,1'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮雜環丁-3-醇))

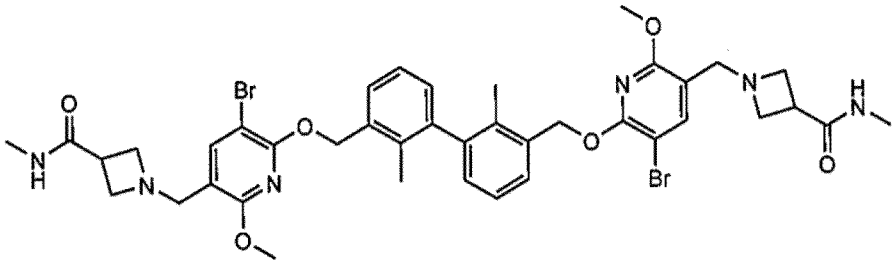


【1293】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 785.5。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.58 (s,

4H), 4.63 - 4.53 (m, 2H), 4.35 - 4.45 (m, 8H), 4.10 - 4.00 (m, 10H), 2.09 (s, 6H)。

【1294】

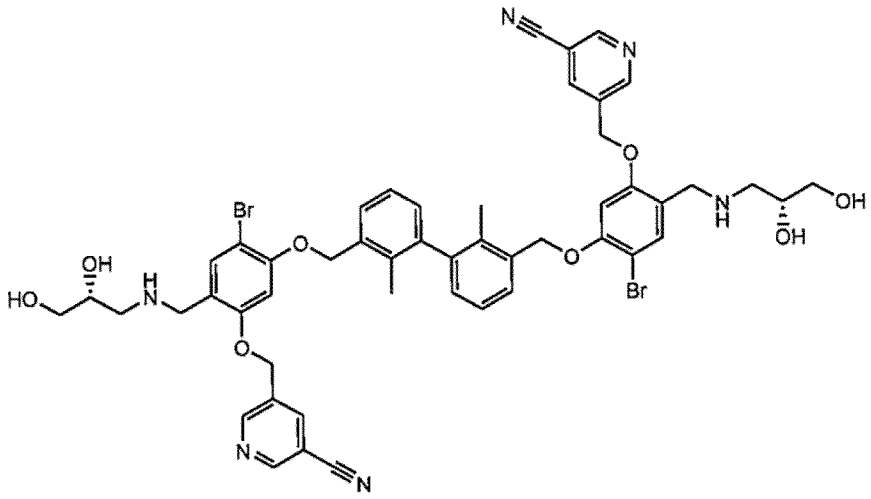
實例256：1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(N-甲基氮雜環丁烷-3-甲醯胺) (或1,1'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(N-甲基氮雜環丁烷-3-甲醯胺))



【1295】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 867.6。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.63 - 4.53 (m, 2H), 4.35 - 4.45 (m, 8H), 4.15 - 4.05 (m, 10H), 3.52 (s, 6H), 2.05 (s, 6H)。

【1296】

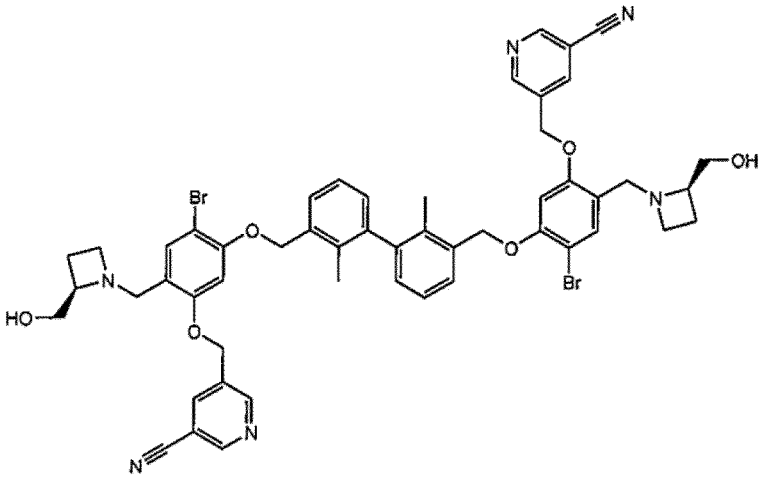
實例257：5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-溴-6-((((R)-2,3-二羥基丙基)胺基)甲基)-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(或5,5'-((((R)-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-溴-2-((((R)-2,3-二羥基丙基)胺基)甲基)-5,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈)



【1297】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 1023.8。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.98 - 8.84 (m, 4H), 8.28 (s, 2H), 7.62 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.93 (s, 2H), 5.30 (d, J = 6.9 Hz, 8H), 4.21 (d, J = 10.3 Hz, 4H), 3.53 (s, 4H), 3.09 (d, J = 38.5 Hz, 6H), 2.08 (s, 6H)。

【1298】

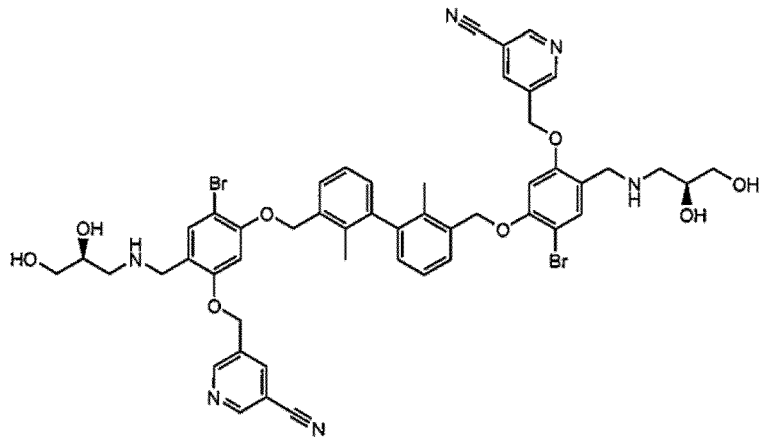
實例258：5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-溴-6-(((R)-2-((羥甲基))氮雜環丁-1-基)甲基)-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(或5,5'-((((R)-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-溴-2-(((R)-2-((羥甲基))氮雜環丁-1-基)甲基)-5,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈)



【1299】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 1015.8。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (dd, J = 6.5, 2.0 Hz, 4H), 8.50 (s, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.16 - 6.99 (m, 2H), 5.37 (s, 4H), 5.31 (s, 4H), 4.53 - 4.12 (m, 6H), 3.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 2.21 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 2.03 (s, 6H)。

【1300】

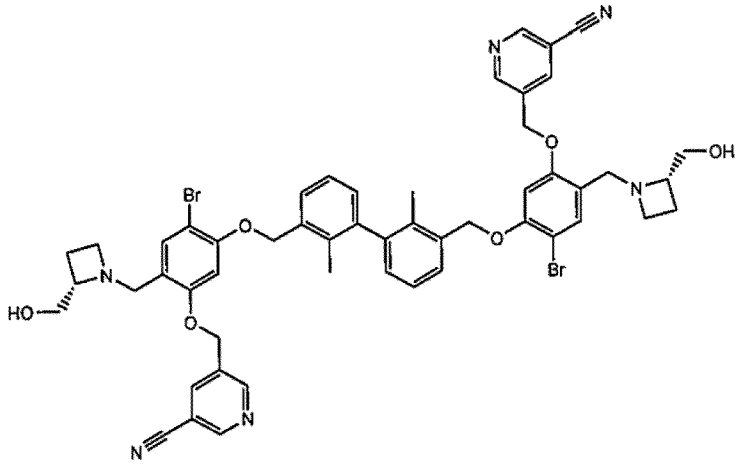
實例259：5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-溴-6-((((S)-2,3-二羥基丙基)胺基)甲基)-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(或5,5'-((((S)-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-溴-2-((((S)-2,3-二羥基丙基)胺基)甲基)-5,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈)



【1301】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 1023.8。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.98 - 8.84 (m, 4H), 8.28 (s, 2H), 7.62 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.93 (s, 2H), 5.30 (d, J = 6.9 Hz, 8H), 4.21 (d, J = 10.3 Hz, 4H), 3.53 (s, 4H), 3.09 (d, J = 38.5 Hz, 6H), 2.08 (s, 6H)。

【1302】

實例260：5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-溴-6-(((S)-2-((羥甲基))氮雜環丁-1-基)甲基)-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(或5,5'-((((S)-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-溴-2-(((S)-2-((羥甲基))氮雜環丁-1-基)甲基)-5,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈)

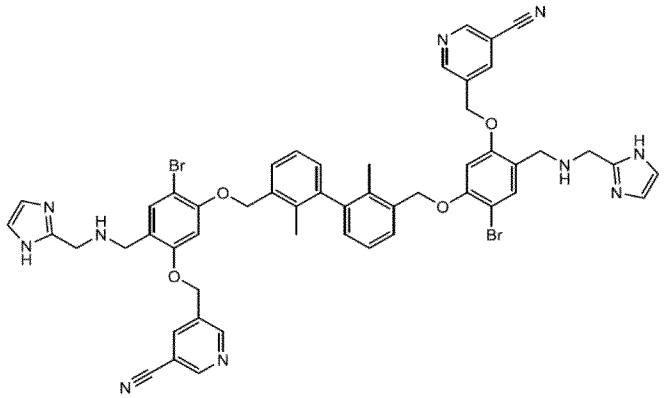


【1303】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 1015.8。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (dd, J = 6.5, 2.0 Hz, 4H), 8.50 (s, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.16 - 6.99 (m, 2H), 5.37 (s, 4H), 5.31 (s, 4H), 4.53 - 4.12 (m, 6H), 3.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.55 (d,

J = 5.6 Hz, 4H), 2.21 (q, *J* = 8.4 Hz, 4H), 2.03 (s, 6H)。

【1304】

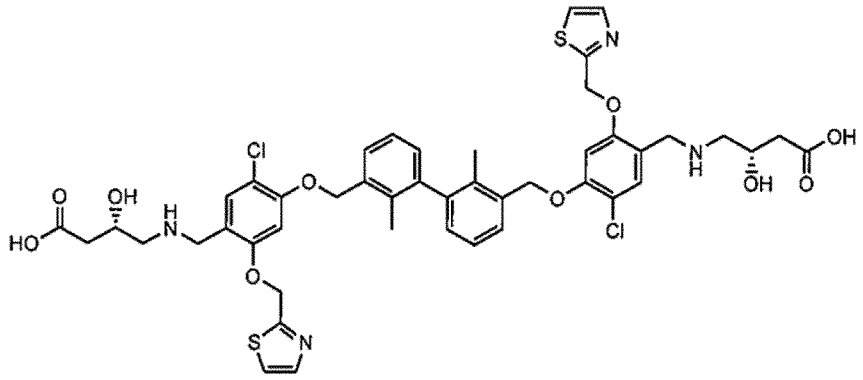
實例261：5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(6-((((1H-咪唑-2-基)甲基)胺基)甲基)-4-溴-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(或5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-((((1H-咪唑-2-基)甲基)胺基)甲基)-4-溴-5,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈)



【1305】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 1035.8。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 - 8.89 (m, 4H), 8.43 (s, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.36 - 7.19 (m, 6H), 7.15 (s, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.32 (d, *J* = 15.7 Hz, 8H), 4.15 (d, *J* = 11.4 Hz, 8H), 2.03 (s, 6H)。

【1306】

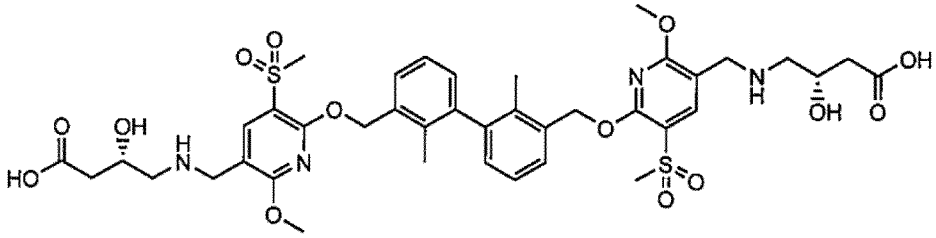
實例262：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-(噻唑-2-基甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)



【1307】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 952.9。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 7.83 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (s, 2H), 5.67 (s, 4H), 5.25 (s, 4H), 4.29 (d, J = 43.0 Hz, 6H), 3.14 (d, J = 52.2 Hz, 4H), 2.53 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 2.05 (s, 6H)。

【1308】

實例263：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基-5-(甲磺醯基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基-5-(甲磺醯基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))

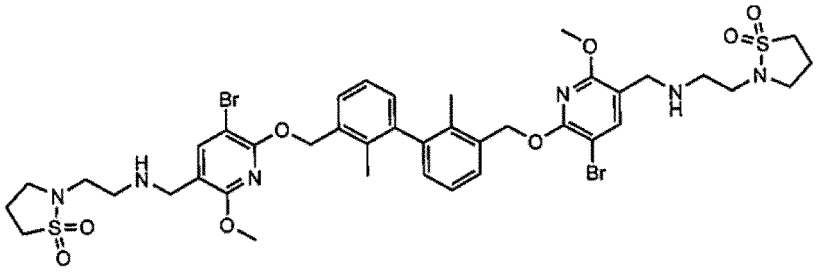


【1309】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 875.0。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.21 (s, 2H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 5.55 (s, 4H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 4.14 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 3.20 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H),

3.01 (s, 6H), 2.99 (dd, *J* = 12.7, 9.9 Hz, 2H), 2.54 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H), 2.12 (s, 6H)。

【1310】

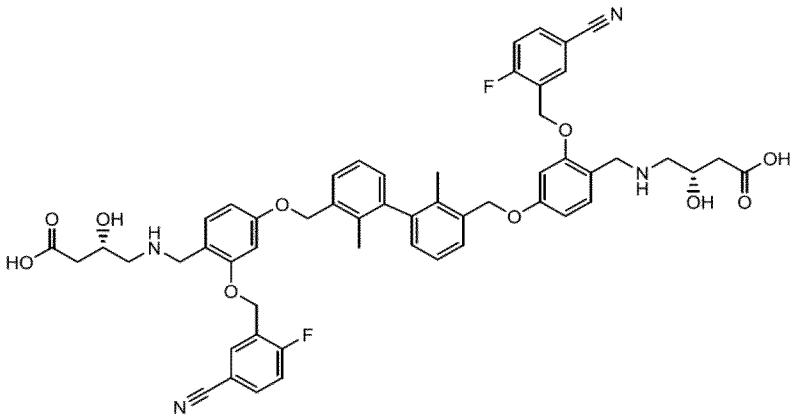
實例264：2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(異噻唑啶1,1-二氧化物) (或2,2'-((((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(異噻唑啶1,1-二氧化物))



【1311】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 967.8。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.95 (s, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.18 (s, 4H), 4.06 (s, 6H), 3.54 - 3.03 (m, 8H), 2.37 (p, *J* = 6.9 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H)。

【1312】

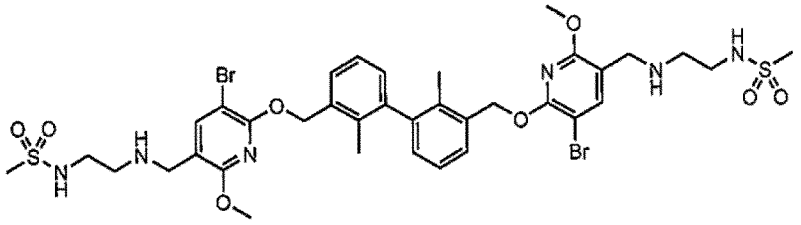
實例265：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-((5-氰基-2-氟苯甲基)氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)



【1313】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 956.0。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 (dd, J = 6.1, 2.3 Hz, 2H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.46 - 7.32 (m, 6H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.82 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.76 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 2H), 5.22 (s, 4H), 5.17 (s, 4H), 4.23 (s, 6H), 3.18 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 2H), 2.96 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.51 (dd, J = 6.4, 2.5 Hz, 4H), 2.03 (s, 6H)。

【1314】

實例266：N,N'-(((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(乙烷-2,1-二基))二甲磺醯胺(或N,N'-((((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(乙烷-2,1-二基))二甲磺醯胺)

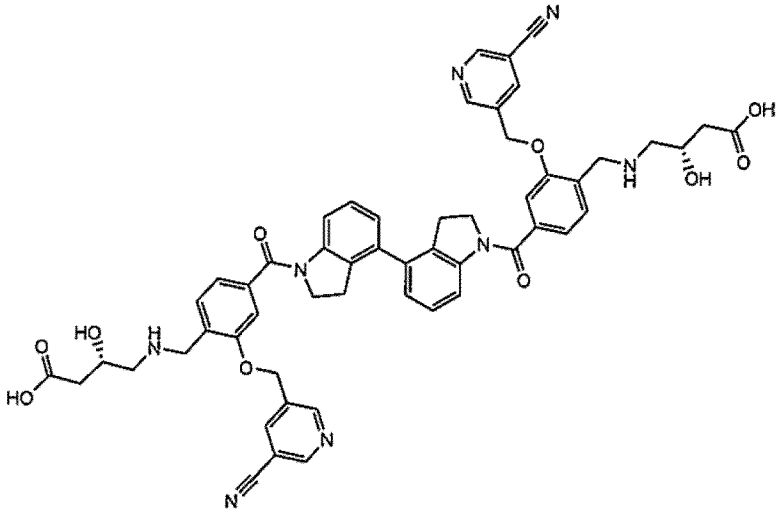


【1315】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 915.7。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.94 (s, 2H), 7.53 - 7.39 (m, 2H),

7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.17 (s, 4H), 4.06 (s, 6H), 3.41 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 3.18 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 3.00 (s, 6H), 2.09 (s, 6H)。

【1316】

實例267：(3S,3'S)-4,4'-((((([4,4'-聯吲哚啉]-1,1'-二羰基)雙(2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)

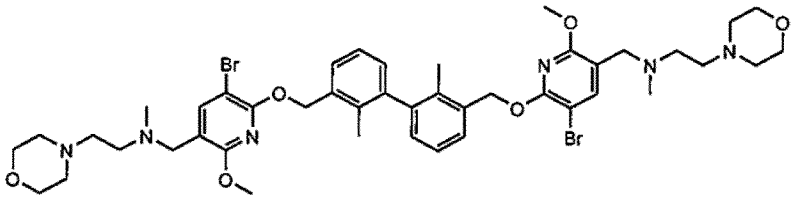


【1317】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 972.0。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.50 - 8.39 (m, 6H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.65 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 5.26 (s, 4H), 4.25 - 4.01 (m, 10H), 3.64 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 3.05 - 2.75 (m, 4H), 2.55 - 2.45 (m, 4H)。

【1318】

實例268：N,N'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(N-甲基-2-(N-嗎啉基)乙-1-胺) (或N,N'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(N-甲基-2-(N-嗎

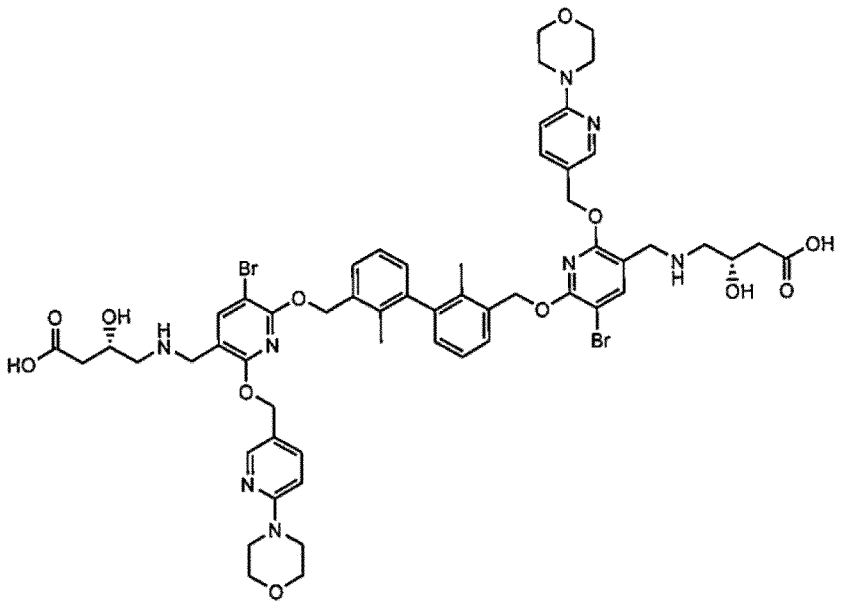
啉基)乙-1-胺))



【1319】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 927.8。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.98 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 - 6.99 (m, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.23 (s, 4H), 4.06 (s, 6H), 3.70 (t, J = 4.8 Hz, 6H), 3.47 (dd, J = 3.3, 1.6 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 3.12 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.82 (s, 4H), 2.63 (s, 6H), 2.10 (s, 6H)。

【1320】

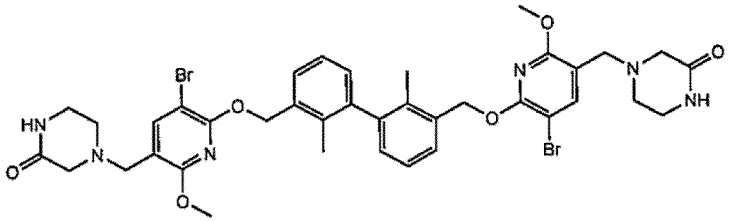
實例269：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((6-(N-嗎啉基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-((6-(N-嗎啉基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【1321】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 1202.0。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.11 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 2H), 8.01 (s, 2H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.35 - 7.20 (m, 4H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 5.56 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 5.48 (s, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.92 - 3.79 (m, 6H), 3.70 - 3.52 (m, 10H), 3.22 - 3.10 (m, 4H), 3.03 - 2.90 (m, 2H), 2.50 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.09 (s, 4H), 1.28 (s, 8H)。

【1322】

實例270：4,4'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(哌嗪-2-酮) (或4,4'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(哌嗪-2-酮))

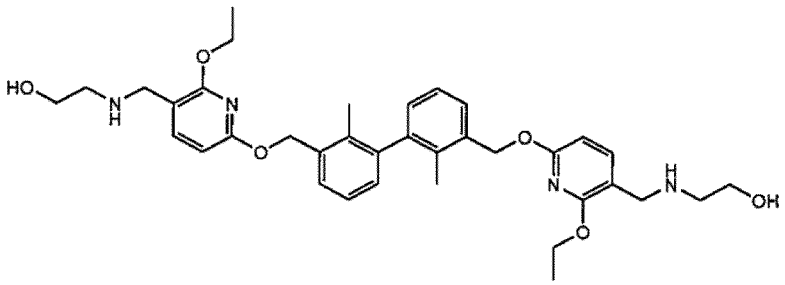


【1323】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] =

839.6。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.95 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 5.48 (s, 2H), 4.11 (s, 4H), 4.04 (s, 4H), 3.63 (s, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.47 (t, J = 1.6 Hz, 4H), 3.12 (t, J = 1.7 Hz, 2H), 2.09 (s, 6H)。

【1324】

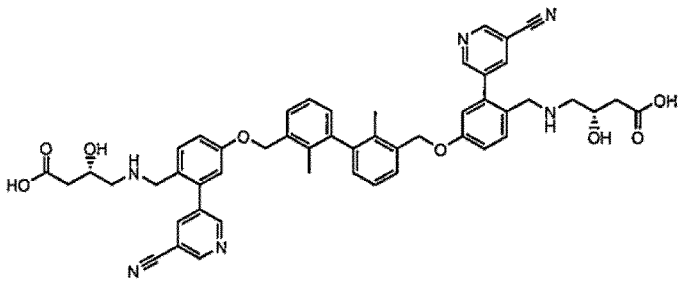
實例271：2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-乙氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(乙-1-醇) (或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-乙氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(乙-1-醇))



【1325】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 631.8。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.41 (s, 4H), 4.35 (qd, J = 7.0, 1.7 Hz, 4H), 4.02 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.63 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.09 - 2.83 (m, 4H), 1.98 (s, 6H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 6H)。

【1326】

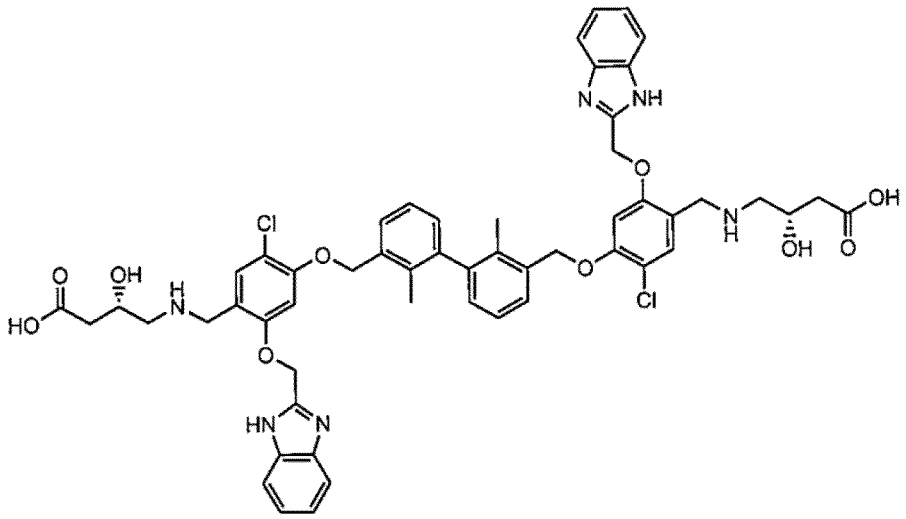
實例272：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-(5-氰基吡啶-3-基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)



【1327】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 862.0。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.98 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.83 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 8.26 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.34 - 7.19 (m, 4H), 7.15 - 7.03 (m, 4H), 5.23 (s, 4H), 4.18 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.15 - 4.02 (m, 2H), 3.61 - 3.43 (m, 2H), 3.17 - 3.02 (m, 2H), 2.86 (dd, J = 13.0, 9.6 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.03 (s, 6H)。

【1328】

實例273：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)-5-氯-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)

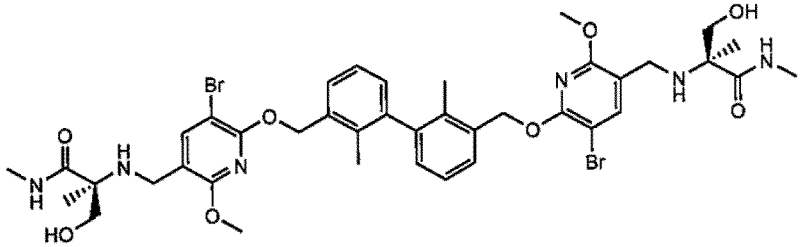


【1329】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 1018.9。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 (dd, J = 5.9, 3.3 Hz, 4H),

7.51 (s, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.23 - 7.10 (m, 6H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 5.25 (s, 4H), 4.15 (s, 6H), 3.03 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.92 - 2.76 (m, 2H), 2.33 (dd, *J* = 15.9, 7.4 Hz, 4H), 1.95 (s, 6H)。

【1330】

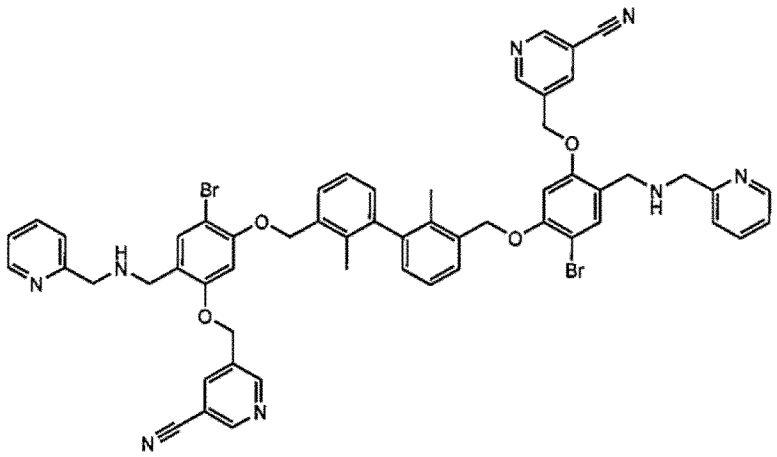
實例274：(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-N,2-二甲基丙醯胺) (或(2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-N,2-二甲基丙醯胺))



【1331】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 903.7。

【1332】

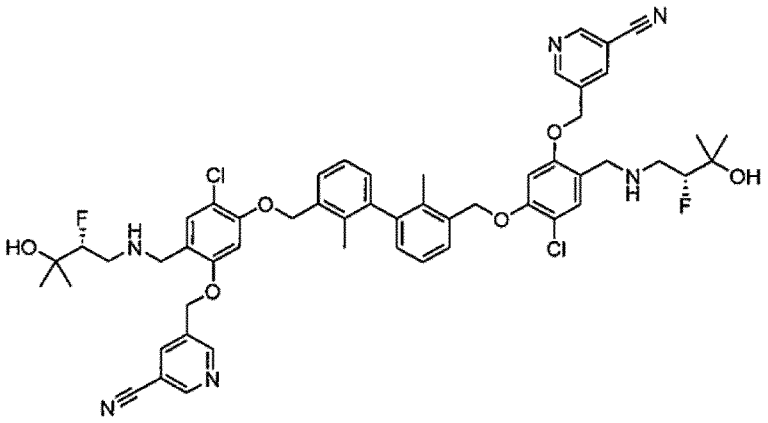
實例275：5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-溴-6-(((吡啶-2-基甲基)胺基)甲基)-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈



【1333】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 1057.8。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (dd, J = 12.5, 2.1 Hz, 4H), 8.53 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.43 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 7.82 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.52 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.33 (d, J = 11.6 Hz, 8H), 4.24 (d, J = 34.5 Hz, 8H), 2.04 (s, 6H)。

【1334】

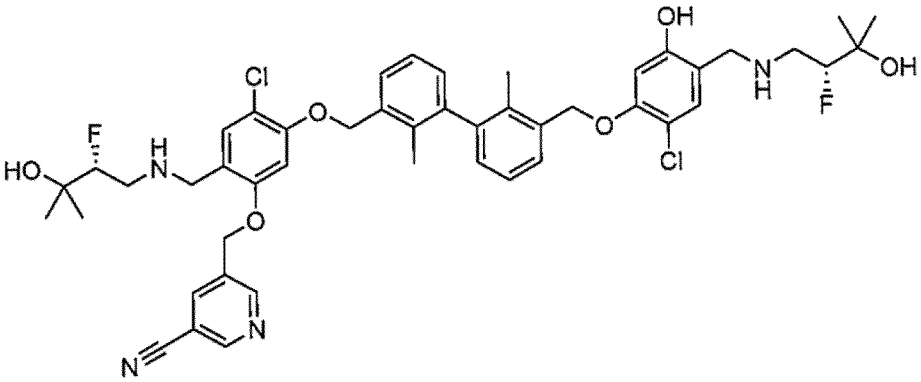
實例276：5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-6-((((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)甲基)-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(或5,5'-((((R)-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-2-((((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)甲基)-5,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈)



【1335】根據通用還原性胺化程序E來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (m, 4H), 8.89 (m, 4H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.35 (m, 8H), 4.62 - 4.37 (m, 2H), 4.19 (s, 4H), 3.27 (m 4H), 2.02 (s, 6H), 1.09 (s, 12H)。ES/MS m/z: 993.5 ($M+H^+$)。

【1336】

實例277：5-((4-氯-5-((3'-((2-氯-4-((((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)甲基)-5-羥基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-((((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈

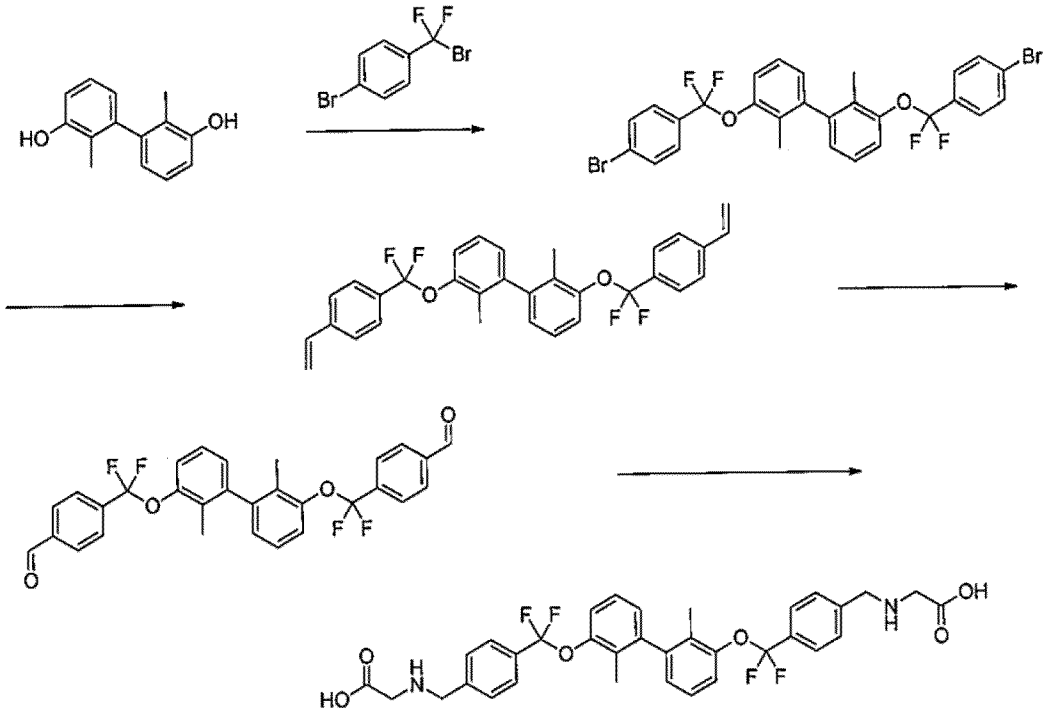


【1337】以實例276之副產物的形式分離出標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (dd, J = 6.6, 2.0 Hz, 2H), 8.85 (s, 4H), 8.48 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 2.6 Hz, 2H), 7.44 (s,

1H), 7.29 (td, J = 7.5, 4.8 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.35 (d, J = 14.4 Hz, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.52 (ddd, J = 48.7, 15.4, 8.9 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.27 (d, J = 45.4 Hz, 4H), 2.09 - 1.91 (m, 6H), 1.10 (2xs, 12H)。ES/MS m/z: 877.6 ($M+H^+$)。

【1338】

實例278：2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氧基))雙(二氟亞甲基))雙(4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二乙酸



【1339】將2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二醇及氫化鈉(60%)溶解於DMF中。在5分鐘之後，添加純淨1-溴-4-(溴二氟甲基)苯。繼續在室溫下攪拌。在2小時之後，在60℃下加熱反應物。在19小時之後，使反應混合物冷卻至室溫。添加EtOAc，且用鹽水洗滌反應物，且經硫酸鈉乾燥。過濾且蒸發溶劑，得到3,3'-雙((4-溴苯基)二氟甲氧基)-2,2'-二甲基-1,1'-聯苯，經由矽膠層析(溶離劑：EtOAc/己烷)來對其進行純化。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 4H),

7.48 - 7.23 (m, 4H), 7.05 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 1.87 (s, 6H)。

【1340】向反應容器中裝入3,3'-雙((4-溴苯基)二氟甲氧基)-2,2'-二甲基-1,1'-聯苯(500 mg，0.8 mmol)、乙烯基三氟硼酸鉀(227 mg，2.4 mmol)、Pd-dppf (140 mg，0.2 mmol)、碳酸銫(298 mg，4.8 mmol)、DME及水，且在90℃下加熱2小時。使反應物冷卻至室溫。移除揮發物，且經由矽膠急驟層析(溶離劑為EtOAc、己烷)來純化粗物質，得到3,3'-雙(二氟(4-乙烯基苯基)甲氧基)-2,2'-二甲基-1,1'-聯苯。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.37 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 6.76 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 2H), 5.83 (dd, J = 17.6, 0.8 Hz, 2H), 5.35 (dd, J = 10.9, 0.8 Hz, 2H), 1.98 (s, 6H)。

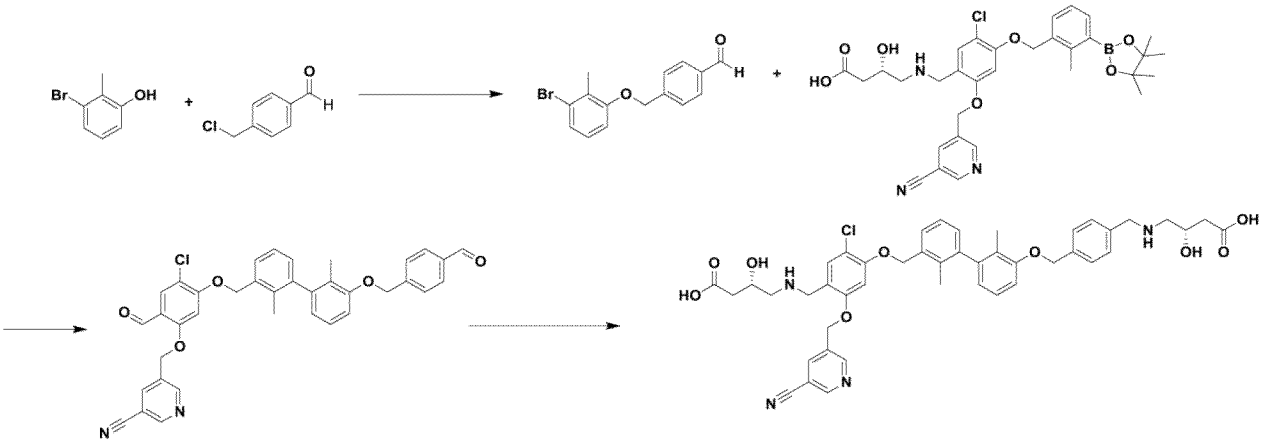
【1341】將3,3'-雙(二氟(4-乙烯基苯基)甲氧基)-2,2'-二甲基-1,1'-聯苯(150 mg，0.29 mmol)溶解於THF/水中。添加四氧化鋨(50 μL；於第三丁醇中2.5%)，後接添加二甲基吡啶(50 μL)及$NaIO_4$ (160 mg，0.75 mmol)。將反應物在室溫下攪拌14小時，且用EtOAc稀釋。用硫代硫酸鈉水溶液及鹽水洗滌反應物，且經硫酸鈉乾燥。過濾且蒸發溶劑，得到4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氧基))雙(二氟亞甲基))二苯甲醛，其用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.11 (s, 2H), 8.08 - 7.87 (m, 8H), 7.47 - 7.32 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 6H), 7.05 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 1.99 (s, 6H)。

【1342】根據通用還原性胺化程序E用適當取代來合成2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氧基))雙(二氟亞甲基))雙(4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二乙酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ

7.88 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 4.33 (s, 4H), 3.85 (s, 4H), 1.97 (s, 6H)。ES/MS m/z: 640.9。

【1343】

實例279：(S)-4-((4-(((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)甲基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1344】在氮氣氛圍下於室溫下將3-溴-2-甲基苯酚(850 mg，4.54 mmol)溶解於DMF (15 mL)中。向此溶液中添加氫化鈉於礦物油中之60%分散液(218.12 mg，5.45 mmol)，且使其攪拌15分鐘。

【1345】此時添加4-(溴甲基)苯甲醛(904.58 mg，4.54 mmol)，且使反應物再攪拌15分鐘。用EtOAc稀釋反應物，且用稀氯化銨水溶液緩慢淬滅。用EtOAc萃取反應物3次，且用LiCl水溶液洗滌有機物(2次)，用水洗滌，用鹽水洗滌1次，隨後經硫酸鈉乾燥，之後過濾，且在減壓下移除溶劑，得到呈固體狀之粗物質。

【1346】藉由矽膠層析使用己烷:EtAc作為溶離劑來純化粗物質，得到呈固體狀之4-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)苯甲醛。

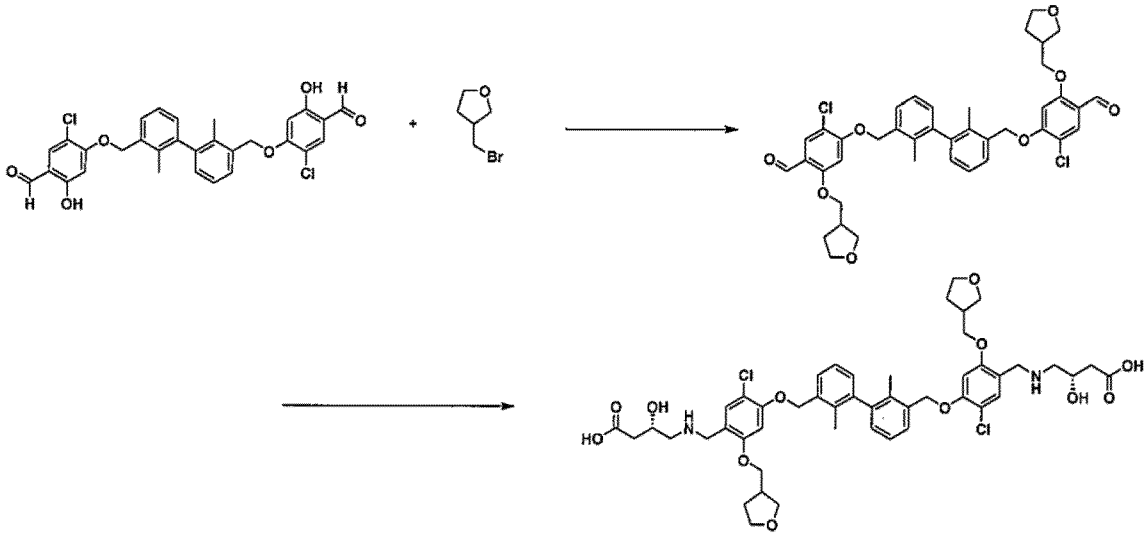
【1347】將5-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(250 mg，0.48 mmol)、4-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)苯甲醛(161.76 mg，0.53 mmol)、Pd(dppf)Cl_2-DCM (49.33 mg，0.06 mmol)、碳酸鉀(99.31 mg，1.01 mmol)及12 mL二噁烷/水之2:1混合物置放於配備有攪拌棒之微波小瓶中，密封，且於微波中在95℃下加熱30分鐘。將反應物稀釋於EtAc/H_2O中，且用EtAc萃取3次。隨後用氯化銨洗滌有機物1次、用水洗滌1次、用鹽水洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，之後過濾，且在減壓下蒸發有機物，得到粗殘餘物。藉由矽膠層析使用己烷/EtAc作為溶離劑(0至100% EtAc)來純化粗物質，得到5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-((4-甲醯基苯甲基)氧基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【1348】使用還原性胺化程序A來由5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-((4-甲醯基苯甲基)氧基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈合成(S)-4-((4-(((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)甲基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之所要產物。MS (*m/z*) 823.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 2H), 8.89 (s, 2H), 8.61 (s, 2H), 8.46 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 3H), 7.47 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 3H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.30 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 5.17 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 4.15 (m, 6H), 3.00 (s, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.46 - 2.28 (m, 4H), 2.04 (d, J = 9.8 Hz, 3H), 1.86 (s, 3H)。

【1349】

實例280：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((四氫呋喃-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)



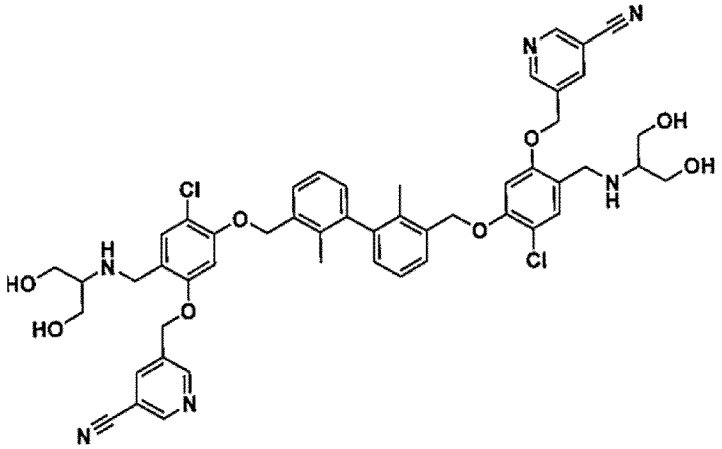
【1350】將4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-氯-5-羥基苯甲醛) (100 mg，0.18 mmol)、碘化鈉(81.55 mg，0.54 mmol)、碳酸鉀(150.38 mg，1.09 mmol)及N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)置放於密封容器中，攪拌，且加熱至70℃持續12小時。使反應物冷卻，隨後稀釋於EtAc及氯化鋰水溶液中，且用EtAc萃取(3次)。隨後用氯化鋰洗滌有機物(3次)、用水、鹽水洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，之後過濾，且在減壓下蒸發有機物，得到粗殘餘物。藉由矽膠層析使用己烷/EtAc作為溶離劑(0至100% EtAc)來純化粗物質，得到4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-氯-5-((四氫呋喃-3-基)甲氧基)苯甲醛)。

【1351】遵循還原性胺化程序A來由4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((四氫呋喃-3-基)甲氧基)苯甲醛)合成(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((四氫呋喃-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙

(氮二基))雙(3-羥基丁酸)，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之產物。MS (*m/z*) 925.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.50 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 5.31 (s, 4H), 4.31 - 4.05 (m, 10H), 4.01 - 3.86 (m, 4H), 3.82 - 3.69 (m, 4H), 3.21 (ddd, J = 12.7, 5.2, 3.0 Hz, 2H), 2.99 (ddd, J = 12.3, 9.8, 2.0 Hz, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 2H), 2.54 (dd, J = 6.4, 1.1 Hz, 4H), 2.20 (tdd, J = 13.1, 9.0, 4.9 Hz, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.90 - 1.76 (m, 2H)。

【1352】

實例281：5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-6-(((1,3-二羥基丙-2-基)胺基)甲基)-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(或5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-2-(((1,3-二羥基丙-2-基)胺基)甲基)-5,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈)

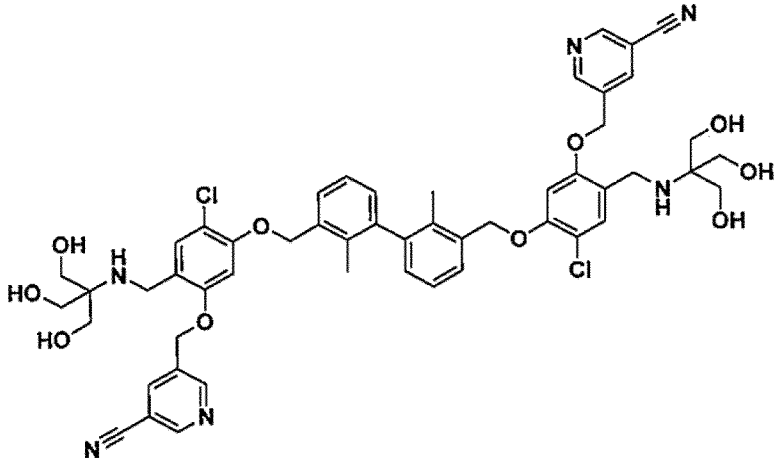


【1353】遵循還原性胺化程序F使用絲胺醇代替(3S)-4-胺基-3-羥基丁酸來由5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-6-甲醯基-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈合成5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-

6-(((1,3-二羥基丙-2-基)胺基)甲基)-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之產物。MS (*m/z*) 933.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.97 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.44 - 8.40 (m, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.08 (s, 2H), 5.37 (s, 4H), 5.32 (s, 4H), 4.33 (s, 4H), 3.81 (dd, J = 12.0, 4.5 Hz, 4H), 3.71 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 4H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 2.08 (s, 6H)。

【1354】

實例282：5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-6-(((1,3-二羥基-2-((羥甲基))丙-2-基)胺基)甲基)-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(或5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-2-(((1,3-二羥基-2-((羥甲基))丙-2-基)胺基)甲基)-5,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈)

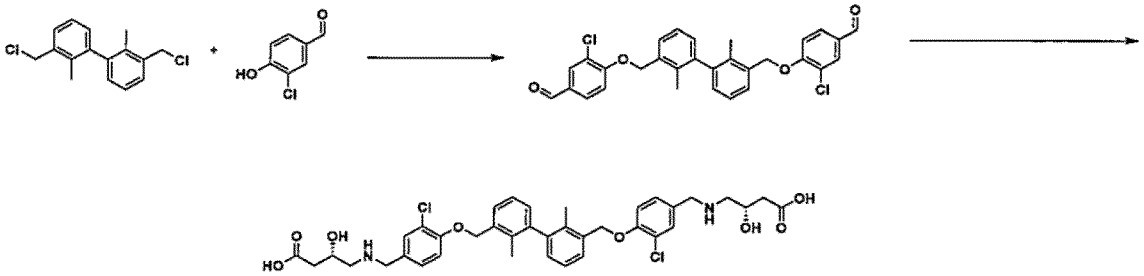


【1355】 遵循還原性胺化程序A使用Trizma鹽酸鹽代替(3S)-4-胺基-3-羥基丁酸且使用10當量TEA來由5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-6-甲醯基-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈合成5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲

基))雙(氧基))雙(4-氯-6-(((1,3-二羥基-2-((羥甲基))丙-2-基)胺基)甲基)-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之產物。MS (*m/z*) 993.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (t, J = 2.1 Hz, 4H), 8.50 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.53 (s, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.33 (d, J = 8.0 Hz, 8H), 5.23 (s, 4H), 4.23 (s, 4H), 3.58 (s, 12H), 2.02 (s, 6H)。

【1356】

實例283：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(3-氯-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)



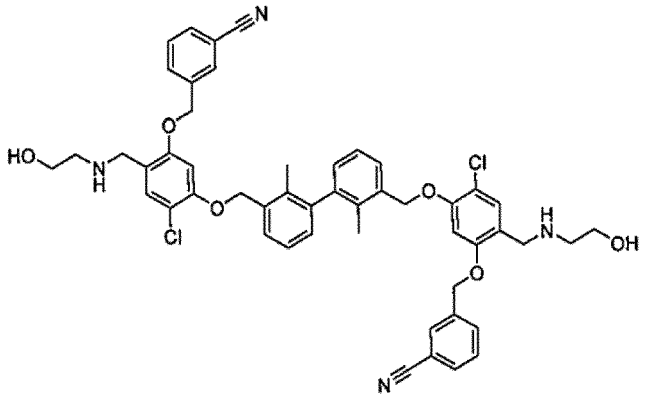
【1357】在氮氣下將3,3'-雙(氯甲基)-2,2'-二甲基-1,1'-聯苯(150 mg，0.54 mmol)、3-氯-4-羥基苯甲醛(176.64 mg，1.13 mmol)、碘化鈉(241.59 mg，1.61 mmol)、碳酸鈉(227.76 mg，2.15 mmol)及DMF (10 mL)置放於配備有攪拌棒之圓底燒瓶中，且在攪拌下將其加熱至45℃持續12小時。使反應物冷卻，隨後稀釋於EtAc及氯化鋰水溶液中，且用EtAc萃取(3次)。隨後用氯化鋰洗滌有機物(3次)，用水、鹽水洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，之後過濾，且在減壓下蒸發有機物，得到呈粗殘餘物形式之4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(3-氯苯甲醛)。

【1358】使用還原性胺化程序A來由4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-

3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(3-氯苯甲醛)合成(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(3-氯-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之所要產物。MS (*m/z*) 725.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.58 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 16.1, 8.1 Hz, 4H), 7.10 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.25 (s, 4H), 4.29 (m, 2H), 4.18 (s, 4H), 3.19 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 2.99 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.06 (s, 6H)。

【1359】

實例284：3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-6-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-3,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二苯甲腈(或3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-氯-2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-5,1-伸苯基))雙(氧基))雙(亞甲基))二苯甲腈)

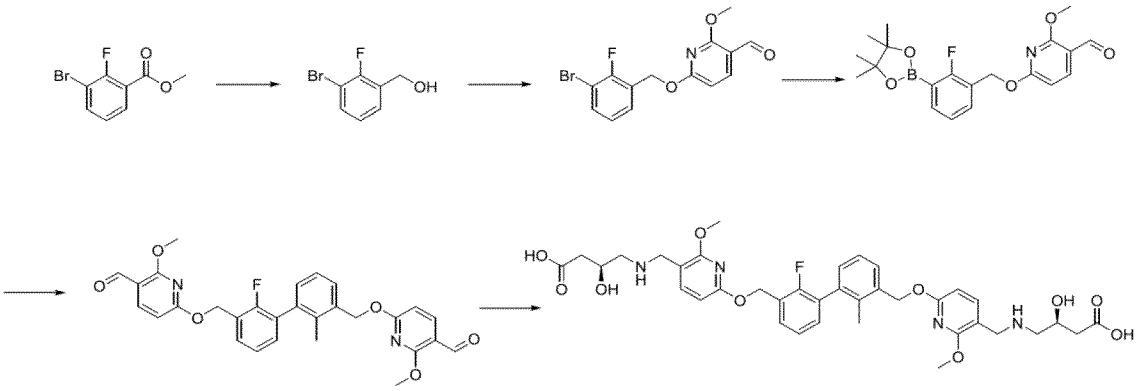


【1360】使用還原性胺化程序C，使用2-胺基乙-1-醇及乙酸來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 4H), 8.00 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.88 - 7.78 (m, 3H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H),

7.47 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.28 (dq, J = 8.1, 5.3, 4.4 Hz, 2H), 7.17 (s, 2H), 7.12 - 7.08 (m, 2H), 5.30 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 4.15 - 4.05 (m, 4H), 3.62 (t, J = 5.4 Hz, 5H), 2.94 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 2.08 - 1.98 (m, 6H)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{49}H_{49}Cl_2N_3O_6$ [M+H]+計算值：871.3; 實驗值：871.2。

【1361】

實例285：(3S,3'S)-4,4'-((((((2-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) (或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸))



【1362】步驟1：使溶解於乙醚(15 mL)中之3-溴-2-氟苯甲酸甲酯(500 mg，2.15 mmol)冷卻至0℃，且用氫化鋰鋁(81 mg，2.13 mmol)處理。使反應混合物緩慢升溫至室溫，且攪拌6小時。使反應混合物再次冷卻至0℃，且逐滴緩慢添加甲醇，後接添加水。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，且用水洗滌。濃縮有機層，得到(3-溴-2-氟苯基)甲醇。

【1363】步驟2：製備6-((3-溴-2-氟苯甲基)氧基)-2-甲氧基菸鹼醛。用氫化鈉(72 mg，1.80 mmol，於礦物油中之60%分散液)處理溶解於

二甲基甲醯胺(10 mL)中之(3-溴-2-氟苯基)甲醇(342 mg，1.67 mmol)。將懸浮液在室溫下攪拌10分鐘，之後添加6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(287 mg，1.67 mmol)。將反應混合物在90℃下加熱2小時。在冷卻至室溫之後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，且用水洗滌。濃縮有機層，且藉由管柱層析來純化，得到6-((3-溴-2-氟苯甲基)氧基)-2-甲氧基菸鹼醛。

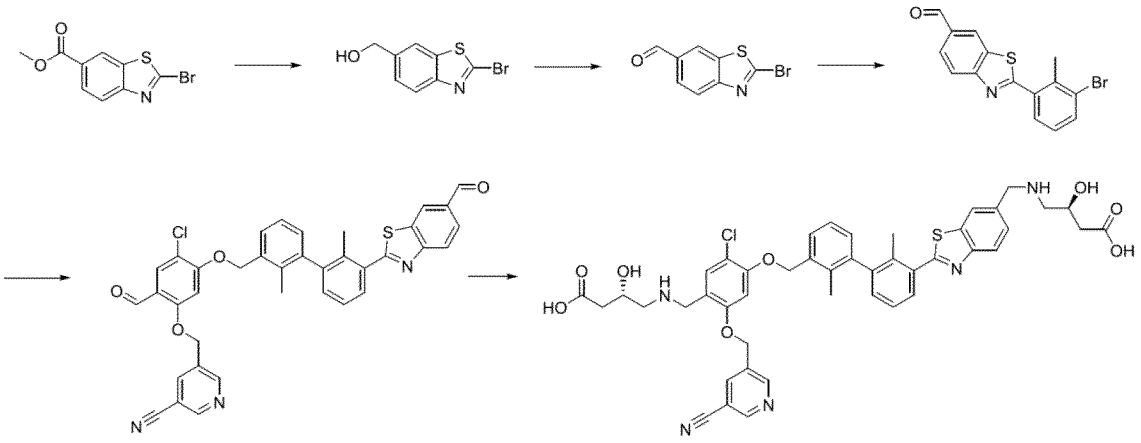
【1364】 步驟3：製備6-((2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲基)氧基)-2-甲氧基菸鹼醛。用雙(頻哪醇根基)二硼(112 mg，0.44 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (25 mg，0.031 mmol)及乙酸鉀(87 mg，0.89 mmol)處理溶解於1,4-二噁烷(3 mL)中之6-((3-溴-2-氟苯甲基)氧基)-2-甲氧基菸鹼醛(100 mg，0.29 mmol)。將反應混合物在85℃下加熱4小時。在冷卻至室溫之後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，且用水洗滌。濃縮有機層，且藉由管柱層析來純化，得到6-((2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲基)氧基)-2-甲氧基菸鹼醛。

【1365】 步驟4：製備6,6'-(((2-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛)。用肆(三苯基膦)鈀(0) (28 mg，0.02 mmol)及碳酸鈉(190 μl、0.38 mmol，2 M水溶液)處理溶解於2-甲基四氫呋喃(2 mL)中之6-((2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲基)氧基)-2-甲氧基菸鹼醛(88 mg，0.23 mmol)及6-((3-溴-2-甲基苯甲基)氧基)-2-甲氧基菸鹼醛(83 mg，0.24 mmol)。將反應混合物於微波中在105℃下加熱90分鐘。在冷卻至室溫之後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，且用水洗滌。濃縮有機層，且藉由管柱層析來純化，得到6,6'-(((2-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛)。

【1366】 步驟5：製備(3S,3'S)-4,4'-((((((2-氟-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)。使用通用還原性胺化程序B來合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 2H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 1H), 7.28 (qd, J = 7.4, 3.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.45 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 2H), 3.90 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 3.00 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{37}H_{43}FN_4O_{10}$ [M+H]+計算值: 723.3; 實驗值: 723.2。

【1367】

實例286：(S)-4-(((2-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并[d]噻唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1368】 步驟1：使溶解於乙醚(13 mL)中之2-溴苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯(500 mg，1.84 mmol)冷卻至0℃，且用氫化鋰鋁(70 mg，1.84 mmol)處理。使反應混合物緩慢升溫至室溫，且攪拌4小時。使反應混合物再次冷卻至0℃，且逐滴緩慢添加甲醇，後接添加水。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，且用水洗滌。濃縮有機層，得到(2-溴苯并[d]噻唑-6-基)甲

醇。

【1369】 步驟2：用戴斯-馬丁高碘烷(682 mg，1.61 mmol)處理溶解於二氯甲烷(12 mL)中之(2-溴苯并[d]噻唑-6-基)甲醇(374 mg，1.53 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，且藉由緩慢逐滴添加飽和硫代硫酸鈉溶液來淬滅。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，且用水洗滌。濃縮有機層，得到2-溴苯并[d]噻唑-6-甲醛。

【1370】 步驟3：用肆(三苯基膦)鈀(0) (14 mg，0.01 mmol)及碳酸鈉(130 µl、0.26 mmol，2 M水溶液)處理溶解於2-甲基四氫呋喃(3 mL)中之2-溴苯并[d]噻唑-6-甲醛(50 mg，0.21 mmol)及(3-溴-2-甲基苯基)硼酸(25 mg，0.12 mmol)。將反應混合物於微波中在105℃下加熱25分鐘。在冷卻至室溫之後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，且用水洗滌。濃縮有機層，且藉由管柱層析來純化，得到2-(3-溴-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-6-甲醛。

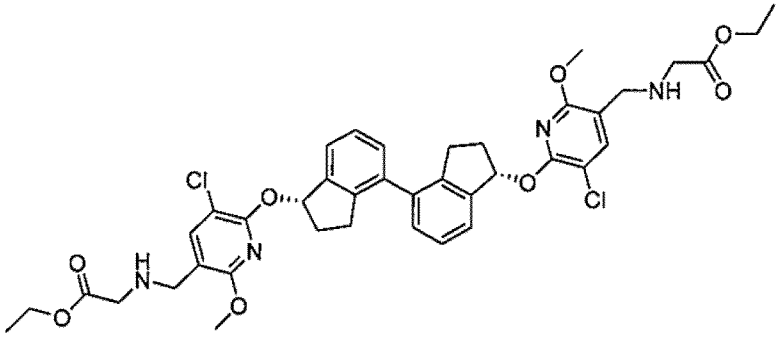
【1371】 步驟4：用肆(三苯基膦)鈀(0) (7 mg，0.01 mmol)及碳酸鈉(60 µl、0.12 mmol，2 M水溶液)處理溶解於2-甲基四氫呋喃(3 mL)中之2-(3-溴-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-6-甲醛(28 mg，0.08 mmol)及5-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(28 mg，0.05 mmol)。將反應混合物於微波中在105℃下加熱90分鐘。在冷卻至室溫之後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，且用水洗滌。濃縮有機層，且藉由管柱層析來純化，得到5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-(6-甲醯基苯并[d]噻唑-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【1372】 步驟5：使用通用還原性胺化程序B來合成(S)-4-(((2-(3'-

((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并[d]噻唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (dd, J = 5.8, 2.1 Hz, 2H), 8.93 (s, 2H), 8.56 (s, 2H), 8.46 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.40 - 5.29 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.13 (d, J = 11.1 Hz, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.86 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{45}H_{44}ClN_5O_8S$ [M+H]+計算值: 850.3; 實驗值: 850.2。

【1373】

實例287：2,2'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二乙酸二乙酯(或2,2'-(((6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二乙酸二乙酯)

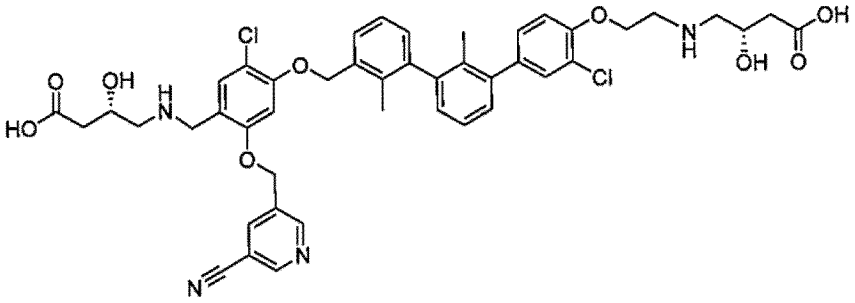


【1374】使用通用還原性胺化程序E，用甘胺酸乙酯取代(S)-4-胺基-3-羥基丁酸來處理6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛) (130 mg，0.215 mmol)之溶

液。藉由製備型RP-HPLC (10-75%乙腈/水，0.1%三氟乙酸)來純化，得到呈固體狀之2,2'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二乙酸二乙酯。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 4H), 7.93 (s, 2H), 7.43 (dd, J = 6.9, 1.9 Hz, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 4H), 6.60 (dd, J = 6.9, 5.1 Hz, 2H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 4.10 (s, 4H), 3.97 (d, J = 6.5 Hz, 10H), 2.91 (ddd, J = 13.4, 8.4, 4.8 Hz, 2H), 2.85 - 2.60 (m, 4H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 6H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{40}H_{44}Cl_2N_4O_8$ $[M+H]^+$計算值: 778.3; 實驗值: 777.8。

【1375】

實例288：(S)-4-((4-((4''-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙氧基)-3''-氯-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸

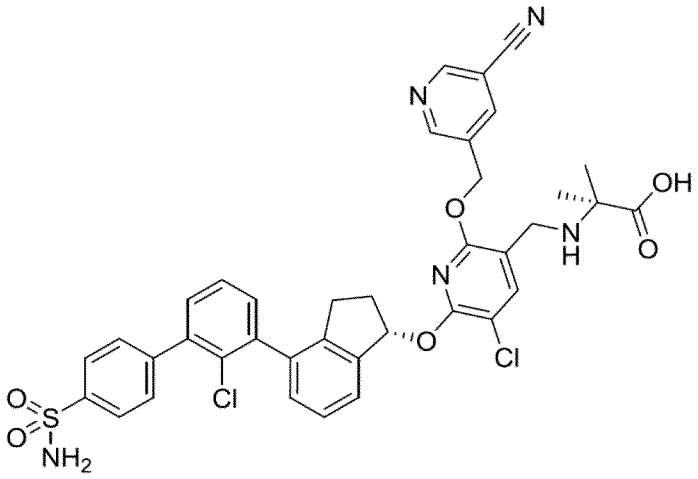


【1376】以類似於實例16之方式合成(S)-4-((4-((4''-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙氧基)-3''-氯-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.94 (dd, J = 12.2, 2.1 Hz, 2H), 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.35 - 6.99 (m, 8H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.44 (dd, J =

5.6, 4.4 Hz, 2H), 4.35 (dt, J = 9.8, 3.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.60 (dd, J = 5.6, 4.4 Hz, 2H), 3.47 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 1H), 3.26 - 3.13 (m, 2H), 2.97 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (dd, J = 6.3, 1.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{45}H_{47}Cl_2N_4O_9$ $[M+H]^+$計算值: 857.27; 實驗值: 857.07。

【1377】

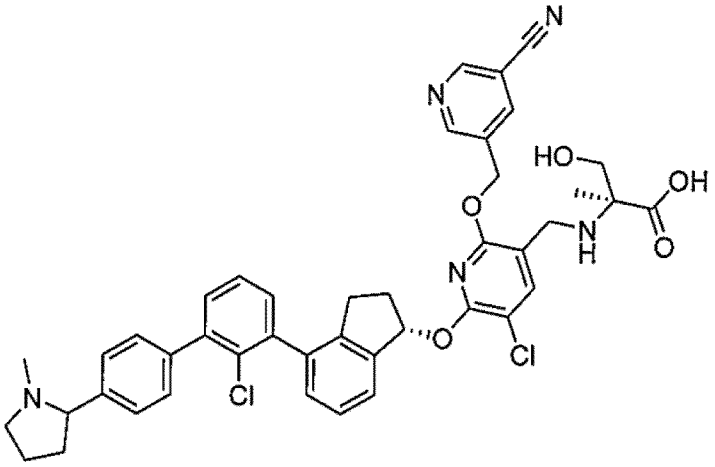
實例289：(S)-2-(((5-氯-6-((4-(2-氯-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-2-甲基丙酸



【1378】根據通用還原性胺化程序D來合成標題化合物。[M+1] = 757.99, 759.82。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 - 9.02 (m, 3H), 8.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 - 7.42 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.34 - 7.22 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.73 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.52 (s, 1H), 1.95 (dq, J = 13.8, 7.3 Hz, 1H), 1.53 (s, 6H)。

【1379】

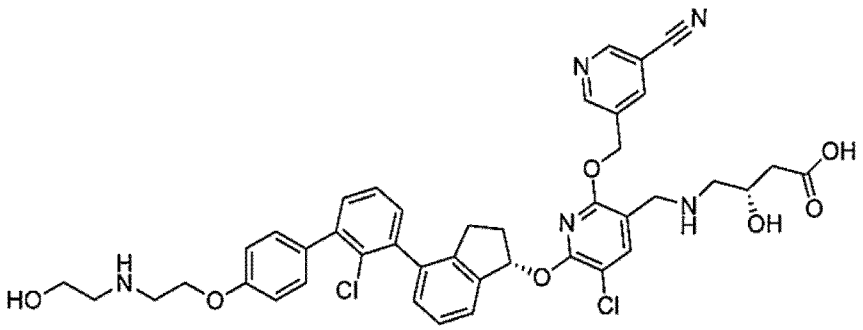
實例290：(2S)-2-(((5-氯-6-(((1S)-4-(2-氯-4'-(1-甲基吡咯啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸



【1380】根據通用還原性胺化程序D來合成標題化合物。[M+1] = 778.05。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 9.06 - 9.00 (m, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 4H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.17 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.71 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.26 - 2.09 (m, 1H), 2.15 (s, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 1H)。

【1381】

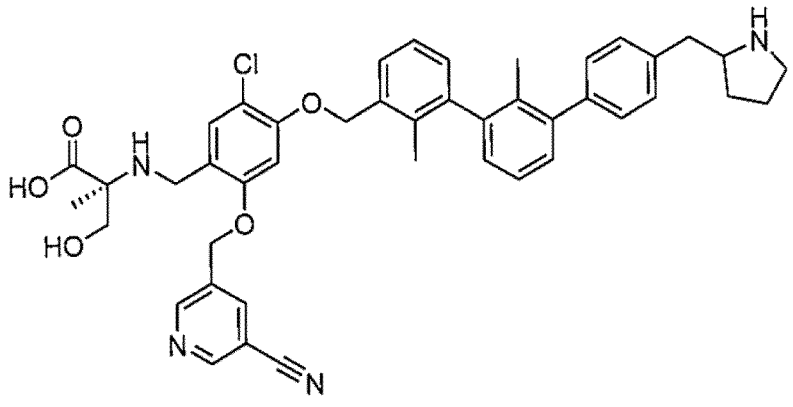
實例291：(S)-4-(((5-氯-6-(((S)-4-(2-氯-4'-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1382】根據通用還原性胺化程序D來合成標題化合物。[M+1] = 798.03。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.73 (s, 4H), 8.46 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 3H), 7.37 - 7.18 (m, 4H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.30 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.17 (s, 4H), 3.68 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 3.00 - 2.59 (m, 3H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 1.93 (d, J = 6.1 Hz, 1H)。

【1383】

實例292：(2S)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-4''-(吡咯啶-2-基甲基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸

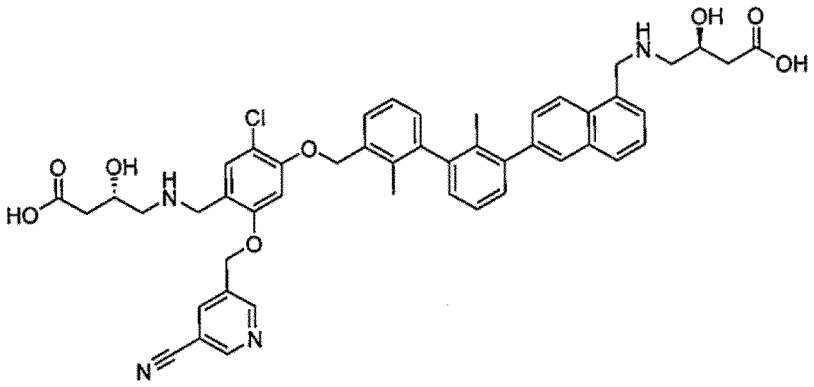


【1384】根據通用還原性胺化程序D來合成標題化合物。[M+1] = 745.07。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 9.86 (d, J = 47.2 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.67 (s, 3H), 8.46

(s, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 3H), 7.16 (dd, J = 15.4, 3.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.92 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.16 (d, J = 5.8 Hz, mH), 3.67 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.17 - 3.02 (m, 1H), 2.94 (d, J = 32.1 Hz, 1H), 2.73 (q, J = 7.9, 7.4 Hz, 1H), 2.60 (dt, J = 15.8, 7.3 Hz, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.16 (s, 2H), 1.97 - 1.78 (m, 2H)。

【1385】

實例293：(S)-4-(((6-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)萘-1-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸

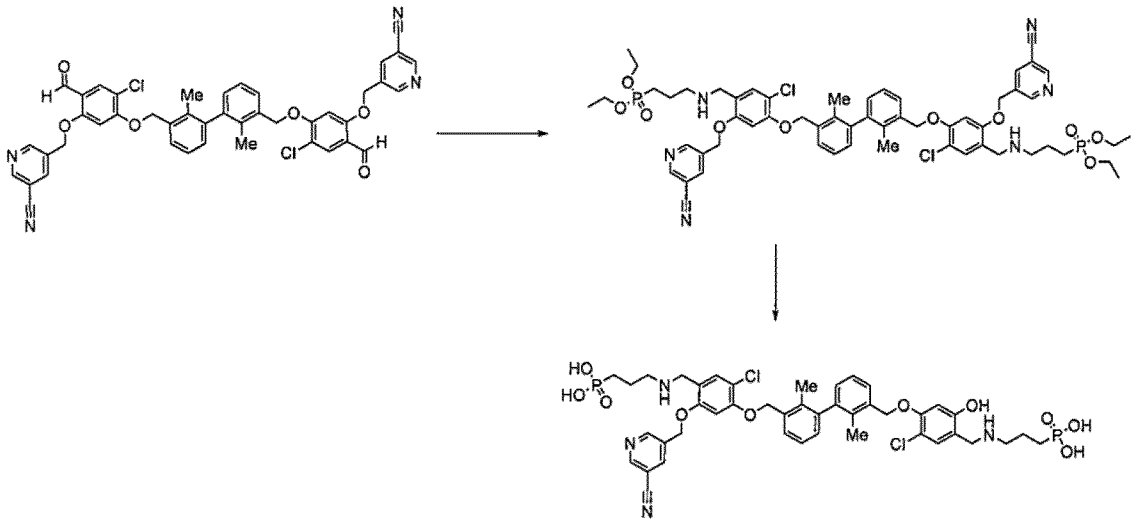


【1386】根據通用還原性胺化程序A來合成標題化合物。843.427 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 11.9, 7.4, 1.7 Hz,

2H), 7.09 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.42 (dtd, J = 9.4, 6.2, 3.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.38 (dd, J = 12.8, 3.1 Hz, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.59 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.55 - 2.50 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。

【1387】

實例294：(3-((5-氯-4-((3'-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((3-膦醯基丙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-羥基苯甲基)胺基)丙基)膦酸

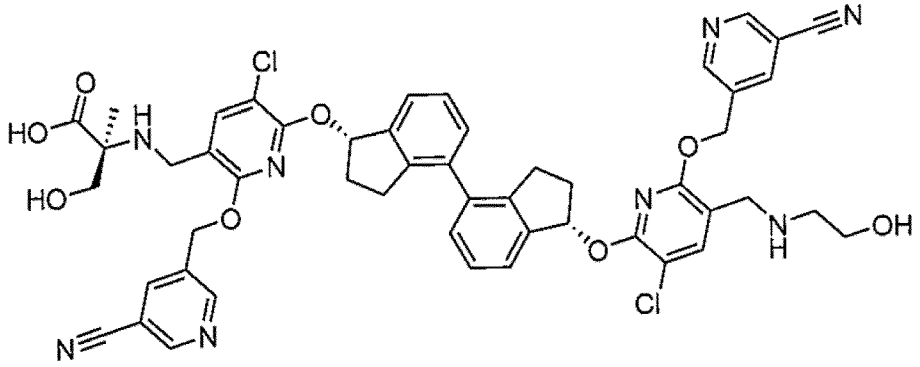


【1388】根據通用還原性胺化程序D來合成(((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(丙烷-3,1-二基))雙(膦酸)四乙酯。MS(化學電離, TFA): m/z 1041.3 [M(^{35}Cl)$_2$+H$^+$], 1043.3 [M(^{35}Cl)(^{37}Cl)+H$^+$], 1045.3 [M(^{37}Cl)$_2$+H$^+$]。將磷酸二酯(10.2 mg，0.010 mmol)溶解於ACN中，且添加2,6-二甲基吡啶(20 μL，0.17 mmol)，隨後在室溫下以小份依序添加TMSBr (63.5 μL，0.48 mmol)。藉由製備型HPLC分離出(3-((5-氯-4-((3'-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((3-膦醯基丙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧

基)-2-羥基苯甲基)胺基)丙基)膦酸。MS (化學電離, TFA): m/z 913.2 [M(^{35}Cl)$_2$+H$^+$], 915.2 [M(^{35}Cl)(^{37}Cl)+H$^+$], 917.2 [M(^{37}Cl)$_2$+H$^+$] 。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 9.01 (寬s, 2H); 8.48 (寬s, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.46 (m, 2H); 7.38 (s, 1H); 7.25 (m, 2H); 7.10 (m, 4H); 6.77 (s, 1H); 5.35 (m, 4H); 5.19 (m, 2H); 4.00 (s, 2H); 3.92 (s, 2H); 2.91 (m, 4H); 1.93 (s, 3H), 1.83 (s, 3H); 1.78 (m, 4H); 1.53 (m, 4H)。

【1389】

實例295：(S)-2-(((5-氯-6-(((1S,1'S)-1'-((3-氯-6-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-5-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1-基)氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸

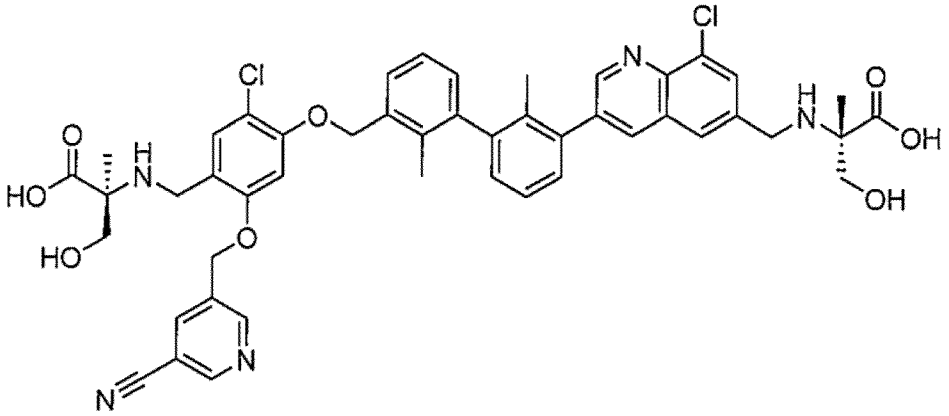


【1390】在40 mL小瓶中向(S)-2-胺基-3-羥基-2-甲基丙酸(88.27 mg，0.74 mmol)、KOH (41.58 mg，0.74 mmol)之混合物中添加EtOH (3 mL)，且音波處理5分鐘。立即向此混合物中添加5,5'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-氯-3-甲醯基吡啶-6,2-二基))雙(氧基))雙(亞甲基))二菸鹼腈(60 mg，0.074 mmol)於CH_2Cl_2 (0.5 ml)中之溶液，且攪拌50分鐘。向此混合物中添加2-胺基乙-1-醇(45.27 mg，0.741 mmol)，且使其再攪拌50分鐘。向充分攪拌之混合物中添加NaBH(OAc)$_3$ (157 mg，0.741 mmol)，後接添加AcOH (60

μL)。將混合物在室溫下再保持攪拌2小時。此時，用2N HCl (2 mL，pH約2)使反應淬滅，且攪拌5分鐘。將溶劑在真空下濃縮至乾燥。藉由製備型RP-HPLC (10-90%乙腈/水，0.1%三氟乙酸)來純化，得到產物(S)-2-(((5-氯-6-(((1S,1'S)-1'-((3-氯-6-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-5-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1-基)氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸。[M+1] = 958.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.37 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.33 - 7.13 (m, 6H), 6.50 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 5.64 (s, 4H), 4.28 (m, 4H), 3.89-3.78(m, 4H), 3.20 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 3.02 - 2.70 (m, 4H), 2.69 - 2.45 (m, 4H), 2.20 - 1.73 (m, 3H)。

【1391】

實例296：(S)-2-(((3-(3'-((4-((((S)-2-羧基-1-羥基丙-2-基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-氯喹啉-6-基)甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸

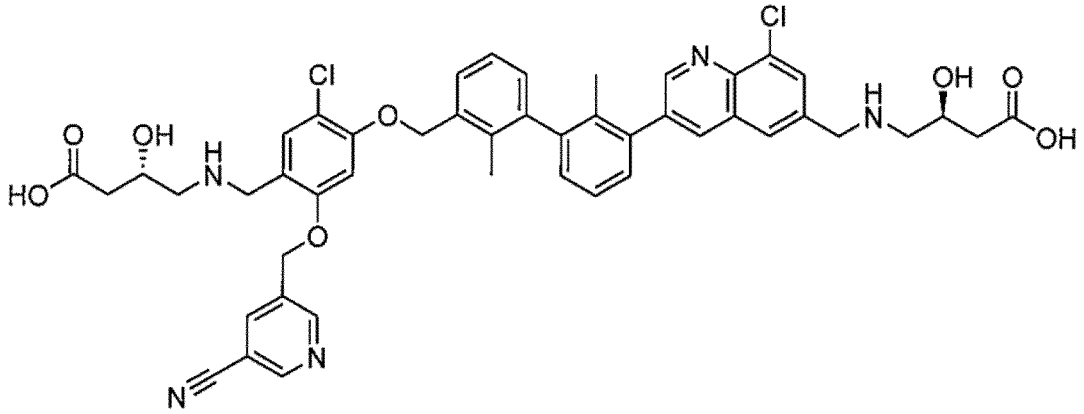


【1392】遵循實例31中所描述之標準鈴木偶合(Suzuki coupling)程序，後接遵循實例40中所展示之還原性胺化來合成標題化合物。[M+1] = 879.0。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.98 (d,

J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.36 (d, *J* = 14.5 Hz, 4H), 4.49 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.14 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.67 (s, 4H), 1.53 (s, 3H)。

【1393】

實例297：(S)-4-(((3-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-氯喹啉-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸

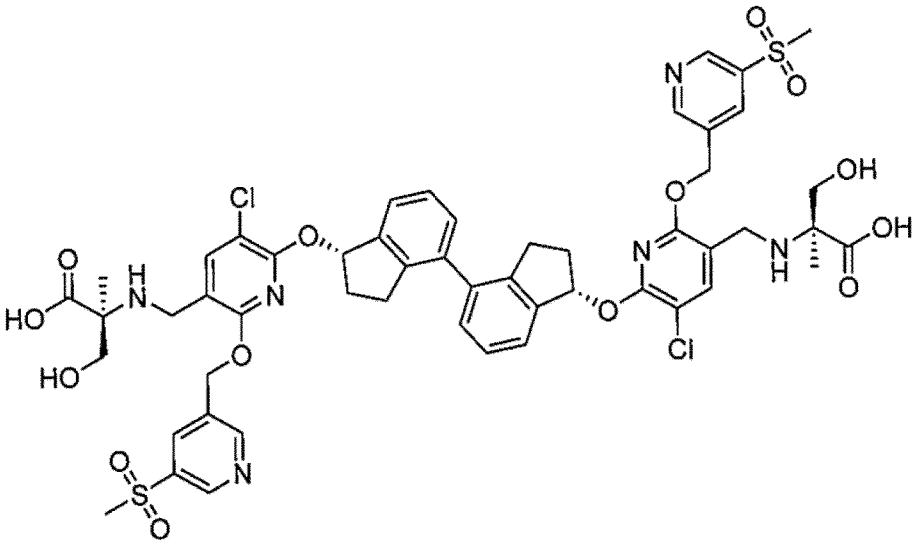


【1394】遵循實例31中所描述之標準鈴木偶合程序，後接遵循實例42中所展示之還原性胺化來合成標題化合物。[M+1] = 879.0。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.03 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.38 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.33 (s,

2H), 4.47 (s, 2H), 4.33 (ddd, *J* = 9.5, 6.3, 3.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.28 (s, 1H), 3.20 (dd, *J* = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J* = 12.6, 9.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.52 (dd, *J* = 6.3, 1.2 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。

【1395】

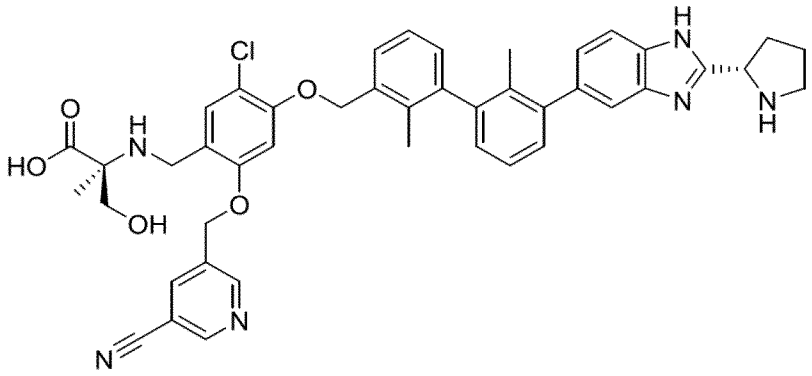
實例298：(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸)



【1396】遵循實例4中所描述之標準合成程序使用中間物6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-氯-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)菸鹼醛)及(S)-2-胺基-3-羥基-2-甲基丙酸來合成標題化合物。[M+1] = 1122.0。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.05 (dd, *J* = 11.3, 2.1 Hz, 4H), 8.53 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H), 7.93 (s, 2H), 7.31 - 7.14 (m, 6H), 6.53 (dd, *J* = 6.8, 4.9 Hz, 2H), 5.70 (s, 4H), 4.33 (s, 4H), 4.08 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.87 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 4H), 3.17 (s, 6H), 3.02 - 2.69 (m, 4H), 2.57 (dq, *J* = 13.4, 7.1 Hz, 2H), 2.20 - 1.99 (m,2H), 1.61 (s, 6H)。

【1397】

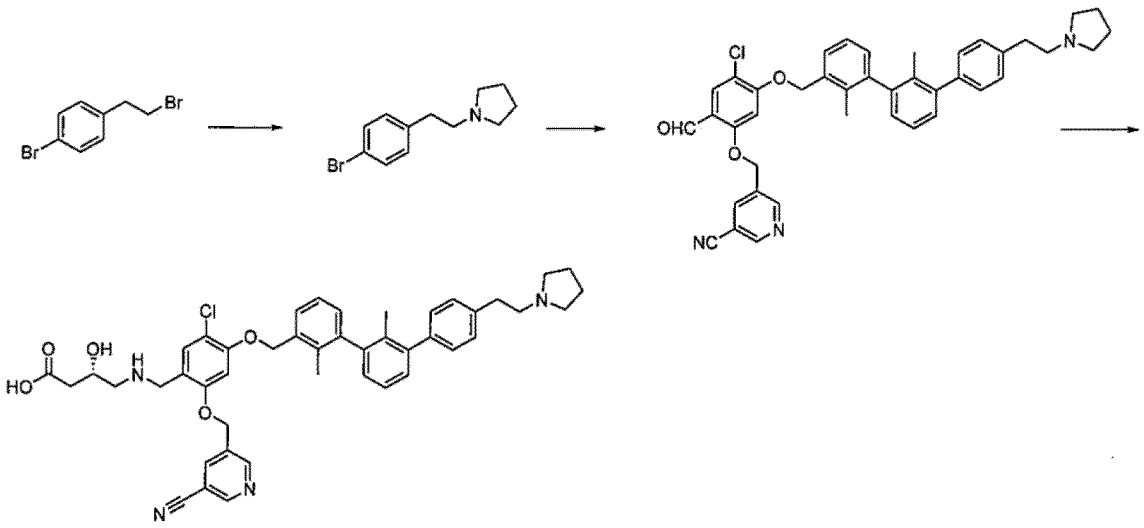
實例299：(S)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-3'-(2-((S)-吡咯啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸



【1398】遵循先前所描述之鈴木交叉偶合、還原性胺化及TFA脫保護程序來合成標題化合物。[M+1] = 771.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 4H), 7.16 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.01 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.70 - 3.45 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.44 (dd, J = 13.2, 7.9 Hz, 1H), 2.40 - 2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。

【1399】

實例300：(S)-4-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-4''-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1400】 步驟1：將1-溴-4-(2-溴乙基)苯(300 mg，1.13 mmol)、碳酸鉀(471.24 mg，3.41 mmol)及吡咯啶(0.09 ml、1.14 mmol)於乙腈(6 mL)中之反應混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後過濾反應混合物。濃縮濾液，且藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物，得到1-(4-溴苯乙基)吡咯啶。

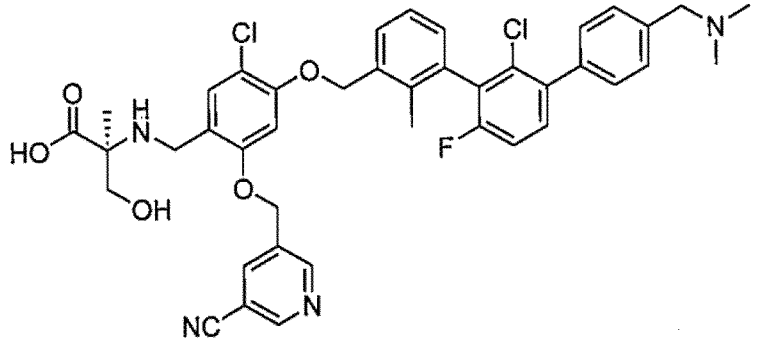
【1401】 步驟2：將5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(100 mg，0.16 mmol)、1-(4-溴苯乙基)吡咯啶(101.28 mg，0.4 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (18.98 mg，0.02 mmol)及碳酸鉀(68.09 mg，0.49 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)及水(0.4 mL)中之反應混合物在90℃下攪拌2小時。在冷卻之後，將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。獲取且濃縮乙酸乙酯層。藉由矽膠管柱來純化殘餘物，得到5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-4''-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。$[M+H]^+$ 656.9。

【1402】 步驟-3：遵循通用還原性胺化程序G，將5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-4''-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈轉化為呈雙三氟乙酸鹽形式之(S)-4-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-4''-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-

[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸。[M+1] = 759.9。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.94 (dd, J = 14.7, 2.0 Hz, 2H), 8.37 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.23 (m, 6H), 7.16 (ddd, J = 16.5, 7.7, 1.5 Hz, 2H), 7.13 - 7.01 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.54 - 3.45 (m, 2H), 3.24 - 3.06 (m, 5H), 2.97 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 1H), 2.51 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.04 (s, 2H), 1.87 (s, 3H)。

【1403】

實例301：(2S)-2-((5-氯-4-((2'-氯-4''-((二甲胺基)甲基)-6'-氟-2-甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸

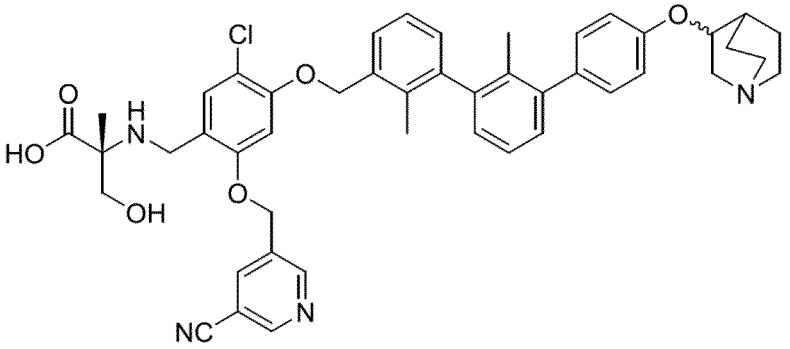


【1404】根據通用還原性胺化程序D使用5-((4-氯-5-((2'-氯-4''-((二甲胺基)甲基)-6'-氟-2-甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈代替6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛)且使用(S)-2-胺基-3-羥基-2-甲基丙酸代替(1*R*,2*R*)-2-胺基環戊烷-1-甲酸來合成(2S)-2-((5-氯-4-((2'-氯-4''-((二甲胺基)甲基)-6'-氟-2-甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40

(s, 1H), 7.59 (s, 4H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 8.6, 6.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.00 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.51 (s, 3H); LRMS: 757.2。

【1405】

實例302：(2R)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-4''-(喹啶-3-基氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸

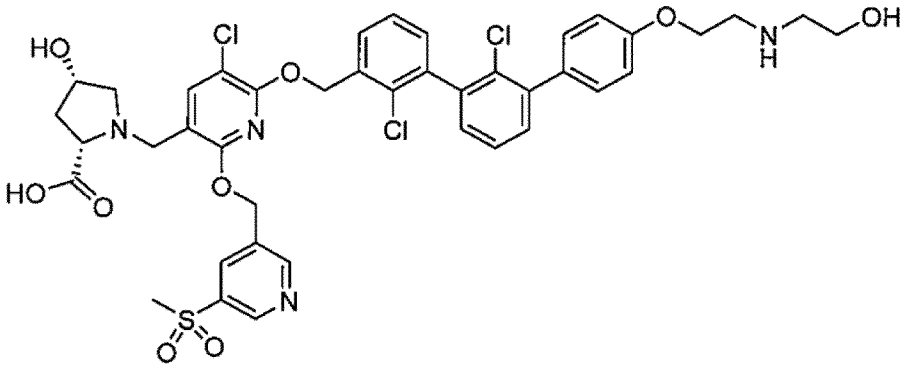


【1406】根據通用還原性胺化程序D使用5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-4''-(喹啶-3-基氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈代替6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛)且使用(R)-2-胺基-3-羥基-2-甲基丙酸代替(1*R*,2*R*)-2-胺基環戊烷-1-甲酸來合成(2R)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-4''-(喹啶-3-基氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 12.7, 7.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 13.2, 7.9 Hz, 4H), 7.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H),

7.09 - 6.98 (m, 3H), 5.36 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.01 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.89 - 3.72 (m, 2H), 3.58 - 3.30 (m, 5H), 2.55 (s, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 1H), 2.22 - 2.06 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.52 (s, 3H); LRMS: 787.3。

【1407】

實例303：(2S,4S)-1-((5-氯-6-((2,2'-二氯-4''-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸

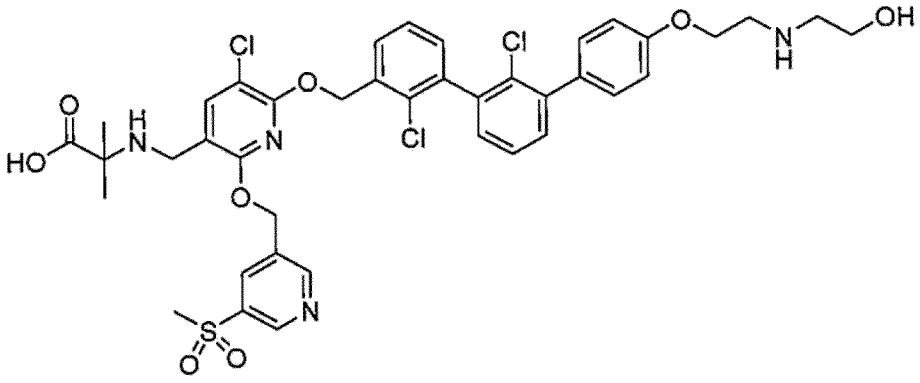


【1408】根據通用還原性胺化程序D使用5-氯-6-((2,2'-二氯-4''-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)菸鹼醛2,2,2-三氟乙酸鹽(1當量)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(3當量)代替6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛)且使用(2S,4S)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸代替(1*R*,2*R*)-2-胺基環戊烷-1-甲酸來合成(2S,4S)-1-((5-氯-6-((2,2'-二氯-4''-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m,

5H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.75 - 5.49 (m, 4H), 4.61 - 4.26 (m, 6H), 3.90 - 3.84 (m, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 3H), 3.40 - 3.27 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 3.17 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.23 (d, J = 13.9 Hz, 1H); LRMS: 871.2。

【1409】

實例304：2-(((5-氯-6-((2,2'-二氯-4''-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-2-甲基丙酸

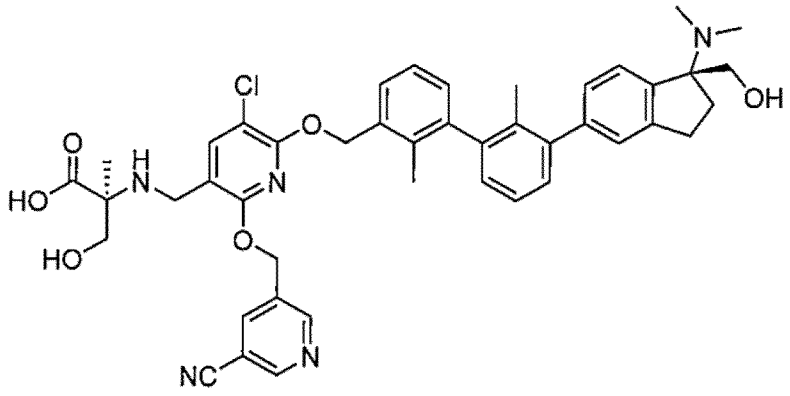


【1410】在室溫下經由注射器向(2-((2',2''-二氯-3''-(((3-氯-5-甲醯基-6-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)氧基)乙基)(2-羥基乙基)胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(100 mg，0.111 mmol)及2-胺基-2-甲基丙酸甲酯鹽酸鹽(102 mg，0.666 mmol)於二甲亞碸(2.5 mL)中之攪拌混合物中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(155 μL、0.888 mmol)，且在加熱塊中將所得混合物加熱至60℃。在10分鐘之後，以固體形式添加三乙醯氧基硼氫化鈉(141 mg，0.666 mmol)。在1小時之後，使所得混合物冷卻至室溫。依序添加飽和碳酸鈉水溶液(10 mL)、乙醚(40 mL)及乙酸乙酯(20 mL)，且用水(3 × 60 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。用二氯甲烷(5.0 mL)溶

解殘餘物，且在室溫下攪拌所得混合物。經由注射器添加三氟乙酸(2.0 mL)。在60分鐘之後，在減壓下濃縮所得混合物，且藉由在減壓下濃縮甲苯溶液(2 × 3 mL)來共沸乾燥殘餘物。用二甲亞碸溶解殘餘物，且在室溫下攪拌所得混合物。經由注射器添加氫氧化鈉水溶液(2.0 M，370 μL，0.64 mmol)。在15分鐘之後，經由注射器添加三氟乙酸(200 μL)，且過濾所得混合物，且藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化，得到2-(((5-氯-6-((2,2'-二氯-4''-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-2-甲基丙酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 5H), 7.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.71 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.65 - 5.47 (m, 3H), 4.40 - 4.31 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 3.54 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.23 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.61 (s, 6H); LRMS: 843.3。

【1411】

實例305：(S)-2-(((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-6-((3'-((R)-1-(二甲胺基)-1-((羥甲基))-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸

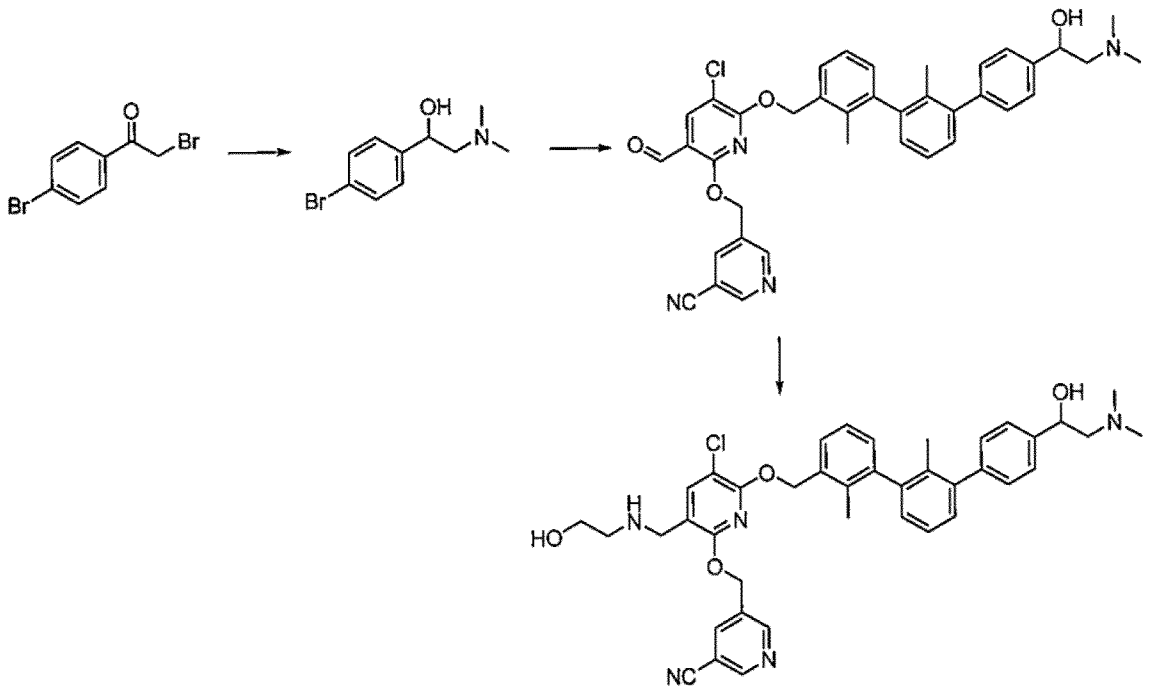


【1412】 以與程序D類似之方式使用5(R)-5-(((5-氯-6-((3'-(1-(二甲胺基)-1-((羥甲基))-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈代替6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛)且使用(S)-2-胺基-3-羥基-2-甲基丙酸代替(1*R*,2*R*)-2-胺基環戊烷-1-甲酸來合成(S)-2-(((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-6-((3'-((R)-1-(二甲胺基)-1-((羥甲基))-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.23 (m, 4H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.05 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.70 - 2.51 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.52 (s, 3H); LRMS: 775.3。

【1413】

實例306：5-(((5-氯-6-((4''-(2-(二甲胺基)-1-羥基乙基)-2,2'-二甲基-

[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-3-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈



【1414】 步驟1. 在室溫下向二甲胺溶液(於四氫呋喃中2.0 M，8.10 mL，16 mmol)、碳酸鈉(572 mg，5.40 mmol)及水(2.0 mL)之攪拌混合物中以固體形式添加2-溴-1-(4-溴苯基)乙-1-酮(1.50 g，5.40 mmol)，且在加熱塊中將所得混合物加熱至65℃。在25分鐘之後，添加甲醇(10.0 mL)，且使所得混合物冷卻至0℃。在5分鐘之後，在氮氣氛圍下以固體形式添加硼氫化鈉(613 mg，16.2 mmol)，且使所得混合物升溫至室溫。在15分鐘之後，添加乙酸乙酯(70 mL)。用鹽水(40 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至20%甲醇/二氯甲烷)來純化殘餘物，得到1-(4-溴苯基)-2-(二甲胺基)乙-1-醇。

【1415】 步驟2. 在加熱塊中將5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(25 mg，0.041 mmol)、1-(4-溴苯基)-2-(二甲胺基)乙-1-醇

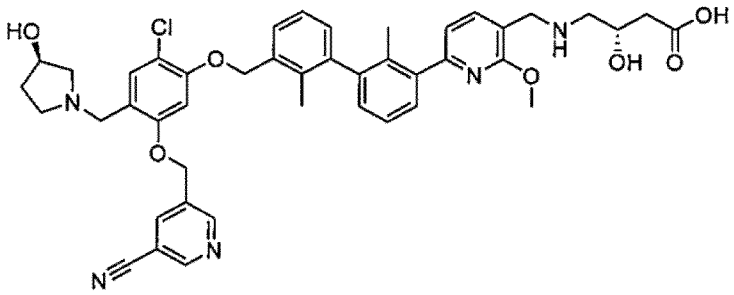
(20 mg，0.082 mmol)、飽和碳酸鈉水溶液(2.0 M、164 μL，0.33 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (2 mg，0.002 mmol)於1,4-二噁烷(1.5 mL)中之攪拌混合物加熱至105℃。在60分鐘之後，藉由矽膠急驟管柱層析(0至20%甲醇/二氯甲烷)來純化所得混合物，得到5-(((5-氯-6-((4''-(2-(二甲胺基)-1-羥基乙基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈。

【1416】 步驟3. 以與程序D類似之方式使用5-(((5-氯-6-((4''-(2-(二甲胺基)-1-羥基乙基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈代替6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛)且使用乙醇胺代替(1*R*,2*R*)-2-胺基環戊烷-1-甲酸來合成5-(((5-氯-6-((4''-(2-(二甲胺基)-1-羥基乙基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-3-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 10.4, 3.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.87 (s, 3H); LRMS: 691.3。

【1417】

實例307：(S)-4-(((6-(3'-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲

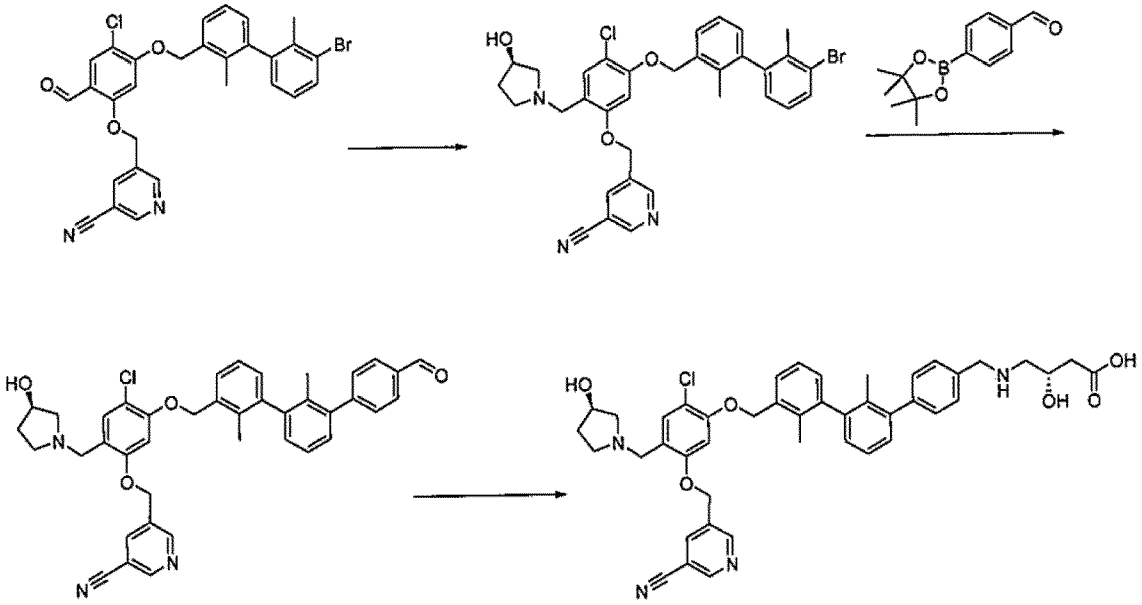
氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1418】根據通用還原性胺化程序G來合成標題化合物。[M+1] = 792.084。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.04 - 8.81 (m, 2H), 8.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 - 7.02 (m, 8H), 5.39 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 21.8 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 19.1 Hz, 4H), 3.69 - 3.40 (m, 2H), 3.42-3.15 (m, 3H), 3.15 - 2.98 (m, 1H), 2.91(s, 3H), 2.57 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.42-2.00 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

【1419】

實例308：(S)-4-(((3''-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)苯氧基)甲基)-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸



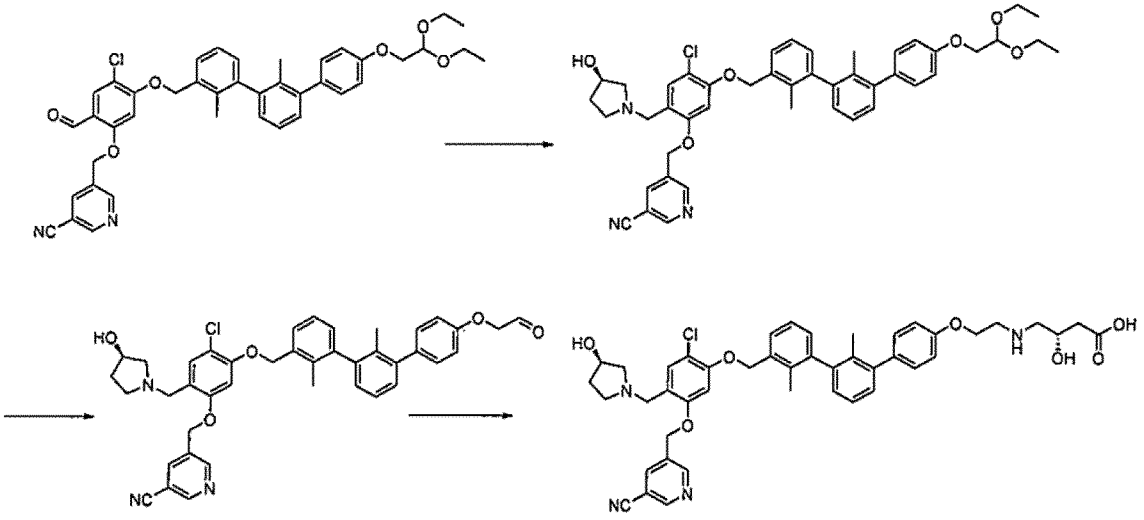
【1420】將5-((5-((3'-溴-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-4-氯-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(500 mg，0.89 mmol)溶解於DMF (8 mL)及乙醇(1.6 mL)中，添加(R)-吡咯啶-3-醇(388 mg，4.45 mmol)。將混合物在室溫下保持攪拌15分鐘；添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.13 g，5.34 mmol)。將混合物在室溫下保持攪拌10分鐘。發生完全清潔轉化。添加乙酸乙酯及水以使反應淬滅。用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌有機層，且隨後在真空下濃縮，得到呈粗物質形式之(R)-5-((5-((3'-溴-2、2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-4-氯-2-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈。將粗物質(180 mg，0.28 mmol)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲醛(106 mg，0.46 mmol)溶解於1,4-二噁烷(4 mL)及水(0.8 mL)中，添加K_2CO_3 (78.6 mg，0.57 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0) (65.7 mg，0.057 mmol)。用氬氣吹掃混合物，且隨後加熱至82℃。在攪拌1小時之後，使混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯及水稀釋。用鹽水洗滌有機層，在真空下濃縮。藉由矽膠層析使用EtOAc/MeOH作為溶離劑來純化殘餘物，得到(R)-5-((4-氯-5-((4''-甲醯基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【1421】根據通用還原性胺化程序G來合成(S)-4-(((3''-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)苯氧基)甲基)-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸。[M+1] = 761.111。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.01 - 8.88 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 7.53 - 7.40 (m, 3H), 7.38 - 7.00 (m, 6H), 5.39 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 21.8 Hz, 2H), 4.42 - 4.18 (m, 4H), 3.72 - 3.41 (m, 2H), 3.38-3.22 (m, 2H), 3.25 (dd, *J* = 12.7,

3.1 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 12.7, 9.9 Hz, 1H), 2.38-2.05 (m, 2H), 2.55 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。

【1422】

實例309：(S)-4-((2-((3''-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)苯氧基)甲基)-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)氧基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸



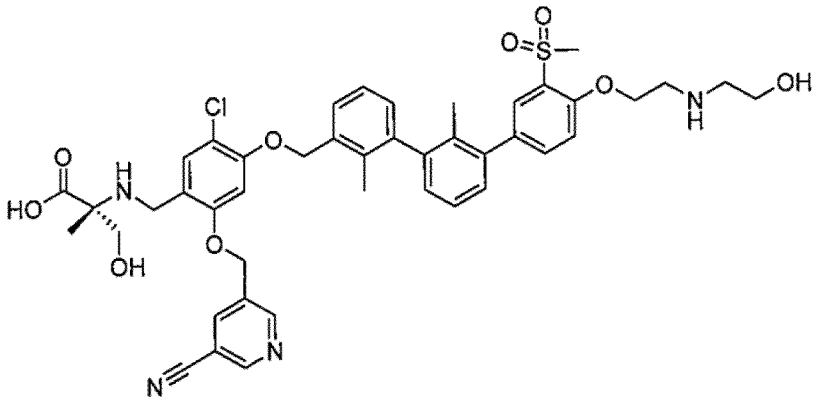
【1423】將5-((4-氯-5-((4''-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(200 mg，0.29 mmol)溶解於DMF (2 mL)及乙醇(0.4 mL)中，且添加(R)-吡咯啶-3-醇(126 mg，1.45 mmol)。將混合物在室溫下保持攪拌30分鐘；添加三乙醯氧基硼氫化鈉(429 mg，2.03 mmol)。將混合物在室溫下保持攪拌15分鐘。發生完全清潔轉化。添加乙酸乙酯及水以使反應淬滅。用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌有機層，且隨後在真空下濃縮，得到呈粗物質形式之(R)-5-((4-氯-5-((4''-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈。將粗物質溶解於1,4-二噁烷(4 mL)中，逐滴添加鹽酸(濃，0.4 mL)，且將混合物在室溫下保持攪拌2小時。向混合物中添加乙酸乙酯及水。用飽和碳酸氫鈉水

溶液洗滌有機層，且隨後在真空下濃縮，得到呈粗物質形式之(R)-5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-4''-(2-側氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【1424】根據通用還原性胺化程序G來合成((S)-4-((2-((3''-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)苯氧基)甲基)-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)氧基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸。[M+1] = 791.105。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.01 - 8.89 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 5H), 7.23 - 7.00 (m, 5H), 5.39 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 22.2 Hz, 2H), 4.35 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.54 (t, *J* = 5.1 Hz, 3H), 3.35-3.20 (m, 3H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.58 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.35-1.82 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。

【1425】

實例310：(R)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4''-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-3''-(甲磺醯基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸

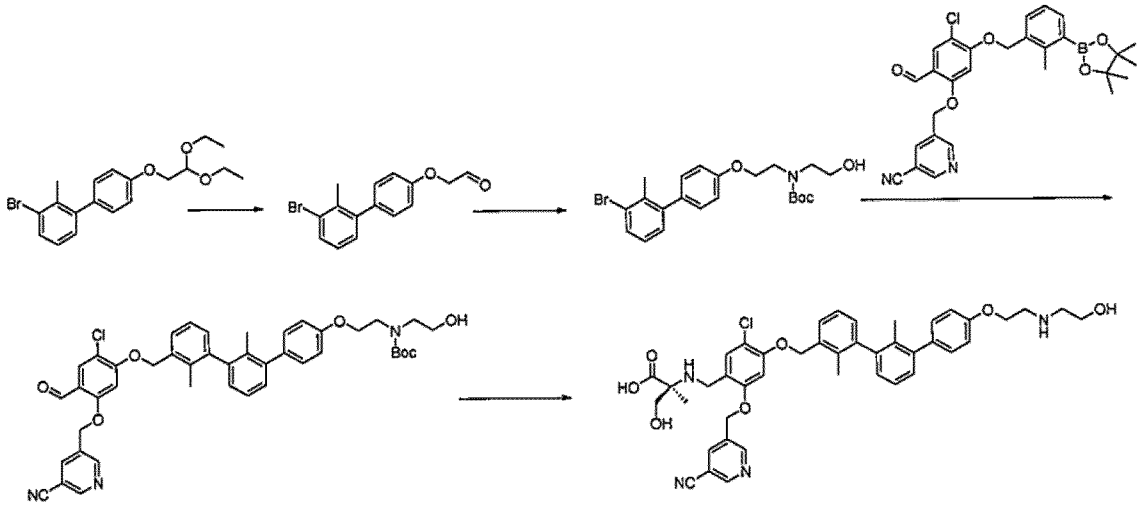


【1426】根據通用還原性胺化程序G來合成標題化合物。[M+1] = 843.111。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.98 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.42

(s, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53 - 7.11 (m, 7H), 7.08 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.66 - 4.52 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.01 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.93 - 3.72 (m, 3H), 3.71 - 3.59 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。

【1427】

實例311：(S)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4''-(2-((2-羥基乙基)胺基) 乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基) 苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸



【1428】將3-溴-4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-1,1'-聯苯(1.6 g. 4.22 mmol)溶解於1,4-二噁烷(4 mL)中逐滴添加鹽酸(濃，0.8 mL)，將混合物在室溫下保持攪拌2小時。向混合物中添加乙酸乙酯及水。用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌有機層，且隨後在真空下濃縮，得到呈粗物質形式之2-((3'-溴-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基) 乙醛。

【1429】將2-胺基乙-1-醇(1.29 g，21.1.3 mmol)溶解於乙醇(20 mL)中，添加含2-((3'-溴-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)乙醛(上文粗物質，4.22 mmol)之CH_2Cl_2 (8 mL)。將混合物在室溫下保持攪拌30分鐘。

添加三乙醯氧基硼氫化鈉(5 g，23.6 mmol)。將混合物在室溫下保持攪拌30分鐘，發生完全轉化。添加乙酸乙酯及水以使反應淬滅。用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌有機層，且在真空下濃縮。隨後將殘餘粗物質溶解於THF (15 mL)中，添加二碳酸二第三丁酯(2 g，9.19 mmol)，後接添加三甲胺(1.49 g，14.7 mmol)。在室溫下保持混合物攪拌。LCMS展示在15分鐘之後完全轉化。向混合物中添加乙酸乙酯及水。在真空下濃縮有機層。藉由矽膠層析使用己烷/EtOAc作為溶離劑來純化殘餘物，得到(2-((3'-溴-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)乙基)(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯。

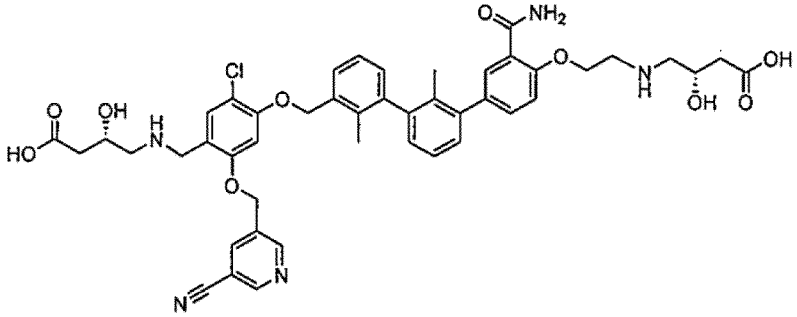
【1430】 將(2-((3'-溴-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)乙基)(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(1.45 g，3.22 mmol)及5-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(2.04 g，3.93 mmol)懸浮於DMF (25.5 mL)及H_2O (3.7 mL)中，添加K_2CO_3 (0.54 g，3.91 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物(0.26 g，0.32 mmol)。用氬氣吹掃混合物，且隨後加熱至83℃。在攪拌1小時之後，使混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯及水稀釋。用鹽水洗滌有機層，在真空下濃縮。藉由矽膠層析使用己烷/EtOAc作為溶離劑來純化殘餘物，得到(2-((3''-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)氧基)乙基)(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯。

【1431】 根據通用還原性胺化程序G，後接使用含20% TFA之CH_2Cl_2進行Boc脫保護來合成標題化合物((S)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4''-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸)。[M+1] =

765.37。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 - 6.91 (m, 10H), 5.36 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.39 - 4.28 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.00 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 2H), 3.79 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。

【1432】

實例312：(S)-4-((2-((3-胺甲醯基-3''-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)氧基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸

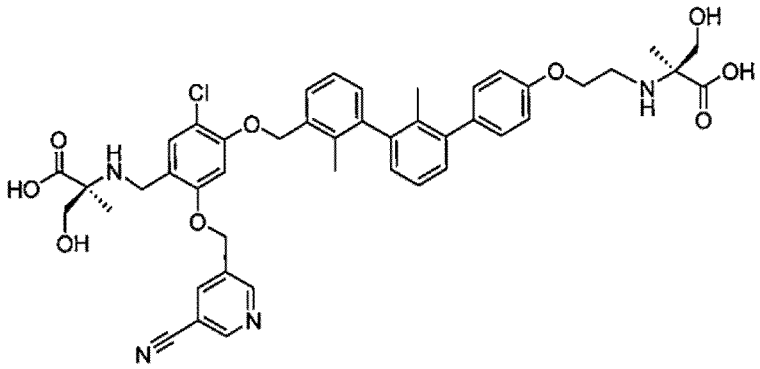


【1433】根據通用還原性胺化程序G來合成標題化合物。[M+1] = 866.134。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.94 (dd, *J* = 10.8, 2.1 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 3H), 7.37 - 6.94 (m, 7H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.53 - 4.44 (m, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.54 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.24 - 3.07 (m, 2H), 2.97 (dd, *J* = 12.8, 9.8 Hz, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.58 (dd, *J* = 6.3, 3.7 Hz, 2H), 2.52 (dd, *J* = 6.2, 1.3 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。

【1434】

實例313：(S)-2-((4-((4''-(2-(((S)-2-羧基-1-羥基丙-2-基)胺基)乙氧基)-

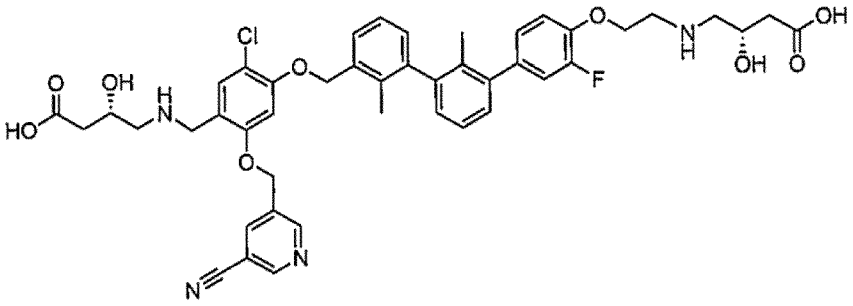
2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸



【1435】根據通用還原性胺化程序G來合成標題化合物。[M+1] = 823.064。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 - 6.97 (m, 9H), 5.36 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.37 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.03 (dd, *J* = 14.7, 12.1 Hz, 2H), 3.82 (dd, *J* = 16.0, 12.1 Hz, 2H), 3.56 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。

【1436】

實例314：(S)-4-((4-((4''-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙氧基)-3''-氟-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸

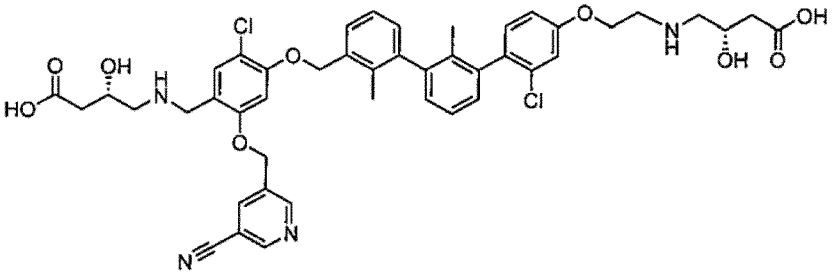


【1437】根據通用還原性胺化程序G來合成標題化合物。[M+1] = 841.176。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.94 (dd, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 2H),

8.37 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.35 - 7.00 (m, 9H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.50 - 4.36 (m, 2H), 4.35 (dt, *J* = 9.8, 3.3 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 3.38 (dd, *J* = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 2H), 2.97 (dd, *J* = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.58 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (dd, *J* = 6.3, 1.0 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)。

【1438】

實例315：(S)-4-((4-((4''-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙氧基)-2''-氯-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸

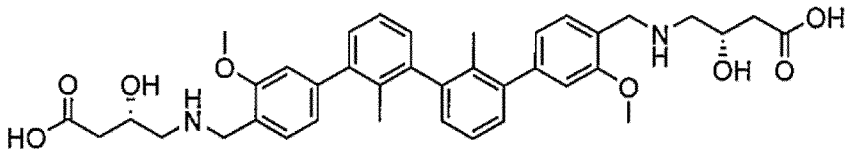


【1439】根據通用還原性胺化程序G來合成標題化合物。[M+1] = 857.047。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.94 (dd, *J* = 11.0, 2.0 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.35 - 6.98 (m, 9H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.35 (q, *J* = 6.1, 5.5 Hz, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.54 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 3.23 - 3.05 (m, 2H), 2.97 (dd, *J* = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (dd, *J* = 6.2, 1.1 Hz, 2H), 2.13 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H), 1.74 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H)。

【1440】

實例317：(3S,3'S)-4,4'-(((3,3'''-二甲氧基-2',2''-二甲基-

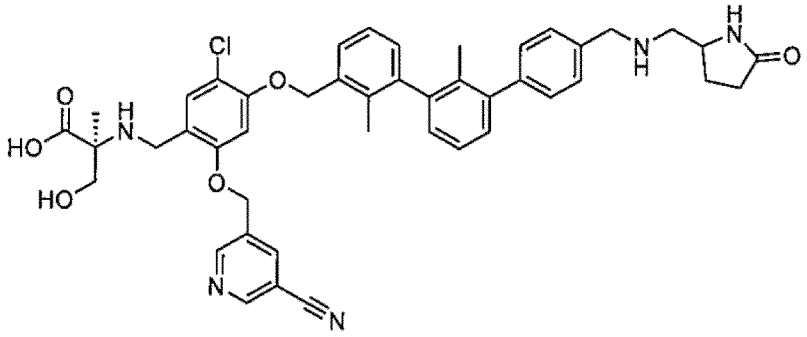
[1,1':3',1'':3'',1'''-聯四苯]-4,4'''-二基)雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)



【1441】類似於實例322根據通用還原性胺化程序G來製備標題化合物。[M+1] = 657.32。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 4.36 - 4.24 (m, 6H), 3.95 (s, 6H), 3.24 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.03 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 1.96 (s, 6H)。

【1442】

實例323：(2S)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-4''-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸

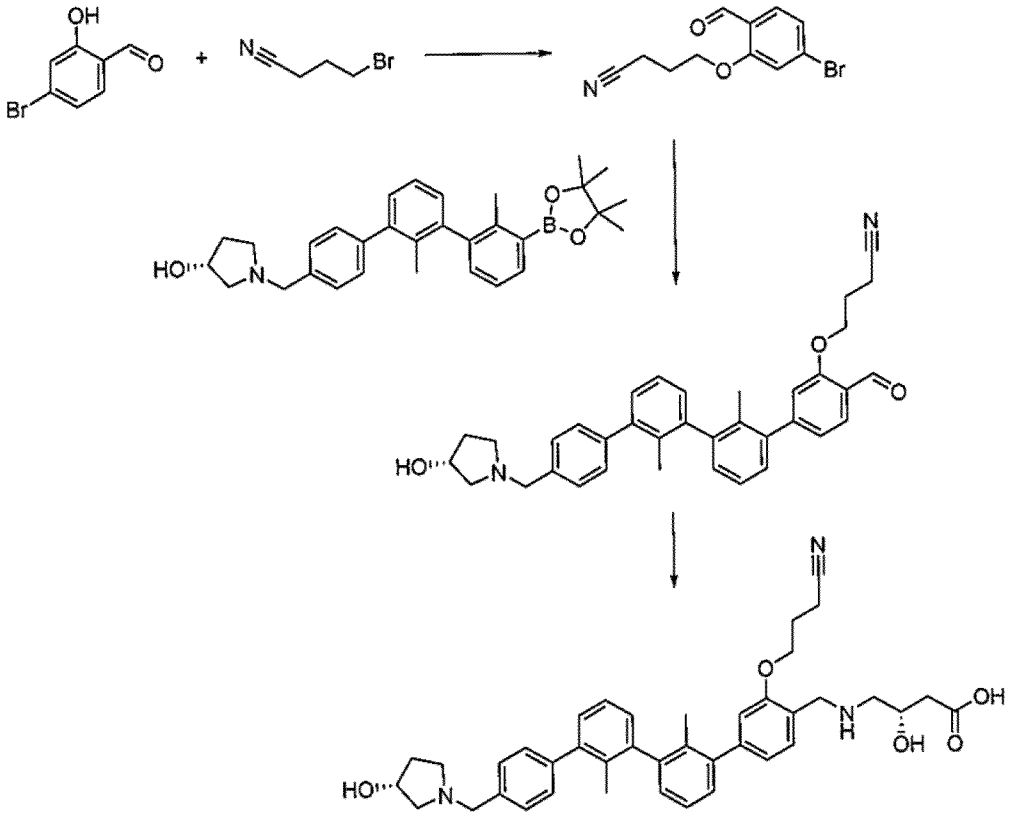


【1443】根據通用還原性胺化程序H用5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽代替(2S,4R)-4-羥基哌啶-2-甲酸來合成標題化合物。[M+1] = 788.98。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.45 - 8.35 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55

(s, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.37 - 4.25 (m, 4H), 4.06 - 3.97 (m, 2H), 3.80 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 2.50 - 2.30 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.00 - 1.81 (m, 4H), 1.52 (s, 3H)。

【1444】

實例324：(S)-4-(((3-(3-氰基丙氧基)-4'''-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2',2''-二甲基-[1,1':3',1'':3'',1'''-聯四苯]-4-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1445】將4-溴-2-羥基苯甲醛(220 mg，1.1 mmol)、4-溴丁腈(148 mg，1 mmol)及K_2CO_3 (276 mg，2 mmol)懸浮於DMF (4 mL)中。密封混合物，且在70℃下加熱12小時。用乙醚(50 mL)稀釋混合物，且用1 M NaOH水溶液及鹽水洗滌。經Mg_2SO_4乾燥有機層，且濃縮，得到260 mg

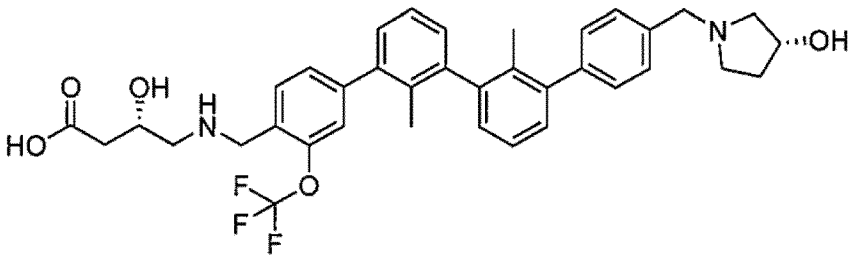
(97%) 4-(5-溴-2-甲醯基苯氧基)丁腈。

【1446】 將2,2'-(2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉) (20 mg，0.04 mmol)、4-(5-溴-2-甲醯基苯氧基)丁腈(14 mg，0.05 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (5 mg，0.004 mmol)及K_2CO_3 (20 mg，0.14 mmol)裝入小瓶中，且懸浮於二噁烷(1 mL)及水(0.1 mL)中。用氬氣對混合物進行鼓泡持續2分鐘，且用經鐵氟龍塗佈之蓋密封。將混合物在90℃下攪拌4小時。在冷卻至室溫之後，用乙酸乙酯及鹽水稀釋反應物。分離有機層，用無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，得到呈粗產物形式之(R)-4-((4-甲醯基-4'''-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2',2''-二甲基-[1,1':3',1'':3'',1'''-聯四苯]-3-基)氧基)丁腈。

【1447】 遵循通用還原性胺化程序G使用(R)-4-((4-甲醯基-4'''-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2',2''-二甲基-[1,1':3',1'':3'',1'''-聯四苯]-3-基)氧基)丁腈作為粗起始物質來合成標題化合物。[M+1] = 648.38。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.15 (dt, J = 7.5, 1.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 4.67 - 4.28 (m, 6H), 4.25 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.82 - 3.41 (m, 2H), 3.40 - 3.21 (m, 3H), 3.08 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.50 - 1.98 (m, 4H), 1.95 (d, J = 5.7 Hz, 6H)。

【1448】

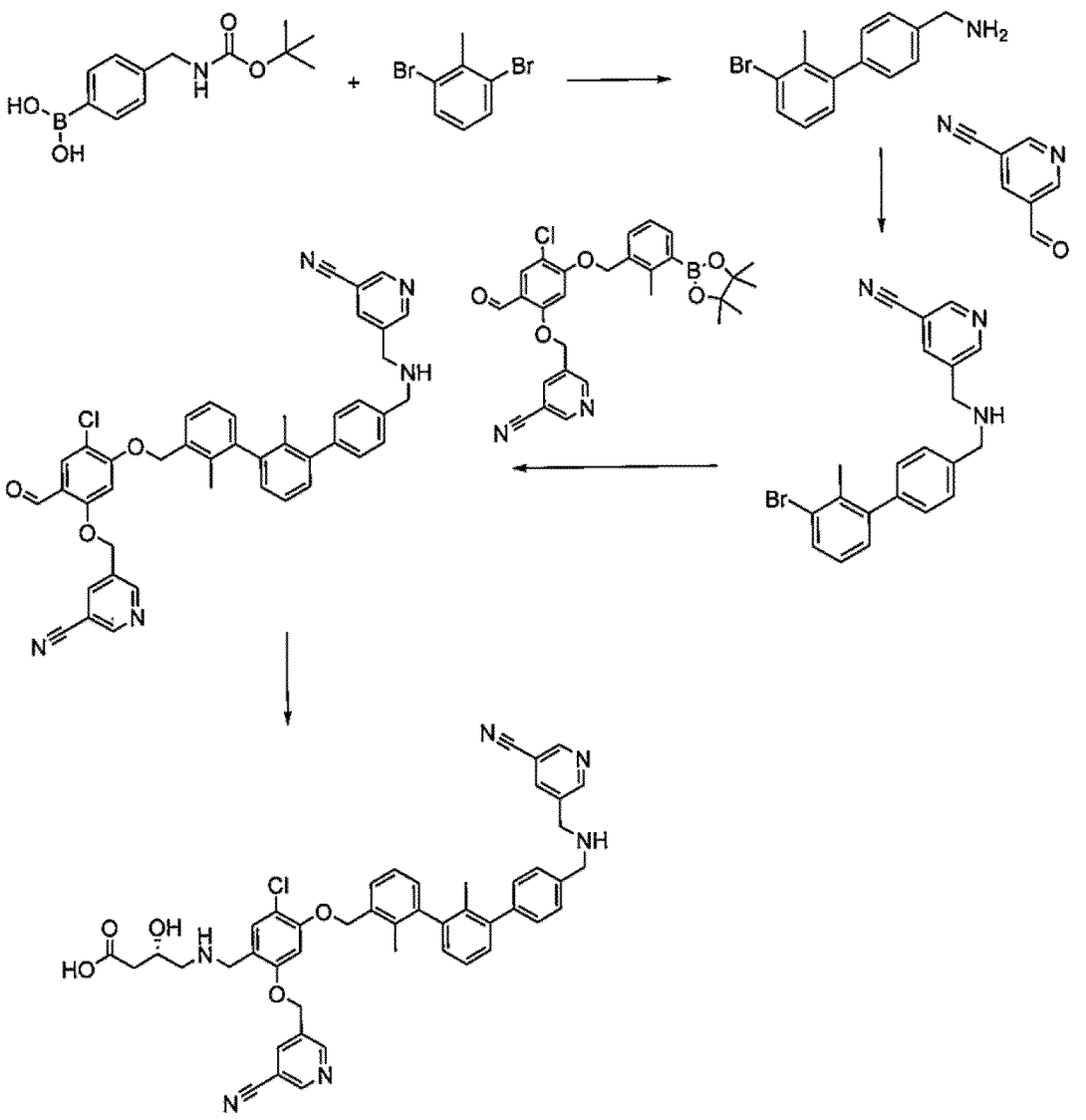
實例325：(S)-3-羥基-4-(((4'''-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2',2''-二甲基-3-(三氟甲氧基)-[1,1':3',1'':3'',1'''-聯四苯]-4-基)甲基)胺基)丁酸



【1449】 類似於實例324根據通用還原性胺化程序G在先前鈴木交叉偶合步驟中使用4-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲醛代替4-(5-溴-2-甲醯基苯氧基)丁腈來製備標題化合物。[M+1] = 649.40。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.10 (m, 4H), 4.70 - 4.17 (m, 6H), 3.83 - 3.42 (m, 2H), 3.33 (m, 3H), 3.11 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 - 1.99 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 6H)。

【1450】

實例326：(S)-4-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4''-((((5-氰基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1451】將(4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)苯基)硼酸(1 g，4 mmol)、1,3-二溴-2-甲基苯(2 g，8 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (0.32 g，0.4 mmol)及碳酸鉀(1.6 g，12 mmol)懸浮於10 mL二噁烷及1 mL水中。用氬氣對混合物進行鼓泡持續5分鐘，且在加熱塊中將其加熱至90℃持續4小時。在冷卻至室溫之後，用EtOAc及鹽水稀釋反應物。分離有機層，用Na_2SO_4乾燥，且濃縮。藉由矽膠層析(用EtOAc-己烷溶離)來純化，得到((3'-溴-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯。

【1452】將((3'-溴-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(135 mg，0.36 mmol)溶解於5 mL DCM中。逐滴添加1 mL TFA，且攪

拌2小時。用DCM稀釋反應物，且用飽和$NaHCO_3$小心地淬滅。分離有機層，且用DCM萃取水層。經Na_2SO_4乾燥經合併之有機物，過濾，且濃縮，得到粗物質胺。向此胺中添加5-甲醯基菸鹼腈(53 mg，0.4 mmol)及DCM (5 mL)。使所得溶液在室溫下攪拌1小時。一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(230.22 mg，1.09 mmol)，且再攪拌3小時。用DCM稀釋反應物，且用$NaHCO_3$及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥有機層，且濃縮，且藉由矽膠層析(20% MeOH/DCM)來純化，得到5-((((3'-溴-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)胺基)甲基)菸鹼腈。

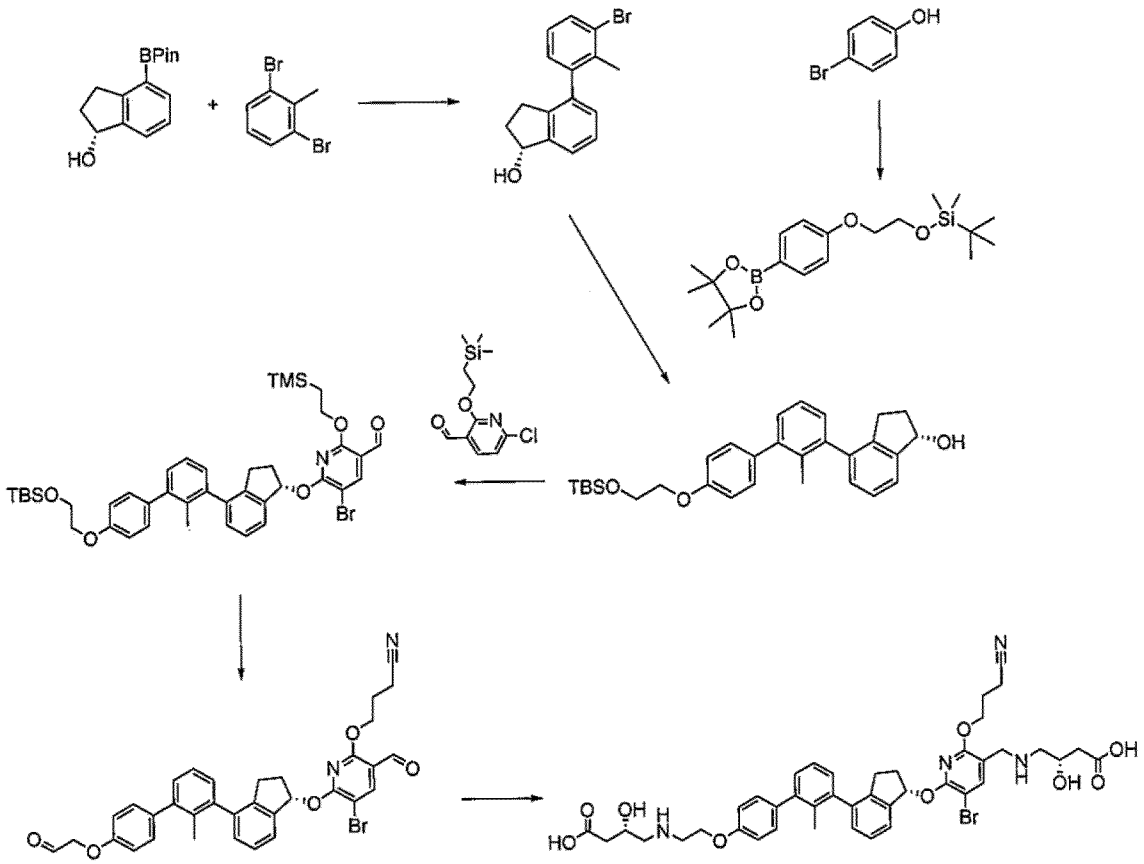
【1453】 將5-((((3'-溴-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)胺基)甲基)菸鹼腈(40 mg，0.1 mmol)、中間物13 (40 mg，0.08 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (9 mg，0.008 mmol)及K_2CO_3 (32 mg，0.23 mmol)裝入小瓶中，且懸浮於二噁烷(2 mL)及水(0.2 mL)中。用氬氣對混合物進行鼓泡持續2分鐘，且用經鐵氟龍塗佈之蓋密封。將混合物在90℃下攪拌4小時。在冷卻至室溫之後，用乙酸乙酯及鹽水稀釋反應物。分離有機層，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮，得到5-((4-氯-5-((4''-((((5-氰基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【1454】 遵循通用還原性胺化程序G使用5-((4-氯-5-((4''-((((5-氰基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈作為粗起始物質來合成標題化合物。[M+1] = 807.73。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 8.34 (d, J = 20.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 - 7.38 (m, 4H), 7.37 - 7.09 (m, 5H), 7.08

(s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.30 - 4.17 (m, 3H), 3.20 (dd, J = 12.8, 3.0 Hz, 1H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.57 - 2.46 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。

【1455】

實例327：(S)-4-((2-((3'-((S)-1-((3-溴-5-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-6-(3-氰基丙氧基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸



【1456】將(R)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(2 g，7.7 mmol)、1,3-二溴-2-甲基苯(3.8 g，15.4 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (0.44 g，0.77 mmol)及碳酸鉀(2.1 g，15.4 mmol)懸浮於20 mL二噁烷及2 mL水中。用氬氣對混合物進行鼓泡持續10分鐘，且在加熱塊中將其加熱至90℃持續4小時。在冷卻至室溫之後，用EtOAc及

鹽水稀釋反應物。分離有機層，用Na_2SO_4乾燥，且濃縮。藉由矽膠層析(用EtOAc-己烷溶離)來純化，得到(R)-4-(3-溴-2-甲基苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇。

【1457】將4-溴苯酚(2 g，11.6 mmol)、K_2CO_3 (3.2 g，23.12 mmol)及2-溴乙-1-醇(4.3 g，34.7 mmol)懸浮於DMF (15 mL)中。將反應物在110℃下加熱16小時。使反應物冷卻，且用乙醚(200 mL)稀釋。用水、1 M NaOH水溶液、鹽水洗滌乙醚層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到粗物質醇。向此粗物質醇中添加TBSCl (5.2 g，34 mmol)，且將其懸浮於DMF (15 mL)中。逐份添加咪唑(2.4 g，34.7 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌6小時。用乙醚(200 mL)稀釋反應物，且用水洗滌(2次)，用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(用EtOAc-己烷溶離)來純化，得到(2-(4-溴苯氧基)乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷。

【1458】將(2-(4-溴苯氧基)乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(2.15 g，6.5 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(2.0 g，7.8 mmol)、KOAc (1.5 g，15 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (0.41 g，0.50 mmol)懸浮於10 mL二噁烷中，且使氬氣鼓泡通過混合物持續5分鐘。將反應物加熱至90℃持續3小時，其後使反應物冷卻至室溫，且用100 mL EtOAc稀釋。經由矽藻土墊過濾反應混合物，在減壓下濃縮，且藉由矽膠層析來純化，得到第三丁基二甲基(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯氧基)乙氧基)矽烷。

【1459】將(R)-4-(3-溴-2-甲基苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(1.5 g，4.9 mmol)、第三丁基二甲基(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)

苯氧基)乙氧基)矽烷(2.06 g，5.4 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (0.20 g，0.25 mmol)及碳酸鉀(2.1 g，15 mmol)懸浮於15 mL二噁烷及1.5 mL水中。用氬氣對混合物進行鼓泡持續10分鐘，且在加熱塊中將其加熱至90℃持續4小時。在冷卻至室溫之後，用EtOAc及鹽水稀釋反應物。分離有機層，用Na_2SO_4乾燥，且濃縮。藉由矽膠層析(用EtOAc-己烷溶離)來純化，得到(S)-4-(4'-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇。

【1460】 將含(S)-4-(4'-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(1.75 g，3.7 mmol)、6-氯-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(1.9 g，7.37 mmol)、碳酸銫(2.4 g，7.37 mmol)、乙酸鈀(II) (83 mg，0.37 mmol)、2-二第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(第三丁基Xphos) (235 mg，0.55 mmol)之甲苯(20 mL)加熱至85℃。在3小時之後，使所得混合物冷卻至室溫，經由矽藻土過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到(S)-6-((4-(4'-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛。

【1461】 將(S)-6-((4-(4'-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(487 mg，0.7 mmol)及乙酸鈉(126 mg，2.1 mmol)懸浮於12 mL乙酸中，且對所得懸浮液進行音波處理持續5分鐘。將溴(0.043 mL，0.84 mmol)稀釋於乙酸(1 mL)中，且將所得溶液逐滴添加至醛中。在40分鐘之後，用二氯甲烷(50 mL)及2 M NaOH水溶液(100 mL)稀釋反

應物。在攪拌10分鐘之後，分離有機層，且用二氯甲烷(75 mL)萃取水層。乾燥經合併之有機層，濃縮，且經由管柱層析來純化，得到(S)-5-溴-6-((4-(4'-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛。

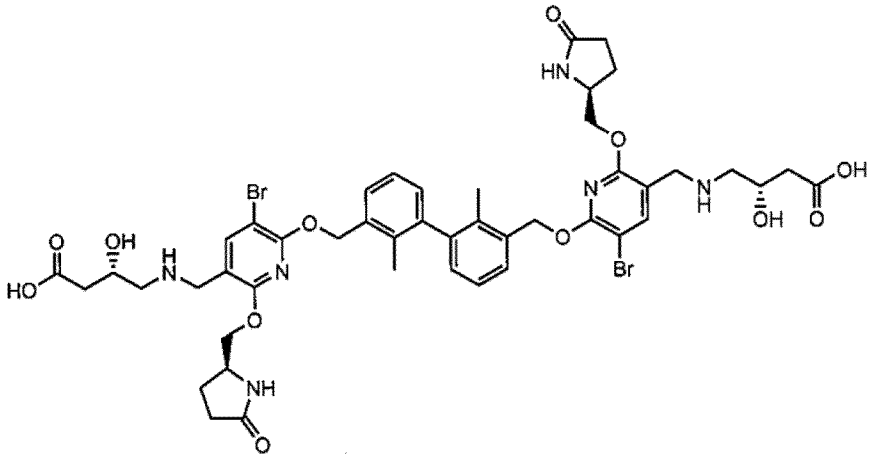
【1462】 將(S)-5-溴-6-((4-(4'-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(70 mg，0.09 mmol)及氟化銫(109 mg，0.72 mmol)懸浮於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中。將懸浮液加熱至60℃持續1.5小時。在藉由LCMS觀測到完全脫矽烷化之後，添加4-溴丁腈(80.21 mg，0.54 mmol)，且將所得溶液在75℃下再攪拌3小時。使反應物冷卻，且用乙酸乙酯(25 mL)稀釋。用水、鹽水洗滌有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到粗物質醇。將粗物質醇溶解於DCM (1 mL)中，且添加戴斯-馬丁高碘烷(115 mg，0.27 mmol)。在於室溫下攪拌12小時之後，將反應物傾入15 mL 1N氫氧化鈉水溶液中，且用二氯甲烷萃取(3次)。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機物，過濾，且濃縮，得到呈粗產物形式之(S)-4-((5-溴-3-甲醯基-6-((4-(2-甲基-4'-(2-側氧基乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)吡啶-2-基)氧基)丁腈。

【1463】 遵循通用還原性胺化程序G使用(S)-4-((5-溴-3-甲醯基-6-((4-(2-甲基-4'-(2-側氧基乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)吡啶-2-基)氧基)丁腈作為粗起始物質來合成標題化合物。[M+1] = 831.295。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.99 (s, 1H), 7.42 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 4H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 7.15 - 7.05 (m, 3H), 6.60 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.42 - 4.26 (m, 4H),

4.26 - 4.21 (m, 2H), 3.54 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.35 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 3.18 - 3.01 (m, 2H), 3.00 - 2.62 (m, 5H), 2.61 - 2.48 (m, 4H), 2.33 - 2.05 (m, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 3H)。

【1464】

實例328：(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-(((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)

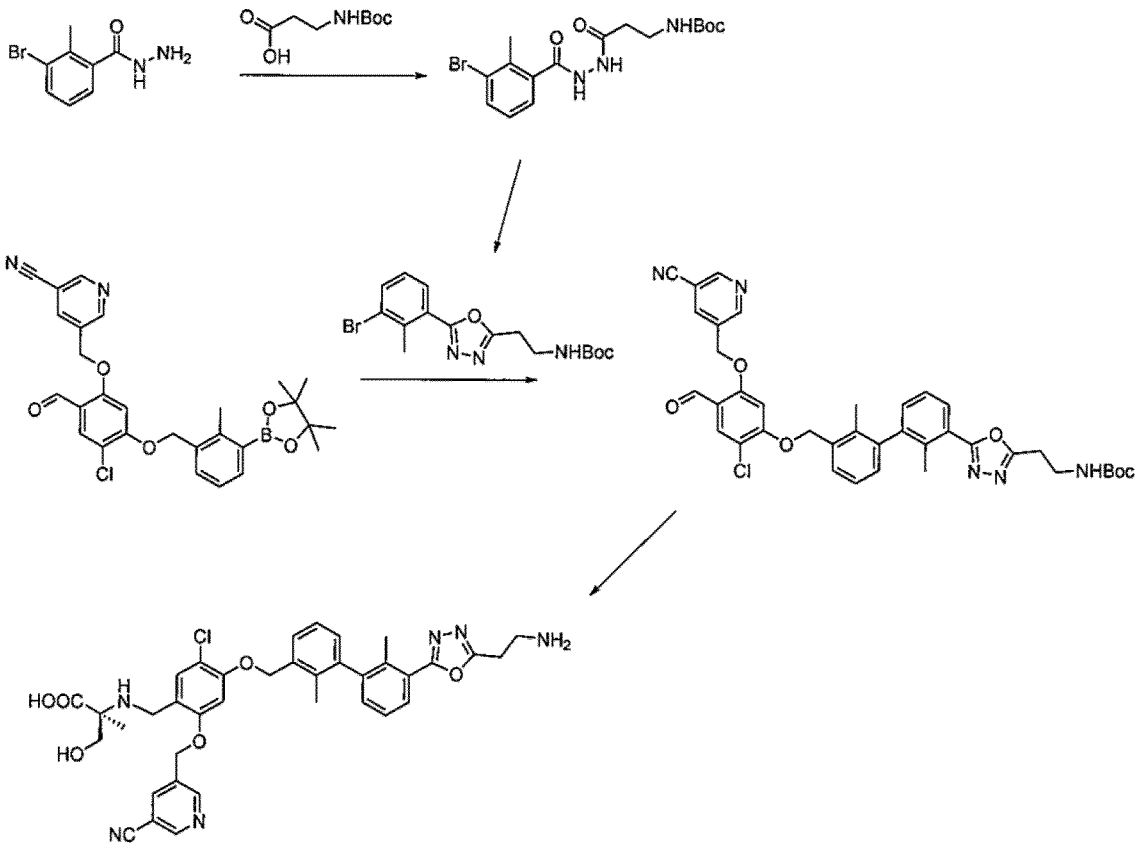


【1465】類似於實例121使用(S)-5-((羥甲基))吡咯啶-2-酮代替5-((羥甲基))間苯二甲腈，且遵循還原性胺化程序G來合成標題化合物。MS (m/z) 522.23 $(M+2H)^{2+}$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (s, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 5.66 - 5.48 (m, 4H), 4.71 - 4.58 (m, 2H), 4.58 - 4.44 (m, 2H), 4.38 - 4.26 (m, 2H), 4.22 - 4.07 (m, 4H), 3.53 - 3.34 (m, 4H), 3.26 - 3.13 (m, 2H), 3.07 - 2.86 (m, 4H), 2.64 - 2.46 (m, 4H), 2.45 - 2.27 (m, 2H), 2.15 - 1.93 (m, 8H)。

【1466】

實例329：(S)-2-((4-((3'-(5-(2-胺基乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺

基)-3-羥基-2-甲基丙酸



【1467】 向1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(830 mg，2.18 mmol)、3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸(413 mg，2.18 mmol)及3-溴-2-甲基苯并醯肼(500 mg，2.18 mmol)於二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(380 μL，2.18 mmol)。在18小時之後，反應完全。用乙酸乙酯(20 mL)稀釋反應物，且用水(3 × 10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥有機相，且在減壓下移除溶劑。使殘餘物經過急驟層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑，得到(3-(2-(3-溴-2-甲基苯甲醯基)肼基)-3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯。

【1468】 向(3-(2-(3-溴-2-甲基苯甲醯基)肼基)-3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯(755 mg，1.89 mmol)及三乙胺(789 μL，5.66 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物中添加4-甲苯磺醯氯 (539 mg，2.83 mmol)。

在45分鐘之後，在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(70 mL)中，且用飽和氯化銨(20 mL)、飽和碳酸氫鈉(2 × 20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥有機相，且在減壓下移除溶劑。使殘餘物經過急驟層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑，得到(2-(5-(3-溴-2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯。

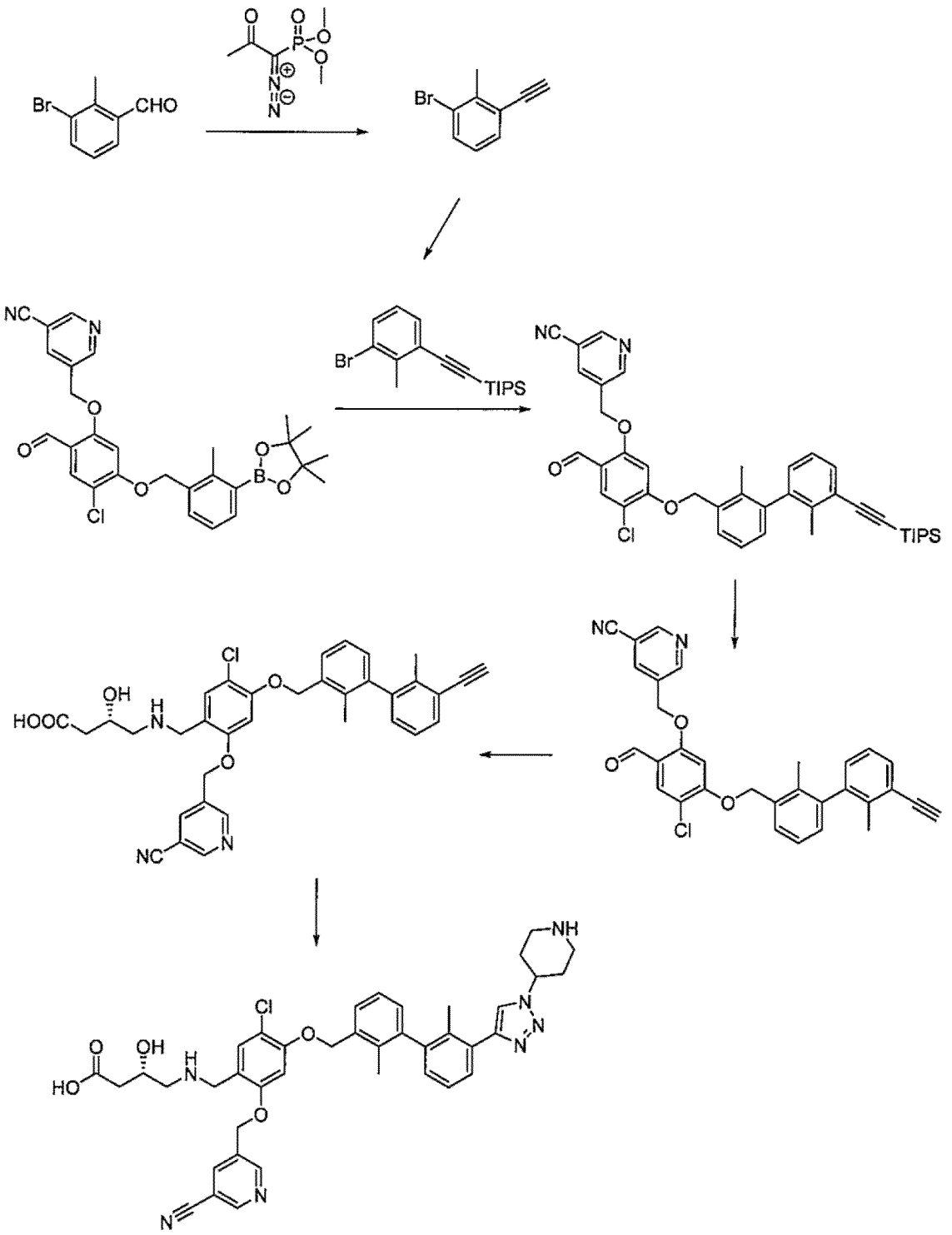
【1469】 用氬氣使含5-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(200 mg，0.386 mmol)、(2-(5-(3-溴-2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(221 mg，0.578 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (44.5 mg，0.0386 mmol)、碳酸鉀(107 mg，0.771 mmol)之水(1 mL)及二甲基甲醯胺(10 mL)脫氣2分鐘。組合上文所述者，且在90℃下加熱1小時。用乙酸乙酯(20 mL)稀釋反應物，且用水(3 × 10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥有機相，且在減壓下移除溶劑。使殘餘物經過急驟層析(0%-100% EtOAc/己烷)。溶離份含有產物，且在減壓下移除溶劑，得到(2-(5-(3'-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯。

【1470】 對(S)-2-胺基-3-羥基-2-甲基丙酸(86 mg，0.76 mmol)、氫氧化鉀 (40.4 mg，0.76 mmol)於乙醇(3 mL)中之混合物進行音波處理，直至大部分物質溶解為止。(2-(5-(3'-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(100 mg，0.144 mmol)之溶液。在5分鐘之後，乙酸(1滴)及三乙醯氧基硼氫化鈉(153 mg，0.76 mmol)。在45分鐘之

後，在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於二甲基甲醯胺(0.7 mL)、水(0.5 mL)、甲醇(0.5 mL)以及0.1 mL三氟乙酸中，且過濾。使溶液經過製備型HPLC (溶離劑：含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)。合併含有產物之溶離份，且使其經過凍乾。將殘餘物溶解於二氯甲烷(5 mL)及三氟乙酸(0.5 mL)中。在40分鐘之後，用乙腈(5 mL)稀釋反應物，且共蒸發直至剩餘約1 mL為止。將物質與乙腈一起再共蒸發兩次。將殘餘物溶解於甲醇(0.5 mL)及水(0.5 mL)中。使溶液經過製備型HPLC (溶離劑：含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)。合併含有產物之溶離份，且使其經過凍乾，得到(S)-2-((4-((3'-(5-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸。[M+1] = 697.14。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.00 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。

【1471】

實例330：(S)-4-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-3'-(1-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1472】 向3-溴-2-甲基苯甲醛(3.2 g，16.1 mmol)及(1-重氮基-2-側氧基丙基)膦酸二甲酯(3.7 g，19.3 mol)於甲醇(30 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(4.44 g，32.2 mmol)。在1小時之後，藉由過濾移除固體。在減壓下移除溶劑。使殘餘物經過急驟層析(0-50%乙酸乙酯/己烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑，得到1-溴-3-乙炔基-2-甲基苯。

【1473】 在-78℃下歷經2分鐘之時段向1-溴-3-乙炔基-2-甲基苯(2.59 g，13.3 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)胺化鋰於四氫呋喃(1 M、19.9 mL，19.9 mmol)中之溶液。在15分鐘之後，逐滴添加氯化三異丙基矽烷(3.1 mL，14.6 mmol)。在10分鐘之後，使反應物升溫至0℃。在再20分鐘之後，反應完全。用飽和氯化銨(75 mL)使反應淬滅。用DCM (3 × 50 mL)萃取水相。用鹽水(50 mL)洗滌經合併之有機相，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑。使殘餘物經過急驟層析(0 -10%乙酸乙酯/己烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑，得到((3-溴-2-甲基苯基)乙炔基)三異丙基矽烷。

【1474】 取含5-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(3.0 g，5.78 mmol)、((3-溴-2-甲基苯基)乙炔基)三異丙基矽烷(2.64 g，7.52 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (668 mg，0.578 mmol)、碳酸鉀(1.60 g，11.6 mmol)之水(5 mL)及二甲基甲醯胺(30 mL)使用氬氣脫氣2分鐘。組合上文所述者，且在90℃下加熱1小時。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋反應物，且用水(3 × 50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥有機相，且在減壓下移除溶劑。使殘餘物經過急驟層析(0%-100% EtOAc/己烷)。溶離份含有產物，且在減壓下移除溶劑，得到5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-((三異丙基矽烷基)乙炔基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【1475】 在0℃下向5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-((三異丙基矽烷基)乙炔基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(2.83 g，4.27 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中添加氟化四丁基銨(1 M，4.7 mL，4.69 mmol)於四氫呋喃中之溶液。在10分鐘之後，用乙酸乙酯(150

mL)稀釋反應物，且用水(2 × 50 mL)、氯化鋰(1 M，2 × 50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥有機相，且在減壓下移除溶劑。使殘餘物經過急驟層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑，得到5-((4-氯-5-((3'-乙炔基-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【1476】 根據通用還原性胺化程序G來合成(S)-4-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3'-乙炔基-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸。

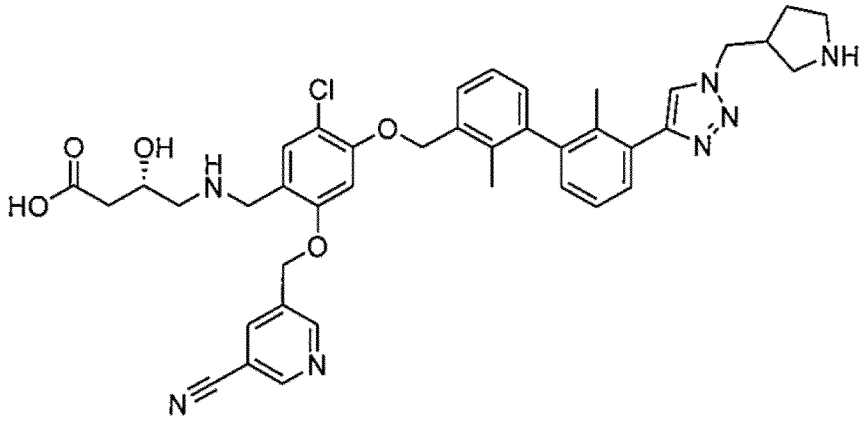
【1477】 向(S)-4-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3'-乙炔基-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸(30 mg，0.0414 mmol)、銅粉(26.3 mg，0.00415 mmol)、飽和硫酸銅(II)(1.26 M，32 μL，0.00416 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之混合物中添加4-疊氮基哌啶-1-甲酸第三丁酯(14 mg，0.0621 mmol)。在24小時之後，在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於二甲基甲醯胺(0.7 mL)、水(0.5 mL)、甲醇(0.5 mL)以及0.1 mL三氟乙酸中，且過濾。使溶液經過製備型HPLC(溶離劑：含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)。合併含有產物之溶離份，且使其經過凍乾。

【1478】 將殘餘物溶解於二氯甲烷(5 mL)及三氟乙酸(0.5 mL)中。在40分鐘之後，用乙腈(5 mL)稀釋反應物，且共蒸發直至剩餘約1 mL為止。將物質與乙腈一起再共蒸發兩次。將殘餘物溶解於甲醇(0.5 mL)及水(0.5 mL)中。使溶液經過製備型HPLC (溶離劑：含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)。合併含有產物之溶離份，且使其經過凍乾，得到(S)-4-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-3'-(1-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-

4-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸雙三氟乙酸鹽。[M+1] = 736.11。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.00 - 4.89 (m, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 3H), 3.64 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 2.98 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 1H), 2.57 - 2.48 (m, 3H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

【1479】

實例331：5-[[5-[[3-(3-溴-2-甲基-苯基)-2-甲基-苯基]甲氧基]-4-氯-2-甲醯基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈

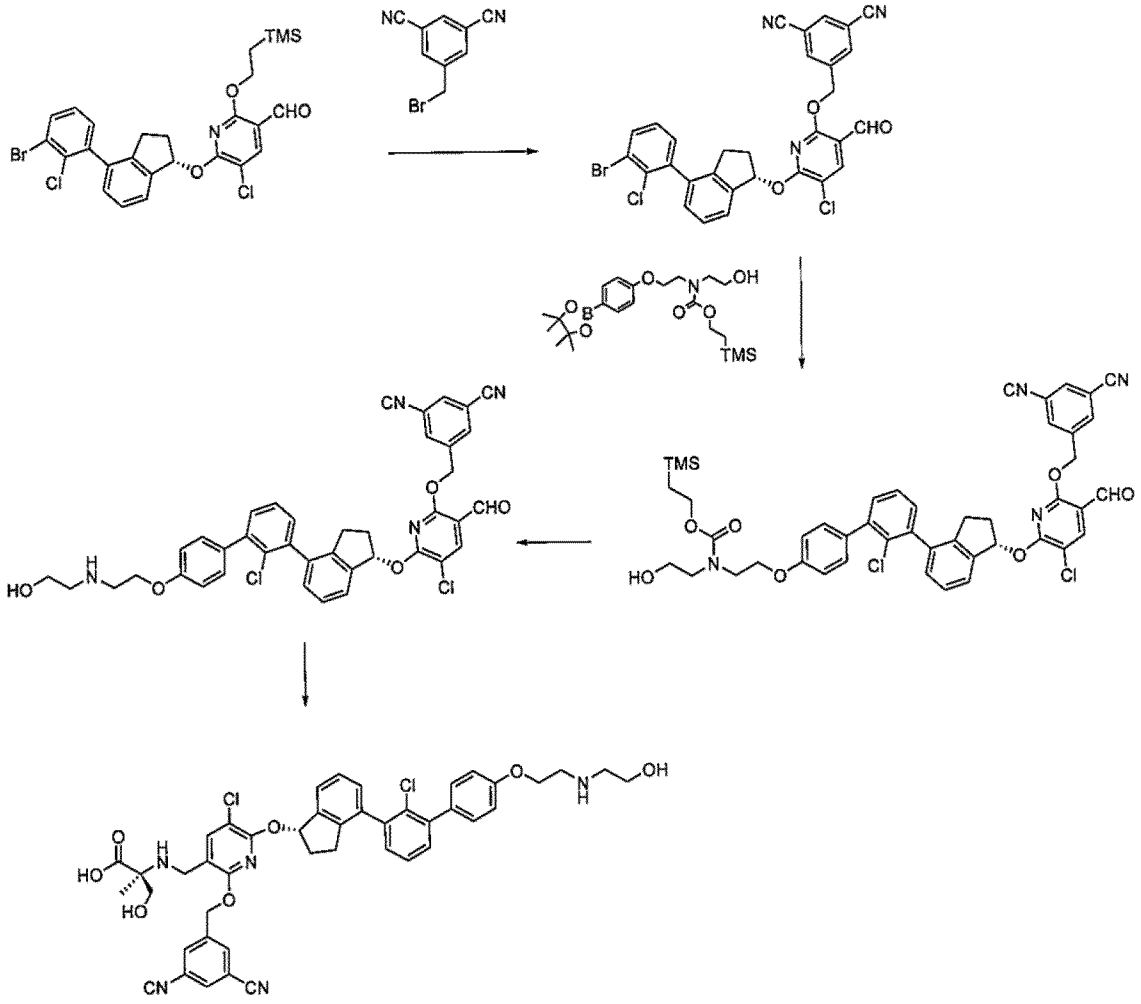


【1480】以類似於實例330之方式，用3-(疊氮基甲基)吡咯啶替代4-疊氮基哌啶-1-甲酸第三丁酯來合成標題化合物。[M+1] = 736.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.47 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19

(s, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 5.54 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.85 - 4.66 (m, 2H), 4.21 - 4.08 (m, 4H), 4.03 (s, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.85 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.02 - 1.84 (m, 1H), 1.74 (dt, J = 12.9, 8.6 Hz, 1H)。

【1481】

實例332：(S)-2-(((5-氯-6-(((S)-4-(2-氯-4'-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-((3,5-二氰基苯甲基)氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸



【1482】在玻璃小瓶中，將(S)-6-((4-(3-溴-2-氯苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(172.00 mg，0.30

mmol)溶解於5.00 mL DMF中。在室溫下向此溶液中添加CsF (180.00 mg，1.0 mmol)，且在60℃下攪拌混合物。LCMS展示在2小時之後形成所要產物。在同一反應燒瓶中，在室溫下添加5-(溴甲基)間苯二甲腈(140.00 mg，0.63 mmol)及K_2CO_3 (160.00 mg，1.0 mmol)。隨後在氬氣下將混合物在60℃下攪拌1小時。用DCM稀釋粗物質，且用水洗滌。經硫酸鎂乾燥有機層，且在減壓下移除揮發物。將粗物質乾式負載至矽膠管柱上，且用0-20% DCM/EtOAc溶離，得到(S)-5-(((6-((4-(3-溴-2-氯苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)甲基)間苯二甲腈。

【1483】 在圓底燒瓶中，將(2-羥基乙基)(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯氧基)乙基)胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(146.00 mg，0.32 mmol)、(S)-5-(((6-((4-(3-溴-2-氯苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)甲基)間苯二甲腈(200.00 mg，0.32 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (24.00 mg，0.032 mmol)及K_2CO_3 (89.00 mg，0.65 mmol)溶解於10.00 mL二噁烷及1.00 mL水中。抽空燒瓶，且用氬氣填充。將混合物在85℃下攪拌隔夜。用EtOAc稀釋粗物質，且經由矽藻土過濾。在減壓下移除揮發物，且將粗物質乾式負載至矽膠管柱上，且用0-30% EtOAc/己烷溶離，得到(S)-(2-((2'-氯-3'-(1-((3-氯-6-((3,5-二氰基苯甲基)氧基)-5-甲醯基吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)乙基)(2-羥基乙基)胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯。

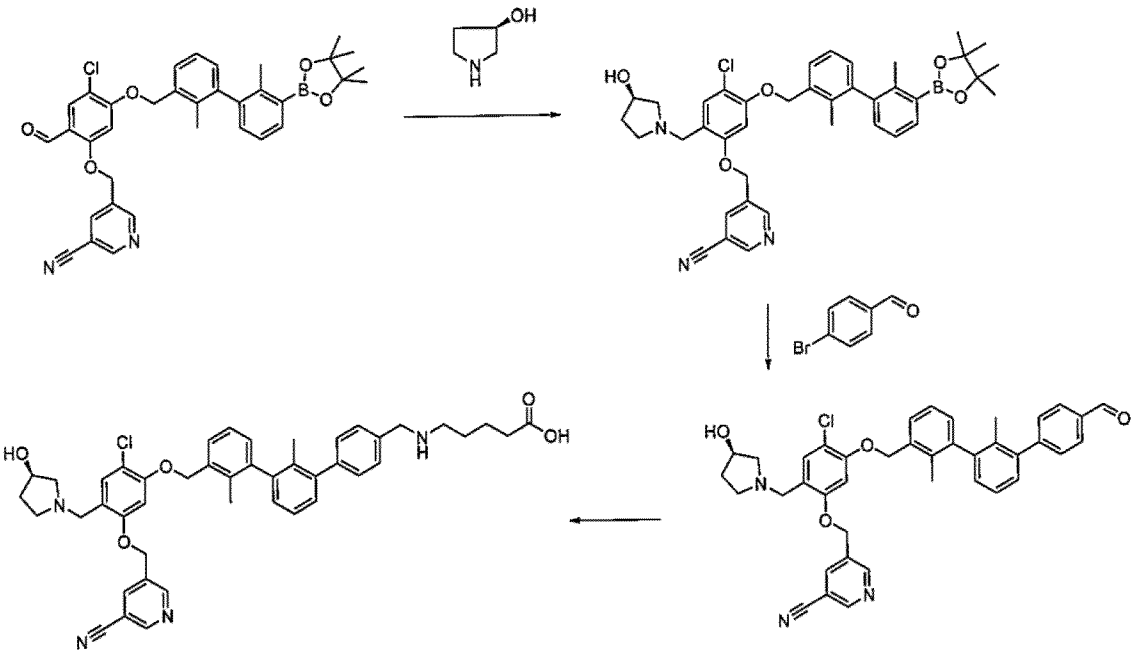
【1484】 在圓底燒瓶中，將(S)-(2-((2'-氯-3'-(1-((3-氯-6-((3,5-二氰基苯甲基)氧基)-5-甲醯基吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)乙基)(2-羥基乙基)胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(268.00

mg，0.31 mmol)溶解於5.00 mL DMF中，且在室溫下添加CsF (188.00 mg，1.0 mmol)。將混合物在60℃下攪拌3小時。LCMS展示形成所要產物。用EtOAc稀釋粗物質，且用水洗滌。經硫酸鎂乾燥有機層，且在減壓下移除揮發物。在減壓下移除揮發物，且將粗物質乾式負載至矽膠管柱上，且用30-100% EtOAc/己烷溶離，得到(S)-5-(((5-氯-6-((4-(2-氯-4'-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)甲基)間苯二甲腈。

【1485】 根據通用還原性胺化程序D來合成(S)-2-(((5-氯-6-(((S)-4-(2-氯-4'-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-((3,5-二氰基苯甲基)氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸。[M+1] = 822.25。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 4H), 7.20 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.48 (s, 2H), 5.60 (d, J = 10.3 Hz, 3H), 4.36 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.02 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.88 - 3.77 (m, 3H), 3.53 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 3.11(s, 2H), 1.54 (s, 3H)。

【1486】

實例333：(R)-5-(((3''-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)苯氧基)甲基)-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)甲基)胺基)戊酸



【1487】 根據通用還原性胺化程序D來合成(R)-5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈。

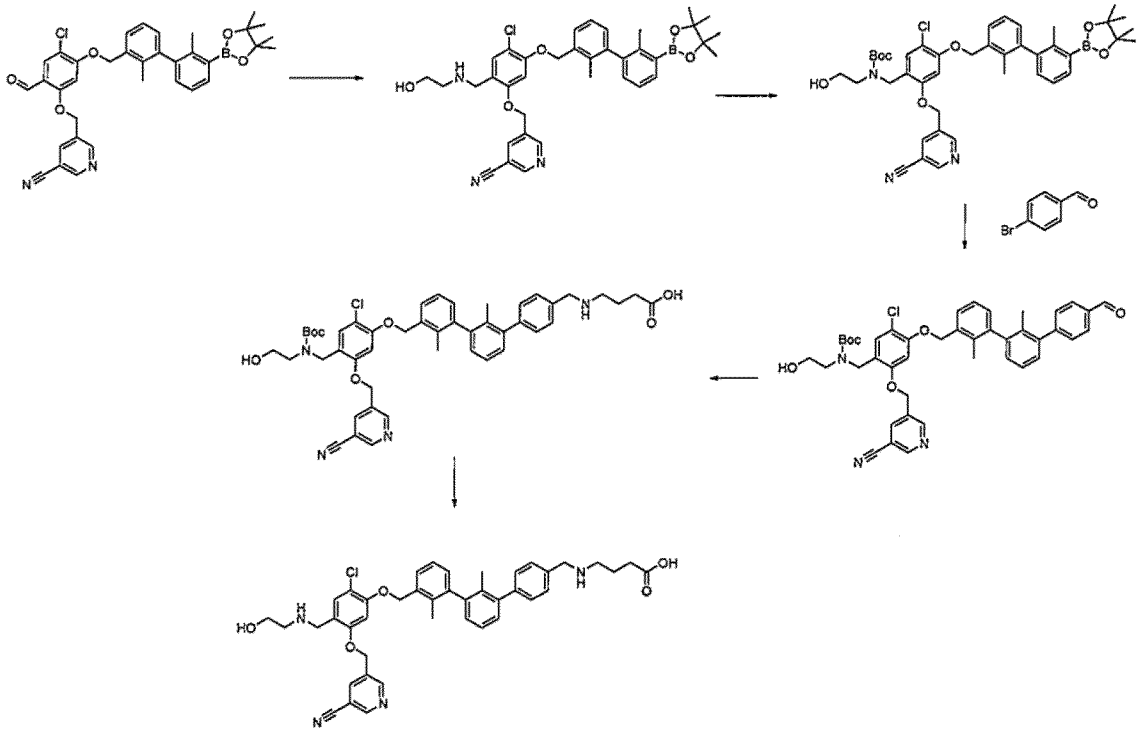
【1488】 在圓底燒瓶中，將(R)-5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(560.00 mg，0.87 mmol)、4-溴苯甲醛(166.00 mg，0.87 mmol)、$PdCl_2dppf$ (80.00 mg，0.13 mmol)及Cs_2CO_3 (565.00 mg，2.0 mmol)溶解於15.00 mL二噁烷及1.50 mL水中。抽空燒瓶，且用氬氣填充。將混合物在85℃下攪拌隔夜。用EtOAc稀釋粗物質，且經由矽藻土過濾。在減壓下移除揮發物，且將粗物質乾式負載至矽膠管柱上，且用0-100% EtOAc/己烷溶離，得到(R)-5-((4-氯-5-((4''-甲醯基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【1489】 根據通用還原性胺化程序D來合成(R)-5-(((3''-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)苯氧基)甲基)-

2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)甲基)胺基)戊酸。[M+1] = 759.33。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.08 - 8.79 (m, 2H), 8.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 3H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 7.29 (dt, J = 15.8, 7.6 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 4H), 5.39 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.50 (d, J = 22.4 Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.55 (td, J = 34.3, 30.5, 9.9 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (d, J = 35.0 Hz, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.83 - 1.62 (m, 4H)。

【1490】

實例334：4-(((3''-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)甲基)胺基)丁酸



【1491】根據通用還原性胺化程序E來合成5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-

(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【1492】 在圓底燒瓶中，將Boc酸酐(1.0 g，2.0 mmol)及5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(337.05 mg，2.0 mmol)溶解於10.00 mL DCM中。在室溫下向此溶液中添加一個4-DMAP丸粒。將混合物在室溫下攪拌30分鐘。LCMS展示部分轉化為所要產物。在室溫下再添加337.00 mg Boc酸酐，且再攪拌混合物30分鐘。向反應混合物中添加甲醇，且在減壓下移除揮發物。將粗物質乾式負載至矽膠管柱上，且用50-100% EtOAc/己烷溶離，得到(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯。

【1493】 在圓底燒瓶中，將(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(230.00 mg，0.31 mmol)、4-溴苯甲醛(56.50 mg，0.31 mmol)、$PdCl_2dppf$ (9.00 mg，0.013 mmol)及Cs_2CO_3 (198.00 mg，0.6 mmol)溶解於10.00 mL二噁烷及1.00 mL水中。抽空燒瓶，且用氬氣填充。將混合物在100℃下攪拌隔夜。用EtOAc稀釋粗物質，且經由矽藻土過濾。在減壓下移除揮發物，且將粗物質乾式負載至矽膠管柱上，且用0-100% EtOAc/己烷溶離，得到(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4''-甲醯基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯。

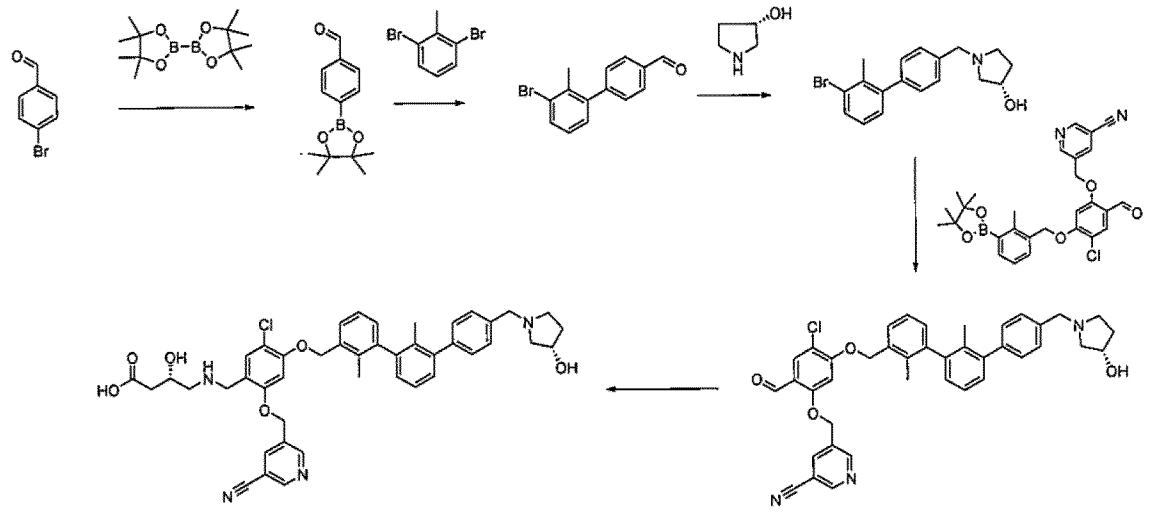
【1494】 根據通用還原性胺化程序D來合成4-(((3''-((4-(((第三丁氧

基羰基)(2-羥基乙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)甲基)胺基)丁酸。

【1495】 在圓底燒瓶中，在室溫下將4-(((3''-((4-(((第三丁氧基羰基)(2-羥基乙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)甲基)胺基)丁酸溶解於5.00 mL DCM中，且向溶液中添加0.8 mL的TFA。將混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。在減壓下移除揮發物，且將粗物質溶解於乙腈/水混合物中，且負載至Gilson中，且藉由逆相層析(含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化，在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之最終化合物。[M+1] = 719.30。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.94 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 8.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.39 (m, 6H), 7.40 - 7.10 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.25 (d, J = 13.0 Hz, 4H), 3.83 - 3.70 (m, 2H), 3.20 - 3.07 (m, 4H), 2.48 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.87 (s, 3H)。

【1496】

實例335：(S)-4-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4''-(((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1497】在圓底燒瓶中，將4-溴苯甲醛(2.0 g，11.00 mmol)、B_2Pin_2 (3.00 g，12.00 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (328.00 mg，0.5 mmol)及KOAc (3.2 g，32.00 mmol)溶解於100.00 mL二噁烷中。將燒瓶加蓋，隨後抽空，且用氬氣填充。在氬氣下將混合物在100℃下攪拌歷經週末。經由矽藻土過濾粗物質，且在減壓下移除揮發物。將粗物質乾式負載至矽膠管柱上，且用0-30% EtOAc/己烷溶離，得到4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲醛。

【1498】在圓底燒瓶中，將4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲醛(2.5 g，11.00 mmol)、2,6-二溴甲苯(2.85 g，11.00 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (457.00 mg，0.7 mmol)及Cs_2CO_3 (8.8 g，27.00 mmol)溶解於100.00 mL二噁烷及10.00 mL水中。將燒瓶加蓋，隨後抽空，且用氬氣填充。在氬氣下將混合物在100℃下攪拌隔夜。經由矽藻土過濾粗物質，且在減壓下移除揮發物。將粗物質乾式負載至矽膠管柱上，且用0-30% EtOAc/己烷溶離，得到3'-溴-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲醛。

【1499】根據通用還原性胺化程序E來合成(S)-1-((3'-溴-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)吡咯啶-3-醇。

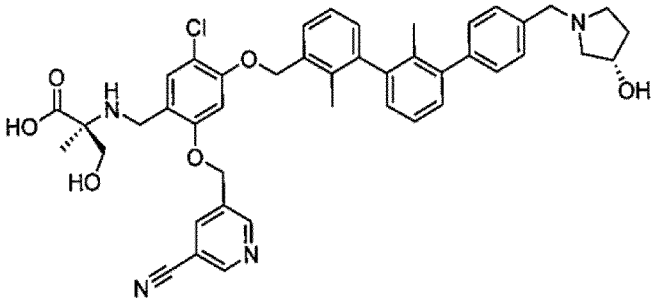
【1500】在圓底燒瓶中，將(S)-1-((3'-溴-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)

甲基)吡咯啶-3-醇(445.00 mg，1.10 mmol)、5-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(600.00 mg，1.10 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (24.00 mg，0.05 mmol)及Cs_2CO_3 (942.00 mg，3.00 mmol)溶解於10.00 mL二噁烷及1.00 mL水中。將燒瓶加蓋，隨後抽空，且用氬氣填充。在氬氣下將混合物在100℃下攪拌六小時。經由矽藻土過濾粗物質，且在減壓下移除揮發物。將粗物質乾式負載至矽膠管柱上，且用80-100% EtOAc/己烷溶離，得到(S)-5-((4-氯-2-甲醯基-5-((4''-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【1501】 根據通用還原性胺化程序D來合成(S)-4-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4''-(((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸。[M+1] = 761.31。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.94 (dd, J = 11.1, 2.1 Hz, 2H), 8.37 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 14.2, 7.0 Hz, 4H), 7.37 - 7.09 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.76 - 4.30 (m, 4H), 4.23 (s, 3H), 3.76 - 3.30 (m, 2H), 3.20 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.65 (s, 0H), 2.51 (dd, J = 6.2, 1.2 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)。

【1502】

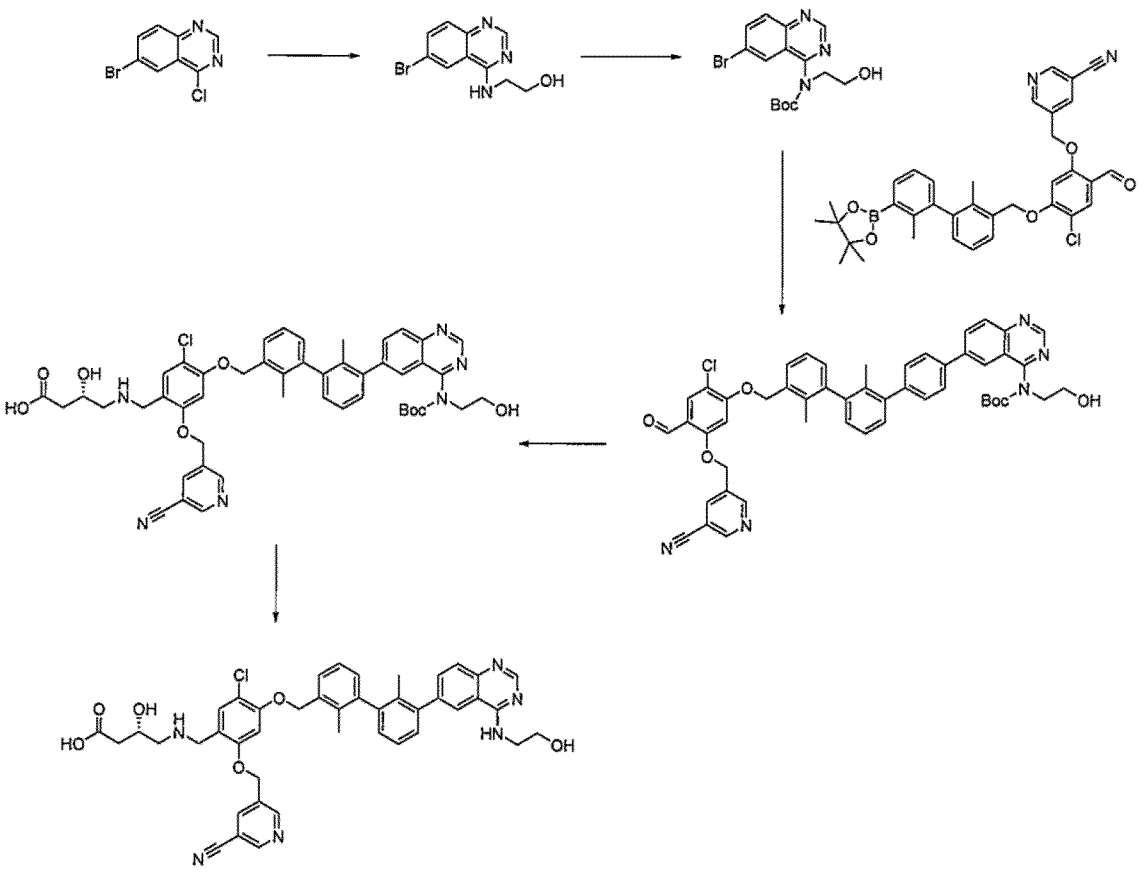
實例336：(S)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4''-(((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸



【1503】根據實例335來合成標題化合物。[M+1] = 761.31。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.07 - 8.93 (m, 1H), 8.96 - 8.85 (m, 1H), 8.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 3H), 7.35 - 7.19 (m, 3H), 7.13 (ddd, J = 11.3, 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.49 (dd, J = 45.7, 26.2 Hz, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.01 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.42 (m, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。

【1504】

實例337：(S)-4-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3'-(4-((2-羥基乙基)胺基)喹唑啉-6-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1505】 在玻璃小瓶中，在室溫下將6-溴-4-氯喹唑啉(100 mg，0.41 mmol)溶解於3.00 mL乙醇胺中。將小瓶加蓋，且將溶液在110℃下攪拌隔夜。LCMS展示形成所要產物。用EtOAc稀釋粗物質，且用水洗滌。經硫酸鎂乾燥有機層，且在減壓下移除揮發物，得到2-((6-溴喹唑啉-4-基)胺基)乙-1-醇，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【1506】 在圓底燒瓶中，將2-((6-溴喹唑啉-4-基)胺基)乙-1-醇(110.00 mg，0.41 mmol)溶解於5.00 mL DCM中。在室溫下向此溶液中添加Boc酸酐(223.8 mg，1.0 mmol)及三乙胺(166.00 mg，2.0 mmol)。將燒瓶加蓋，且將反應混合物在室溫下攪拌1小時。LCMS展示所要產物轉化。在減壓下移除揮發物，得到(6-溴喹唑啉-4-基)(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯。

【1507】 在圓底燒瓶中，將(6-溴喹唑啉-4-基)(2-羥基乙基)胺基甲

酸第三丁酯(80.00 mg，0.22 mmol)、5-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(80.00 mg，0.13 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (5.00 mg，0.008 mmol)及Cs_2CO_3(96.00 mg，0.29 mmol)溶解於10.00 mL二噁烷及1.00 mL水中。將燒瓶加蓋，隨後抽空，且用氬氣填充。在氬氣下將混合物在100℃下攪拌隔夜。經由矽藻土過濾粗物質，且在減壓下移除揮發物。將粗物質乾式負載至矽膠管柱上，且用80-100% EtOAc/己烷溶離，得到((6-(3''-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)喹唑啉-4-基)(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯。

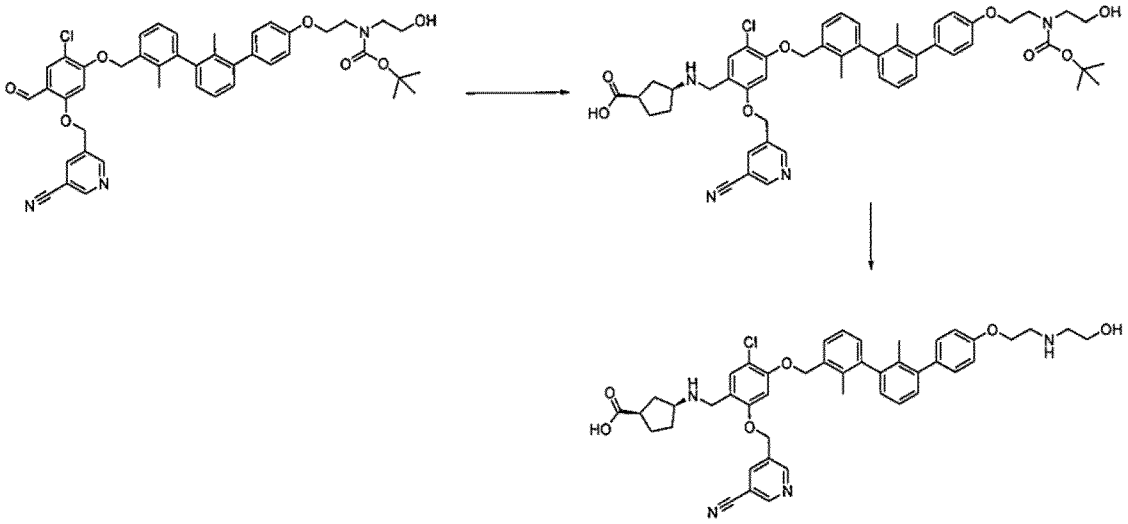
【1508】 根據通用還原性胺化程序D來合成(S)-4-((4-((3'-(4-((第三丁氧基羰基)(2-羥基乙基)胺基)喹唑啉-6-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸。

【1509】 在圓底燒瓶中，在室溫下將(S)-4-((4-((3'-(4-((第三丁氧基羰基)(2-羥基乙基)胺基)喹唑啉-6-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸溶解於5.00 mL DCM中，且向溶液中添加0.8 mL TFA。將混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。在減壓下移除揮發物，且將粗物質溶解於乙腈/水混合物中，且負載至Gilson中，且藉由逆相層析(含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化，在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之最終化合物。[M+1] = 773.29。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.00 - 8.88 (m, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.39 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 7.41 - 7.14 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.29 - 4.15 (m, 3H), 3.97 (t, J = 5.5 Hz, 2H),

3.86 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 1H), 2.56 - 2.46 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。

【1510】

實例338：(1R,3S)-3-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4''-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)環戊烷-1-甲酸



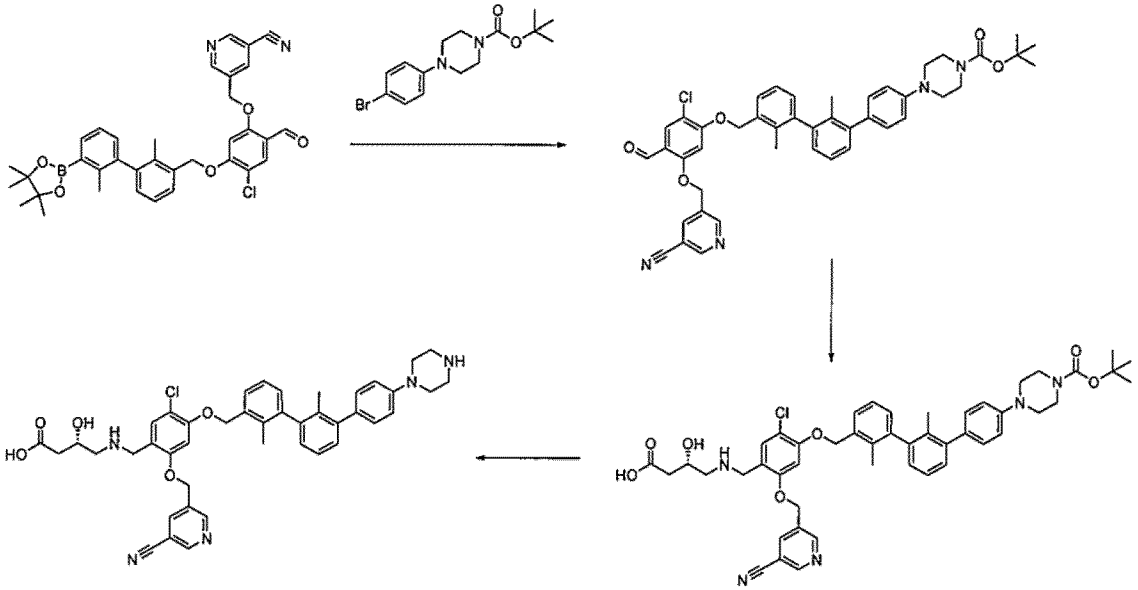
【1511】根據通用還原性胺化程序E來(1R,3S)-3-((4-((4''-(2-((第三丁氧基羰基)(2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)環戊烷-1-甲酸。

【1512】在圓底燒瓶中，在室溫下將(1R,3S)-3-((4-((4''-(2-((第三丁氧基羰基)(2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)環戊烷-1-甲酸溶解於5.00 mL DCM中，且向溶液中添加0.8 mL TFA。將混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。在減壓下移除揮發物，且將粗物質溶解於乙腈/水混合物中，且負載至Gilson中，且藉由逆相層析(含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化，在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。[M+1] =

775.33。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.95 (dd, J = 12.8, 2.0 Hz, 2H), 8.37 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 4H), 7.16 (ddd, J = 17.9, 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 4H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.68 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 2.91 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 2.29 (dt, J = 14.8, 7.7 Hz, 1H), 2.14 (s, 4H), 2.02 - 1.84 (m, 6H), 1.72 (dq, J = 14.6, 7.7 Hz, 1H)。

【1513】

實例339：(S)-4-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-4''-(哌嗪-1-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1514】在圓底燒瓶中，將4-(4-溴苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(69.00 mg，0.20 mmol)、5-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(117.00 mg，0.19 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (5.00 mg，0.008 mmol)及Cs_2CO_3 (125.00 mg，0.38 mmol)溶解於10.00 mL二噁烷及1.00 mL水中。將燒瓶加蓋，隨後抽空，且用氬氣填充。在氬氣下將混合物在100℃下攪拌隔夜。經由

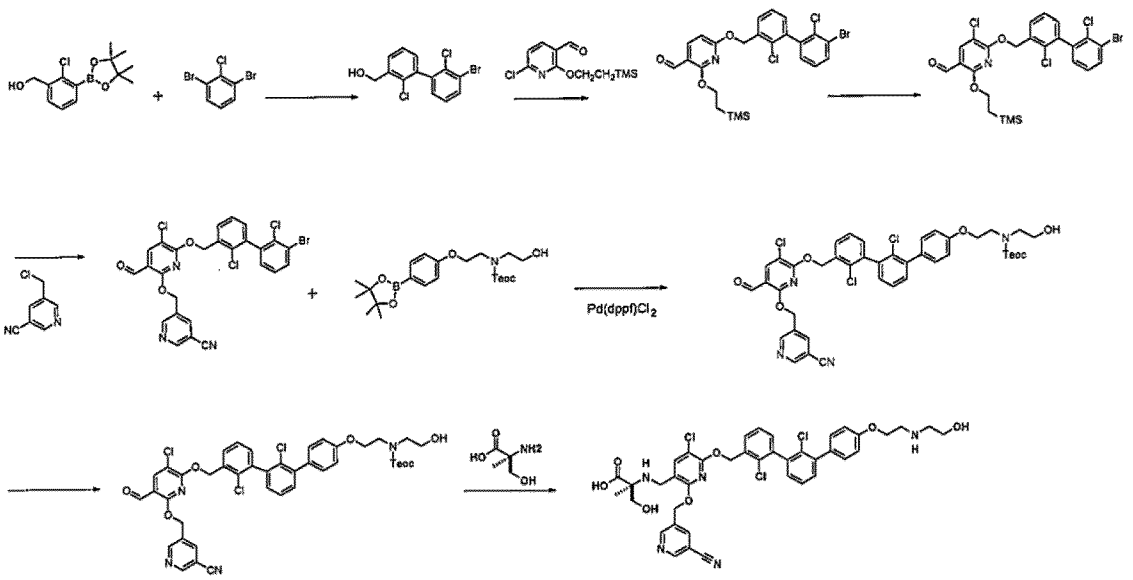
矽藻土過濾粗物質，且在減壓下移除揮發物。將粗物質乾式負載至矽膠管柱上，且用50-100% EtOAc/己烷溶離，得到4-(3''-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。

【1515】 根據通用還原性胺化程序E來合成(S)-4-((4-((4''-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸。

【1516】 在圓底燒瓶中，在室溫下將(S)-4-((4-((4''-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸溶解於5.00 mL DCM中，且向溶液中添加0.8 mL TFA。將混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。在減壓下移除揮發物，且將粗物質溶解於乙腈/水混合物中，且負載至Gilson中，且藉由逆相層析(含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化，在凍乾後得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。[M+1] = 746.31。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.94 (dd, J = 12.2, 2.0 Hz, 2H), 8.38 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.00 (m, 10H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.50 - 3.37 (m, 8H), 3.19 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 6.3, 1.0 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。

【1517】

實例340：(S)-2-(((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-6-((2,2'-二氯-4''-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸



【1518】 步驟1：在N_2下向(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)甲醇(2.5 g，9.3 mmol)、1,3-二溴-2-氯苯(3.775 g，14.0 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (760 mg，0.93 mmol)及碳酸鉀(2.57 g，18.62 mmol)之混合物中添加溶劑混合物(30 mL二噁烷及7.5 mL水)，且將其加熱至85℃持續2小時。在冷卻至室溫之後，濃縮反應物，且用CH_2Cl_2及水稀釋。分離有機層，用Na_2SO_4乾燥，且濃縮。藉由矽膠層析(用5%至40% EtOAc-己烷溶離)來純化殘餘物，得到(3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)甲醇。

【1519】 步驟2：在0℃下向含(3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)甲醇(2.90 g，8.73 mmol)之DMF (25 mL)中添加NaH (60%，420 mg)。將反應混合物在0℃下攪拌1小時。向混合物中一次性添加6-氯-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(2.25 g，8.73 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌12小時。隨後用NH_4Cl水溶液(45 mL)處理混合物，用CH_2Cl_2 (3 × 50 mL)萃取。用水(3 × 50 mL)洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-30% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到6-((3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛。

【1520】 步驟3：在0℃下向含6-((3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(2.35 g，4.25 mmol)的乙腈(10 mL)及氯仿(10 mL)之混合物中添加CMBG (980 mg，5 mmol)。隨後，在15分鐘內逐滴添加含4N HCl之二噁烷(1.17 mL)。使反應混合物升溫至室溫，且攪拌30分鐘。隨後，用$NaHCO_3$水溶液(30 mL)處理混合物，用DCM (3 × 30 mL)萃取，用水(10 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-15% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到6-((3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛。

【1521】 步驟4：向含6-((3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(954 m g，1.62 mmol)之DMF (8 mL)中添加CsF (986 mg，6 mmol)。將混合物加熱至60℃持續30分鐘。添加5-(氯甲基)菸鹼腈(371 mg，2 mmol)，且將混合物在60℃下再攪拌90分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土過濾，且在真空中濃縮，用DCM萃取，用水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-70% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到5-(((6-((3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈。

【1522】 步驟5：在N_2下向5-(((6-((3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈(217 mg，0.36 mmol)、(2-羥基乙基)(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯氧基)乙基)胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(243 mg，0.54 mmol)、Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$ (14 mg，0.018 mmol)及碳酸鈉(152 mg，1 mmol)之混合物中添加溶劑混合物(2 mL二噁烷及0.2 mL水)，且將其加熱至90℃

持續12小時。使反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土過濾，在真空中濃縮。添加CH_2Cl_2及水。用CH_2Cl_2萃取水層。乾燥有機層，且濃縮。藉由矽膠管柱層析用0-70% EtOAc/己烷來純化殘餘物，得到(2-((2',2''-二氯-3''-(((3-氯-6-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-5-甲醯基吡啶-2-基)氧基)甲基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)氧基)乙基)(2-羥基乙基)胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯。

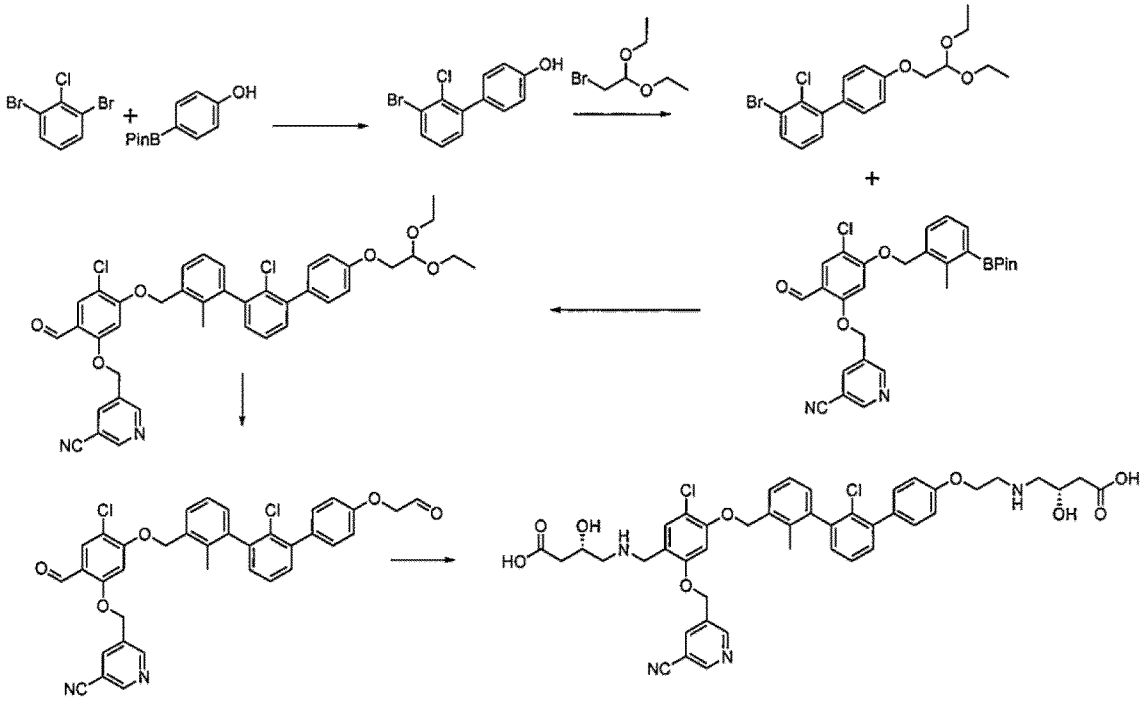
【1523】 步驟6：向含(2-((2',2''-二氯-3''-(((3-氯-6-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-5-甲醯基吡啶-2-基)氧基)甲基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)氧基)乙基)(2-羥基乙基)胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(300 mg，0.35 mmol)之DMF (8 mL)中添加CsF (215 mg，1 mmol)。將混合物加熱至60℃持續90分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，用水處理，用DCM萃取。用水洗滌有機相，乾燥(Na_2SO_4)，且濃縮。殘餘物直接用於下一反應。

【1524】 步驟7：向(S)-2-胺基-3-羥基-2-甲基丙酸(115 mg，0.96 mmol)及5-(((5-氯-6-((2,2'-二氯-4''-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-3-甲醯基吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈(85 mg，0.12 mmol)於DMSO (2.5 mL)中之混合物中添加DIPEA (125 mg，168 μL，0.97 mmol)。將混合物加熱至60℃持續15分鐘。添加三乙醯氧基硼氫化鈉，且將混合物在60℃下攪拌60分鐘。用乙腈及水稀釋混合物，過濾，且藉由Gilson製備型HPLC (在20分鐘內30-85% B)來純化，得到(S)-2-(((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-6-((2,2'-二氯-4''-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.91 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.47 - 7.33 (m,

5H), 7.32 - 7.16 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 5.73 - 5.38 (m, 4H), 4.43 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.96 - 3.79 (m, 5H), 3.61 - 3.34 (m, 4H), 3.26 (m, 2H), 1.56 (s, 3H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{40}H_{38}Cl_3N_5O_7$ $[M+H]^+$計算值: 806.2; 實驗值: 808.0。

【1525】

實例341：(S)-4-((4-((4''-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙氧基)-2'-氯-2-甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1526】步驟1：在N_2下向1,3-二溴-2-氯苯(1.47 g，5.45 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯酚(800 mg，3.64 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (297 mg，0.36 mmol)及碳酸鉀(1.005 g，7.27 mmol)之混合物中添加溶劑混合物(12 mL及3 mL水)，且將其加熱至85℃持續2小時。在冷卻至室溫之後，用CH_2Cl_2及水稀釋反應物。分離有機層，用Na_2SO_4乾燥，且濃縮。藉由矽膠層析(用5%至40% EtOAc-己烷溶離)來純化殘餘物，得到3'-溴-2'-氯-[1,1'-聯苯]-4-醇。

【1527】 步驟2：向3'-溴-2'-氯-[1,1'-聯苯]-4-醇(1026 mg，3.6 mmol)及溴乙醛二乙基縮醛(1.13 mL，7.24 mmol)於無水DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加粉末狀碳酸鉀(1250 mg，9.05 mmol)。在氮氣下將所得混合物在95℃下攪拌隔夜。使混合物冷卻至環境溫度；隨後向該混合物中添加水及CH_2Cl_2。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮。對油狀物進行二氧化矽層析(梯度5-20% EtOAc/己烷)，得到3-溴-2-氯-4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-1,1'-聯苯。

【1528】 步驟3：在N_2下向3-溴-2-氯-4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-1,1'-聯苯(285 mg，0.71 mmol)、5-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(370 mg，0.71 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (103 mg，0.089 mmol)及碳酸氫鈉(197 mg，1.42 mmol)之混合物中添加溶劑混合物(8 mL DMF及2 mL水)，且將其加熱至85℃持續1小時在真空中濃縮反應混合物，添加CH_2Cl_2及水。用CH_2Cl_2萃取水層。乾燥有機層，且濃縮。藉由矽膠管柱層析用0-70% EtOAc/己烷來純化殘餘物，得到5-((4-氯-5-((2'-氯-4''-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

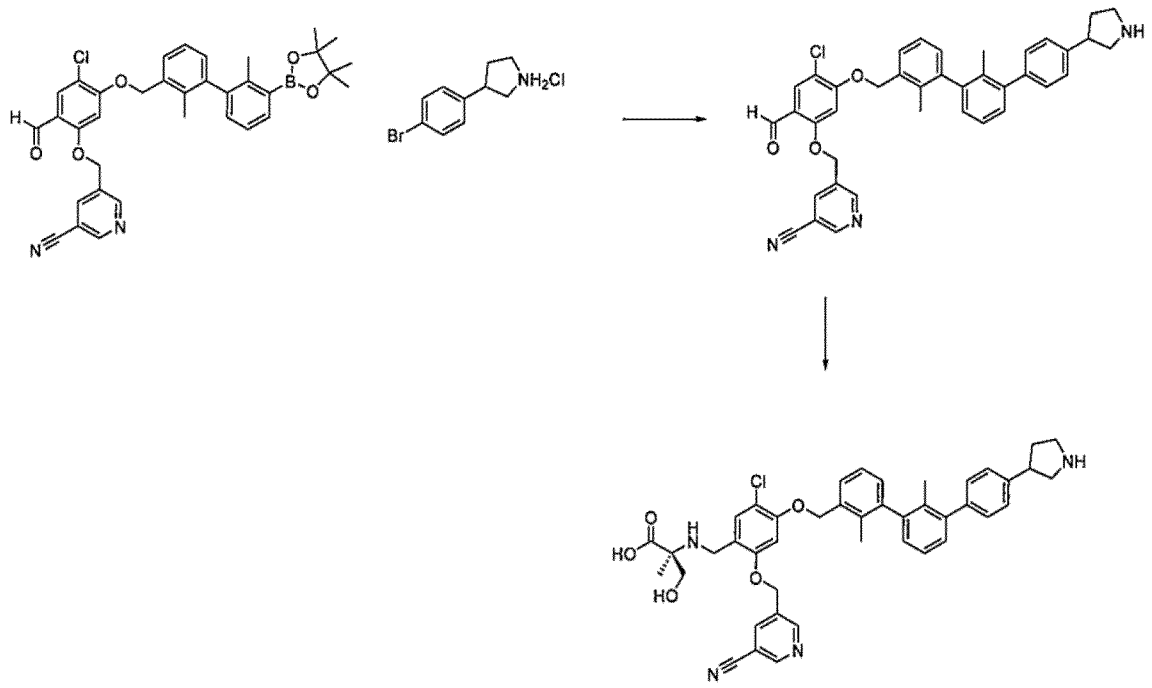
【1529】 步驟4：將5-((4-氯-5-((2'-氯-4''-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(55 mg，0.077 mmol)溶解於1,4-二噁烷(2 mL)中，向透明溶液中添加0.2 mL (濃水溶液) HCl。將混合物在室溫下保持攪拌隔夜。向混合物中添加飽和$NaHCO_3$及EtOAc。在真空中濃縮有機層。粗殘餘物用於下一步驟中。

【1530】 步驟5：將KOH精細粉末(34 mg，0.61 mmol)、(S)-4-胺

基-3-羥基丁酸(73 mg，0.61 mmol)裝入小圓瓶燒瓶中，添加乙醇(3 mL)，用N_2沖洗，音波處理，得到透明溶液。立即向溶液中添加5-((4-氯-5-((2'-氯-2-甲基-4''-(2-側氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(49 mg，0.061 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌30分鐘。立即向此混合物中添加$NaBH(OAc)_3$ (130 mg，0.61 mmol)，後接添加3滴AcOH。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。用水(2-3 mL)稀釋反應混合物，添加2N HCl溶液達到約pH 4，濃縮至較小體積，過濾，藉由Gilson製備型HPLC (在20分鐘內30-90% B)來純化，得到(S)-4-((4-((4''-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙氧基)-2'-氯-2-甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.93 (m, 2H), 8.36 (m, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 5.33 (m, 4H), 4.35 (m, 3H), 4.29 - 4.15 (m, 3H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.24 - 3.07 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.58 (d, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.18 (s, 3H)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{44}H_{44}Cl_2N_4O_9$ $[M+H]^+$計算值: 843.3; 實驗值: 843.2。

【1531】

實例342：(S)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-4''-((R)-吡咯啶-3-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸及(S)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-4''-((S)-吡咯啶-3-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸



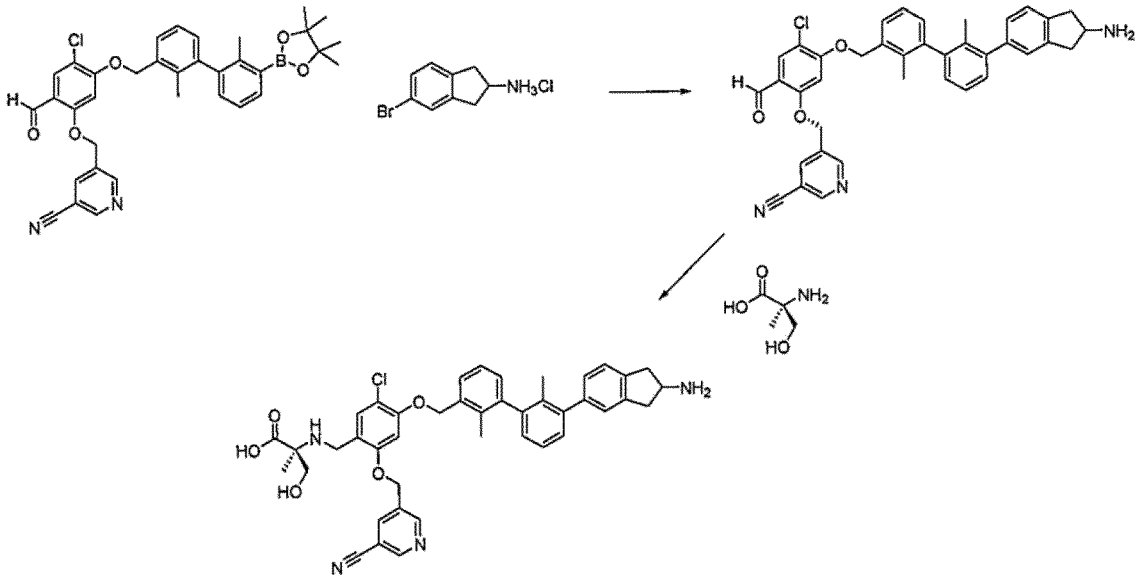
【1532】 在反應容器中組合5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(60 mg，0.099 mmol)、3-(4-溴苯基)吡咯啶鹽酸鹽(32 mg，0.12 mmol)、碳酸鉀(41 mg，0.30 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(11 mg，0.010 mmol)。注射二噁烷(2.0 mL)及水(0.40 mL)，且用氬氣(經由填充有氬氣之氣囊)對所得懸浮液進行鼓泡持續10分鐘。將反應混合物在90℃下攪拌5小時。藉由tlc/LCMS分析指示消耗酮酸酯起始物質且形成所要產物。使反應混合物冷卻至室溫，且藉由添加飽和NH_4Cl水溶液及EtOAc來淬滅。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮。所要產物5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-4''-(吡咯啶-3-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(62 mg，[M+1] = 628.97)不經進一步純化即繼續使用。

【1533】 使用通用還原性胺化程序G來處理5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-4''-(吡咯啶-3-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲

基)菸鹼腈(25 mg，0.040 mmol)之溶液。藉由製備型RP-HPLC (10-90%乙腈/水，0.1%三氟乙酸)來純化，以差向異構體之混合物的形式得到呈雙三氟乙酸鹽形式之(S)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-4''-((R)-吡咯啶-3-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸及(S)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-4''-((S)-吡咯啶-3-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{43}H_{43}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ 計算值: 731.30; 實驗值: 731.71。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 - 8.38 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 3H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.99 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.67 - 3.51 (m, 2H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 3.25 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.57 - 2.41 (m, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.51 (s, 3H)。

【1534】

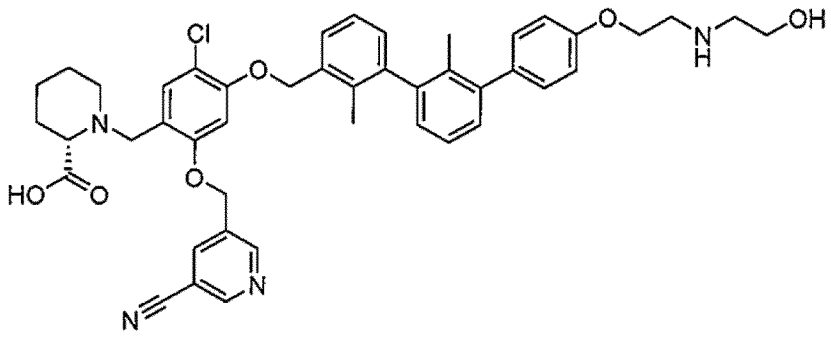
實例343：(S)-2-((4-((3'-((R)-2-胺基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸及(S)-2-((4-((3'-((S)-2-胺基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸



【1535】除了使用5-溴-2,3-二氫-1H-茚-2-胺鹽酸鹽代替3-(4-溴苯基)吡咯啶鹽酸鹽且在還原性胺化(經由程序G)之前藉由SiO_2層析(0-10% MeOH/CH_2Cl_2)對中間物進行純化之外，藉由與用於製備實例342之途徑相同的順序來製備呈雙三氟乙酸鹽之差向異構混合物形式的(S)-2-((4-((3'-((R)-2-胺基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸及(S)-2-((4-((3'-((S)-2-胺基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{42}H_{41}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$計算值: 717.28; 實驗值: 717.78。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.06 - 8.96 (m, 2H), 8.87 (s, 2H), 8.48 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 4H), 7.16 (dt, J = 9.9, 7.3 Hz, 4H), 7.07 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.38 - 5.26 (m, 4H), 4.23 - 3.98 (m, 3H), 3.79 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)。

【1536】

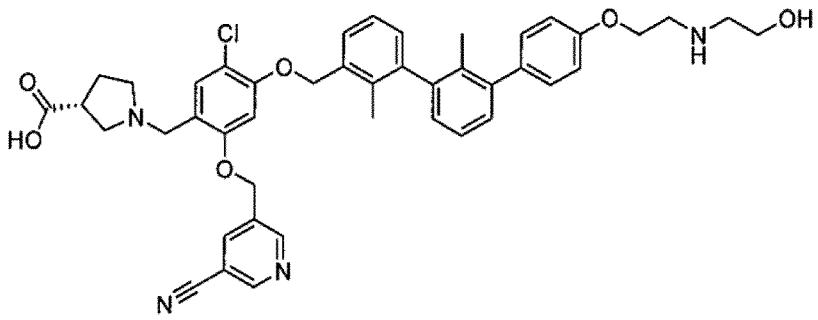
實例344：(S)-1-(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4''-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)哌啶-2-甲酸



【1537】根據通用還原性胺化程序H在存在一個修改(使用DMF作為唯一溶劑)的情況下製備標題化合物。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{45}H_{47}ClN_4O_6$ $[M+H]^+$計算值: 775.33; 實驗值: 775.90。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (q, J = 1.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 4H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 4.35 (dd, J = 6.8, 3.3 Hz, 3H), 3.98 - 3.76 (m, 3H), 3.53 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 3.08 - 2.88 (m, 1H), 2.35 - 2.17 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.90 - 1.49 (m, 9H)。

【1538】

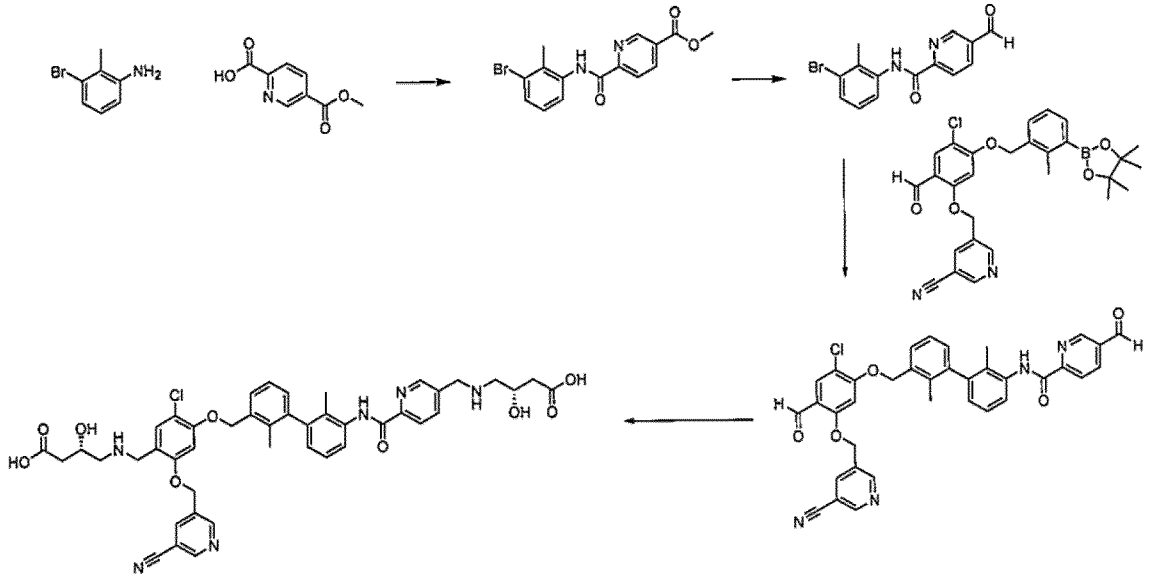
實例345：(R)-1-(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4''-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)吡咯啶-3-甲酸



【1539】根據通用還原性胺化程序G來製備標題化合物。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{44}H_{45}ClN_4O_6$ $[M+H]^+$計算值: 761.31; 實驗值: 761.68。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 4H), 7.17 (ddd, J = 15.3, 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.12 - 7.00 (m, 4H), 5.39 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.38 - 4.30 (m, 2H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 3.80-3.20 (m, 9H), 2.55-2.25 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.87 (s, 3H)。

【1540】

實例346：(S)-4-(((6-((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)胺甲醯基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1541】步驟1：向5-(甲氧基羰基)吡啶-2-甲酸(500 mg，2.76 mmol)、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲銨(HATU試劑，1.36 g，3.59 mmol)於DMF (6.0 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(1.44 mL，8.28 mmol)。在10分鐘之後，向反應混合物中添加2-胺基-6-溴甲苯(0.410 mL，3.31 mmol)。將反應混合物在室溫下維持隔夜，且隨後藉由添加飽和NH_4Cl水溶液及EtOAc來淬滅。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。合併有機層，用10% LiCl水溶液洗滌，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮。藉由SiO_2層析(用0-100% EtOAc/己烷溶離)來純化粗混合物，得到6-((3-溴-2-甲基苯基)胺甲醯基)菸鹼酸甲酯([M+1] = 319.19、351.20)。

【1542】步驟2：向6-((3-溴-2-甲基苯基)胺甲醯基)菸鹼酸甲酯(450 mg，1.29 mmol)於THF (13 mL)中之溶液中添加2 M硼氫化鋰(1.61 mL)，隨後添加甲醇(0.130 mL，3.22 mmol，註釋：在添加期間氣體逸出，因此需要對反應容器恰當通風)。藉由tlc分析指示消耗起始物質。藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液及EtOAc來使反應混合物淬滅，且攪拌混合物10分鐘。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮。將所得醇中間物溶解於二氯甲烷(26 mL)中，在冰-水浴中冷卻，隨後向反應混合物中添加戴斯-馬丁高碘烷(820 mg，1.93 mmol)。將反應混合物在浴液中攪拌3小時(使混合物緩慢升溫至室溫)。藉由tlc/LCMS分析指示消耗醇中間物且形成所要產物。藉由添加10%硫代硫酸鈉水溶液及EtOAc來使反應混合物淬滅，且攪拌混合物10分鐘。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮。藉由SiO_2

層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化粗混合物，得到N-(3-溴-2-甲基苯基)-5-甲醯基吡啶甲醯胺([M+1] = 319.28、321.24)。

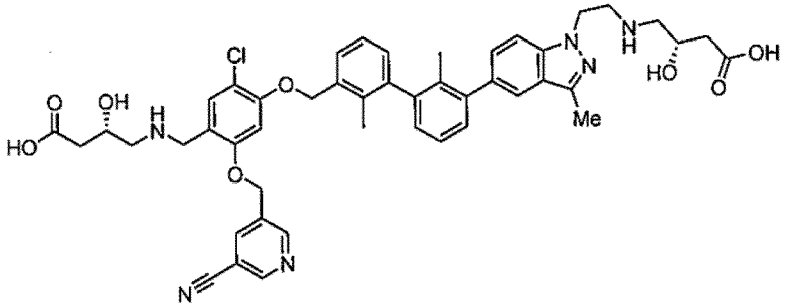
【1543】步驟3：在反應容器中組合N-(3-溴-2-甲基苯基)-5-甲醯基吡啶甲醯胺(48 mg，0.15 mmol)、5-[[4-氯-2-甲醯基-5-[[2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基]甲氧基]苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(60 mg，0.12 mmol)、碳酸鉀(56 mg，0.41 mmol)及XPhos鈀環預催化劑(18 mg，24 μmol)。注射二噁烷(1.0 mL)及水(0.20 mL)，且用氬氣(經由填充有氬氣之氣囊)對所得懸浮液進行鼓泡持續10分鐘。將反應混合物在95℃下攪拌10小時。藉由tlc/LCMS分析指示消耗硼酸酯起始物質且形成所要產物。使反應混合物冷卻至室溫，且藉由添加飽和NH_4Cl水溶液及EtOAc來淬滅。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮。藉由SiO_2層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化粗混合物，得到N-(3'-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-5-甲醯基吡啶甲醯胺([M+1] = 631.41)。

【1544】步驟4：藉由對N-(3'-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-5-甲醯基吡啶甲醯胺(39 mg，0.062 mmol)及(S)-4-胺基-3-羥基丁酸進行還原性胺化(通用程序G)來製備呈雙三氟乙酸鹽形式之(S)-4-(((6-((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)胺甲醯基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸(30 mg，46%)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{44}H_{45}ClN_6O_9$ $[M+H]^+$計算值: 837.30; 實驗值: 837.49。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 1H NMR (400 MHz, 甲醇-

d4) δ 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.33 (dtd, J = 9.4, 6.3, 3.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.20 (dd, J = 12.8, 3.1 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 12.6, 9.9 Hz, 1H), 3.05 - 2.92 (m, 1H), 2.57 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (dd, J = 6.3, 0.9 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

【1545】

實例347：(S)-4-((4-((3'-(1-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙基)-3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸

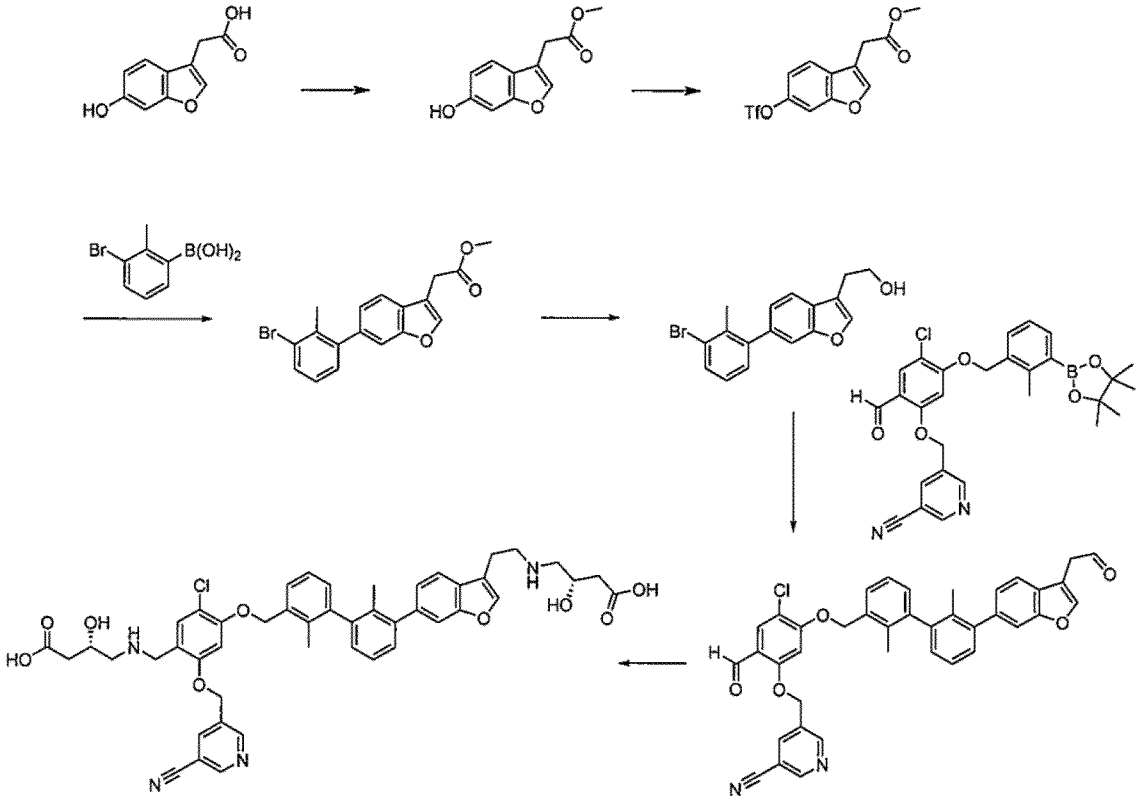


【1546】藉由與用於製備實例209之途徑相同的順序自5-溴-3-甲基-1H-吲唑代替5-溴-1H-吲唑開始來製備呈雙三氟乙酸鹽形式之(S)-4-((4-((3'-(1-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙基)-3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{47}H_{50}ClN_6O_8$ $[M+H]^+$計

算值: 861.34; 實驗值: 861.37。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.21 (m, 3H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.78 - 4.59 (m, 2H), 4.31 (dtd, J = 9.6, 6.5, 3.2 Hz, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 3H), 3.64 (tq, J = 12.9, 6.6, 5.8 Hz, 2H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 3.25 - 3.07 (m, 2H), 2.97 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.56 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (dd, J = 6.3, 1.1 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。

【1547】

實例348：(S)-4-((4-((3'-(3-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙基)苯并呋喃-6-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1548】 步驟1：向2-(6-羥基-1-苯并呋喃-3-基)乙酸(2.00 g，10.4 mmol)於甲醇(11.0 mL)中之溶液中添加濃硫酸(1.2 mL)。將反應混合物在60℃下攪拌隔夜。藉由tlc/LCMS分析指示消耗起始物質且形成胺產物([M+1] = 207.09)。使反應混合物冷卻至室溫，隨後藉由添加1N NaOH(達到pH約6-7)來小心地淬滅，且用EtOAc萃取(3次)。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮，得到2-(6-羥基苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(2.15 g，定量)，其立即在後一步驟中進行處理。

【1549】 步驟2：向在冰-水浴中冷卻的2-(6-羥基苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(2.15 g，10.4 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(4.53 mL，26.0 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液中以沿反應容器側面流下之穩定流的形式緩慢添加三氟甲磺酸酐(2.01 mL，12.0 mmol)。將反應混合物在浴液中維持1小時，且隨後藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液及EtOAc來淬滅。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮。藉由SiO_2層析(用0-50% EtOAc/己烷溶離)來純化粗混合物，得到所要產物2-(6-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯([M+1] = 339.50)。

【1550】 步驟3：在反應容器中組合2-(6-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(500 mg，1.48 mmol)、2 (3-溴-2-甲基苯基)硼酸(3.18 g，1.48 mmol)、碳酸鉀(613 mg，4.44 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(128 mg，0.111 mmol)。添加二噁烷(10.0 mL)及水(2.00 mL)，且用氬氣(經由填充有氬氣之氣囊)對所得懸浮液進行鼓泡持續10分鐘。將反應混合物在90℃下攪拌5小時。藉由tlc/LCMS分析指示消耗起始物質。使反應混合物冷卻至室溫，且藉由添加飽和NH_4Cl水溶液及EtOAc來淬滅。分離各

層，且用EtOAc進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮。藉由SiO_2層析(用0-100% EtOAc/己烷溶離)來純化粗混合物，得到2-(6-(3-溴-2-甲基苯基)苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

【1551】 步驟4：向2-(6-(3-溴-2-甲基苯基)苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(350 mg，0.974 mmol)於THF (10.0 mL)及二氯甲烷(10.0 mL)中之溶液中添加2 M硼氫化鋰(1.46 mL)，隨後添加甲醇(0.118 mL，2.92 mmol，註釋：在添加期間氣體逸出，因此需要對反應容器恰當通風)。藉由tlc分析指示消耗起始物質。藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液及EtOAc來使反應混合物淬滅，且攪拌混合物10分鐘。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮，得到所要產物2-(6-(3-溴-2-甲基苯基)苯并呋喃-3-基)乙醇，其立即在後一步驟中進行處理。

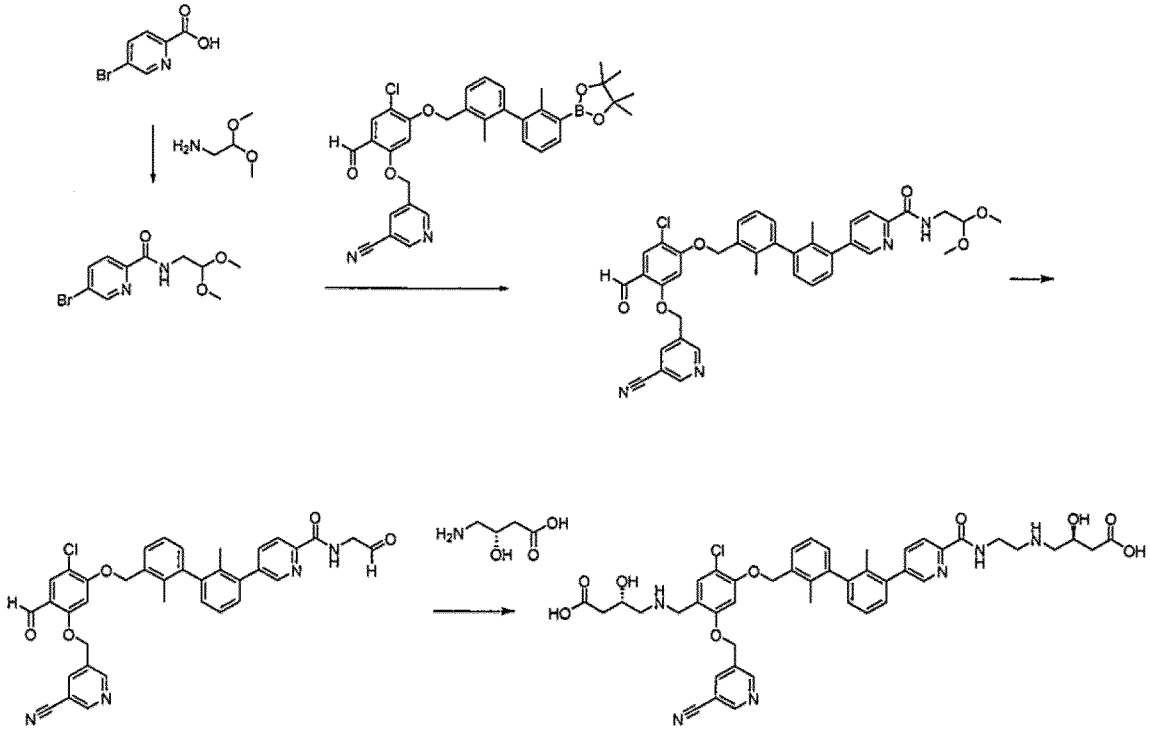
【1552】 步驟5：在反應容器中組合2-(6-(3-溴-2-甲基苯基)苯并呋喃-3-基)乙醇(58 mg，0.17 mmol)、5-[[4-氯-2-甲醯基-5-[[2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基]甲氧基]苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(60 mg，0.12 mmol)、碳酸鉀(56 mg，0.41 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(21 mg，0.017 mmol)。添加二噁烷(0.80 mL)及水(0.20 mL)，且用氬氣(經由填充有氬氣之氣囊)對所得懸浮液進行鼓泡持續10分鐘。將反應混合物在90℃下攪拌5小時。藉由tlc/LCMS分析指示消耗起始物質。使反應混合物冷卻至室溫，且藉由添加飽和NH_4Cl水溶液及EtOAc來淬滅。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮。將粗混合物(110 mg粗物質，[M+1]

= 643.35)溶解於二氯甲烷(2.0 mL)中，且在冰-水浴中冷卻。向反應混合物中添加戴斯-馬丁高碘烷(59 mg，0.14 mmol)，且攪拌混合物隔夜，同時升溫至室溫。藉由tlc/LCMS分析指示消耗起始物質。藉由添加10%硫代硫酸鈉水溶液及EtOAc來使反應混合物淬滅，且攪拌混合物10分鐘。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮。藉由SiO_2層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化粗混合物，得到5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-(3-(2-側氧基乙基)苯并呋喃-6-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈([M+1] = 641.39)。

【1553】 步驟6：藉由對5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-(3-(2-側氧基乙基)苯并呋喃-6-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈及(S)-4-胺基-3-羥基丁酸進行還原性胺化(通用程序G)來製備呈雙三氟乙酸鹽形式之(S)-4-((4-((3'-(3-(2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙基)苯并呋喃-6-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{47}H_{47}ClN_4O_9$ $[M+H]^+$計算值: 847.31; 實驗值: 847.37。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.42 - 8.31 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.36 - 7.23 (m, 4H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.41 - 4.22 (m, 1H), 4.22 (d, J = 12.9 Hz, 3H), 3.51 - 3.38 (m, 3H), 3.24 - 3.05 (m, 6H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 2.57 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (dd, J = 6.3, 1.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。

【1554】

實例349：(S)-4-((4-((4''-((2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙基)胺甲醯基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1555】步驟1：向5-溴-吡啶-2-甲酸(1.00 g，4.95 mmol)、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎓(HATU試劑，2.35 g，6.19 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(1.73 mL，9.90 mmol)於DMF (10.0 mL)中之溶液中添加2,2-二甲氧基乙胺(0.810 mL，7.43 mmol)。將反應混合物在室溫下維持隔夜，且隨後藉由添加飽和NH_4Cl水溶液及EtOAc來淬滅。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。合併有機層，用10% LiCl水溶液洗滌，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮。藉由SiO_2層析(用0-100% EtOAc/己烷溶離)來純化粗混合物，得到5-溴-N-(2,2-二甲氧基乙基)吡啶甲醯胺。

【1556】步驟2：在反應容器中組合5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(100 mg，0.16 mmol)、4-溴-N-(2,2-二甲氧基乙基)苯甲醯胺(57 mg，0.20 mmol)、碳酸鉀(68 mg，0.49 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(9.5 mg，8.0 μmol)。注射二噁烷(2.0 mL)及水(0.40 mL)，且用氬氣(經由填充有氬氣之氣囊)對所得懸浮液進行鼓泡持續10分鐘。將反應混合物在90℃下攪拌3小時。藉由tlc/LCMS分析指示消耗硼酸酯起始物質且形成所要產物。使反應混合物冷卻至室溫，且藉由添加飽和NH_4Cl水溶液及EtOAc來淬滅。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮。藉由SiO_2層析(用0-100% EtOAc/己烷溶離)來純化粗混合物，得到5-(3'-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-(2,2-二甲氧基乙基)吡啶甲醯胺([M+1] = 691.22)。

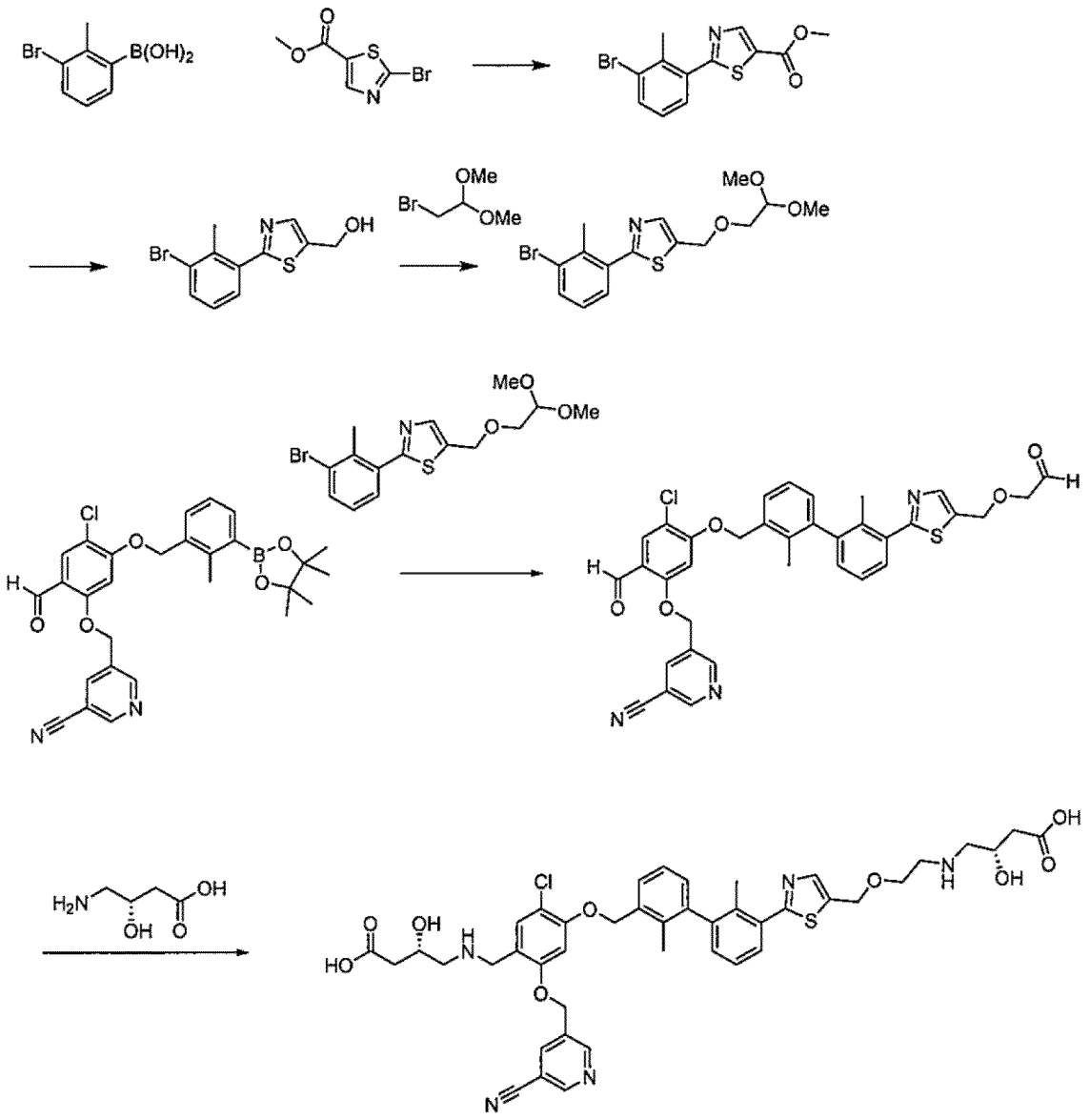
【1557】 步驟3：向5-(3'-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-(2,2-二甲氧基乙基)吡啶甲醯胺(60 mg，0.087 mmol)於THF (1.0 mL)中之溶液中添加4N HCl(0.50 mL)，隨後添加20滴濃HCl。將混合物在室溫下攪拌隔夜。藉由LCMS分析指示形成所要產物。將反應混合物傾入鹽水及EtOAc之混合物中。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮。5-(3'-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-(2-側氧基乙基)吡啶甲醯胺([M+1] = 645.42)立即在下一步驟中進行處理。

【1558】 步驟4：藉由對5-(3'-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-(2-側氧基乙基)吡

啶甲醯胺及(S)-4-胺基-3-羥基丁酸進行還原性胺化(通用程序G)來製備呈雙三氟乙酸鹽形式之((S)-4-((4-((4''-((2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙基)胺甲醯基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸(13 mg, 16%)。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{45}H_{48}ClN_6O_9$ $[M+H]^+$計算值: 851.32; 實驗值: 851.41。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.2 Hz, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.39 - 4.13 (m, 4H), 3.79 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.20 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 12.5, 9.7 Hz, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 1H), 2.56 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.53 - 2.48 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)。

【1559】

實例350：(S)-4-((4-((3'-(5-((2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙氧基)甲基)噻唑-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1560】步驟1：在反應容器中組合(3-溴-2-甲基苯基)硼酸(350 mg，1.63 mmol)、2-溴噻唑-5-甲酸甲酯(470 mg，2.12 mmol)、碳酸鉀(788 mg，5.70 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(113 mg，98.0 μmol)。添加二噁烷(12.0 mL)及水(3.00 mL)，且用氬氣(經由填充有氬氣之氣囊)對所得懸浮液進行鼓泡持續10分鐘。將反應混合物在95℃下攪拌7小時。使反應混合物冷卻至室溫，且藉由添加飽和NH_4Cl水溶液及EtOAc來淬滅。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮。藉由SiO_2層析(用0-100% EtOAc/己烷溶離)來純化粗混合物，得到2-(3-溴-2-甲基苯基)噻唑-5-甲酸甲酯。

【1561】 步驟2：向2-(3-溴-2-甲基苯基)噻唑-5-甲酸甲酯(250 mg，0.801 mmol)於THF (7.00 mL)中之溶液中添加2 M硼氫化鋰(1.20 mL)，隨後添加甲醇(0.097 mL，2.40 mmol，註釋：在添加期間氣體溢出，因此需要對反應容器恰當通風)。藉由tlc分析指示消耗起始物質。藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液及EtOAc來使反應混合物淬滅，且攪拌混合物10分鐘。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮，得到(2-(3-溴-2-甲基苯基)噻唑-5-基)甲醇([M+1] = 284.35、286.22)。

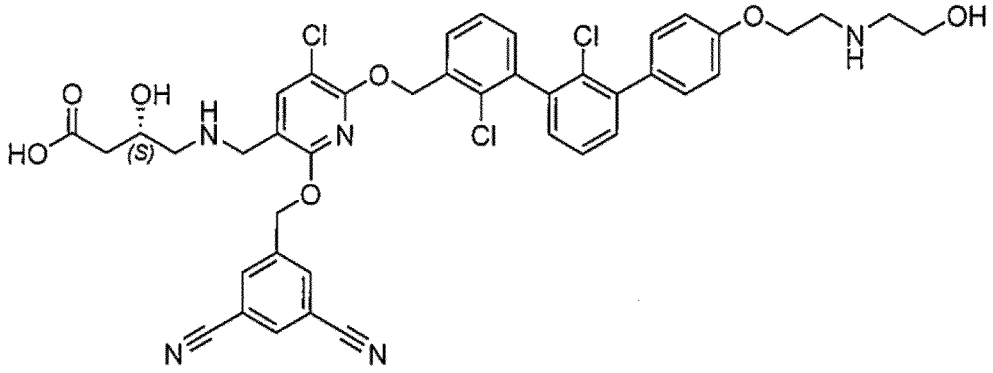
【1562】 步驟3：向在冰-水浴中冷卻的(2-(3-溴-2-甲基苯基)噻唑-5-基)甲醇(100 mg，0.35 mmol)於DMF (2.0 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60 wt%，16 mg，0.42 mmol)，隨後添加溴乙醛二甲基縮醛(0.21 mL，1.8 mmol)。使反應混合物在浴液中攪拌隔夜(同時緩慢升溫至室溫)。藉由添加飽和NH_4Cl水溶液及EtOAc來使反應混合物淬滅。分離各層，且用EtOAc進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(經Na_2SO_4)，過濾，隨後在真空中濃縮。藉由SiO_2層析(用0-100% EtOAc/己烷溶離)來純化粗混合物，得到2-(3-溴-2-甲基苯基)-5-((2,2-二甲氧基乙氧基)甲基)噻唑([M+1] = 372.48、374.23)。

【1563】 步驟4：藉由與用於製備實例209之途徑相同的順序自2-(3-溴-2-甲基苯基)-5-((2,2-二甲氧基乙氧基)甲基)噻唑代替5-(3-溴-2-甲基苯基)-1-(2,2-二甲氧基乙基)-1H-吲唑開始來製備呈雙三氟乙酸鹽形式之(S)-4-((4-((3'-(5-((2-(((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)乙氧基)甲基)噻唑-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸。LCMS-ESI$^+$ (*m/z*): $C_{43}H_{46}ClN_5O_9S$ $[M+H]^+$計

算值: 844.28; 實驗值: 844.14。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.96 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.33 - 4.09 (m, 3H), 3.83 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.28 - 3.15 (m, 3H), 3.09 - 2.92 (m, 2H), 2.54 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.52 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 6H)。

【1564】

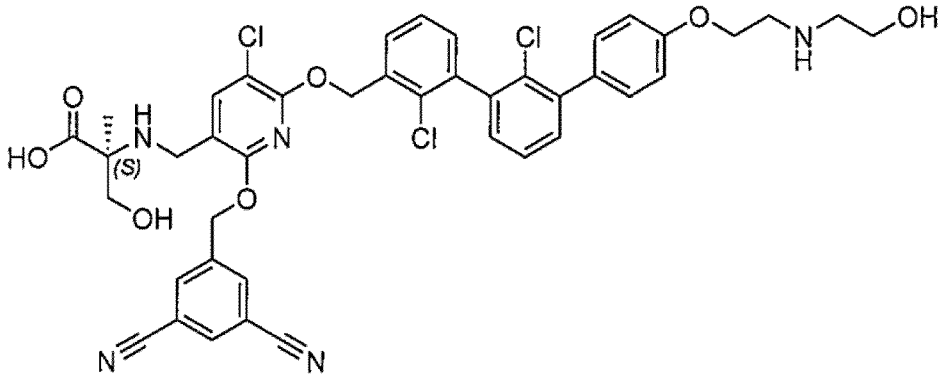
實例351：(S)-4-(((5-氯-6-((2,2'-二氯-4''-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-((3,5-二氰基苯甲基)氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1565】根據通用還原性胺化程序D來合成標題化合物。[M+1] = 833.01。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.15 - 8.07 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 5H), 7.27 (ddd, J = 23.0, 7.4, 1.9 Hz, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 5.63 - 5.49 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.88 (s, 5H), 4.40 - 4.33 (m, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 3H), 3.04 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 6.4 Hz, 2H)。

【1566】

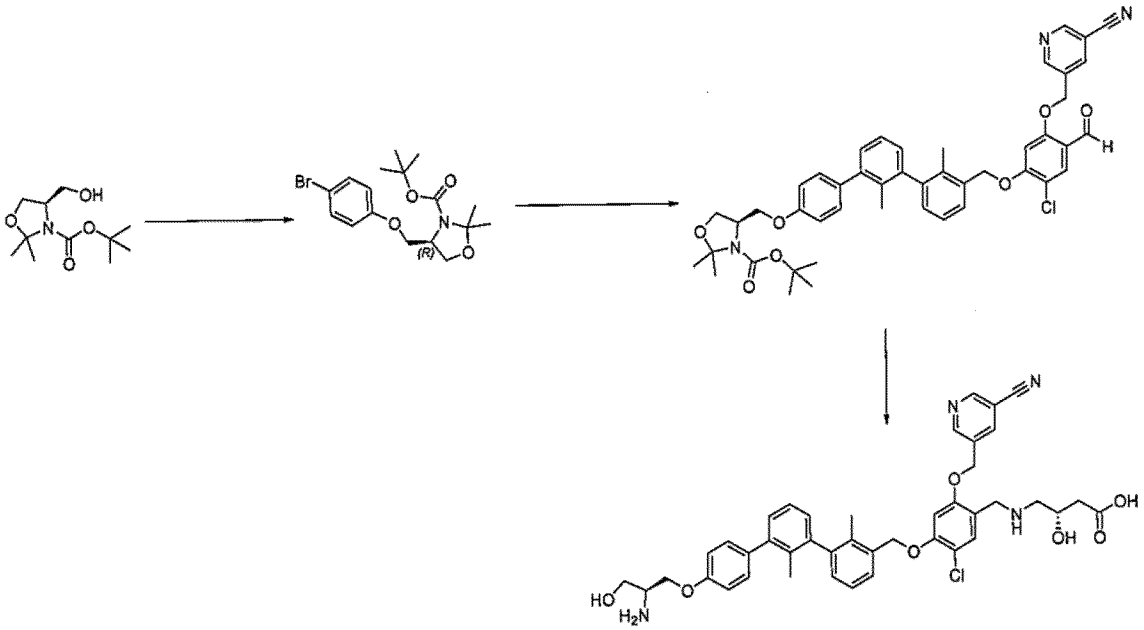
實例352：(S)-2-(((5-氯-6-((2,2'-二氯-4''-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-((3,5-二氰基苯甲基)氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸



【1567】根據通用還原性胺化程序D來合成標題化合物。[M+1] = 833.01。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.10 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 3H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.31 (m, 6H), 7.24 (ddd, J = 17.7, 7.3, 1.8 Hz, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 3H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.05 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 3H), 3.54 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.30 (d, J = 16.3 Hz, 2H)。

【1568】

實例353：(S)-4-((4-((4''-((S)-2-胺基-3-羥基丙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1569】 向(R)-4-(羥甲基)-2,2-二甲基-噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(0.66 g，2.86 mmol)及DMF之溶液中添加NaH (14 mg，2當量)。在5分鐘之後，添加99%1-溴-4-氟苯(0.31 mL，2.86 mmol)。隨後使混合物升溫至80℃。在16小時之後，使燒瓶冷卻，且向其中添加水，且用EtAOc萃取。用鹽水洗滌有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。使用己烷-EtOAc來進行急驟管柱層析，以分離出(R)-4-((4-溴苯氧基)甲基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯。[M+1] = 387.3。

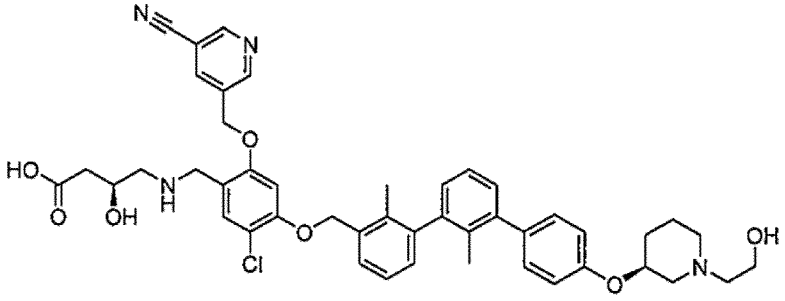
【1570】 類似於中間物23來製備(R)-4-(((3''-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯。[M+1] = 789.40。

【1571】 根據通用還原性胺化程序D來合成(S)-4-((4-((4''-((S)-2-胺基-3-羥基丙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸，其後處理混合物(EtOAc及水，萃取，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在減壓下濃縮)，之後用TFA及DCM處理。[M+1] = 751.01。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.94

(dd, J = 11.3, 2.0 Hz, 2H), 8.37 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 24.9 Hz, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 4H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 3H), 5.34 (d, J = 25.9 Hz, 4H), 4.88 - 4.79 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 10.4, 4.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.25 - 4.17 (m, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.20 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 6.2, 1.3 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。

【1572】

實例354：(S)-4-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4''-(((S)-1-(2-羥基乙基)哌啶-3-基)氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸

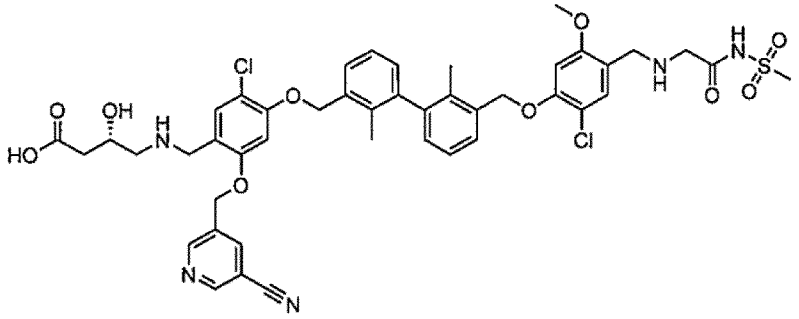


【1573】以類似於實例353之方式來製備(S)-4-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4''-(((S)-1-(2-羥基乙基)哌啶-3-基)氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸。[M+1] = 805.37。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.94 (dd, J = 11.5, 2.1 Hz, 3H), 8.37 (s, 1H), 7.55 - 7.39 (m, 4H), 7.38 - 6.91 (m, 17H), 5.34 (d, J = 24.9 Hz, 7H), 4.93 (s, 1H), 4.24 (s, 4H), 4.04 - 3.76 (m, 5H), 3.66 - 3.34 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 2H), 3.06 - 2.90 (m, 4H), 2.86 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 2.52 (dd, J = 6.3, 1.2 Hz, 4H), 2.14 (s, 5H), 1.89 (s, 6H)。

【1574】

實例355：(S)-4-((5-氯-4-((3'-((2-氯-5-甲氧基-4-(((2-(甲磺醯胺基)-2-側

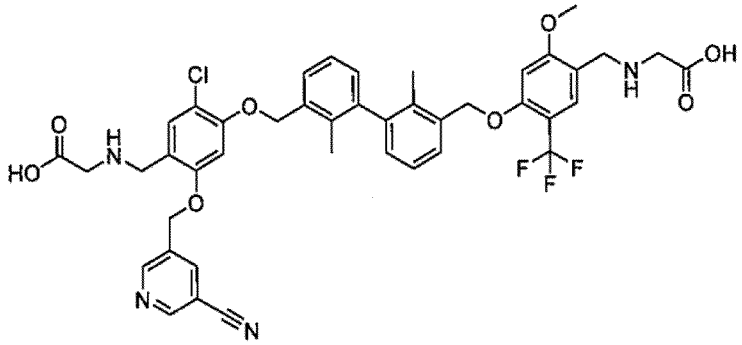
氧基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1575】根據還原性胺化程序D來製備標題化合物。[M+1] = 920.32。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.94 (dd, J = 14.9, 2.0 Hz, 2H), 8.38 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60 - 7.38 (m, 4H), 7.27 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 7.7, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.31 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 4.32 - 4.15 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.87 (s, H), 3.26 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.86 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 1.6 Hz, 6H)。

【1576】

實例356：(4-((3'-((4-(((羧甲基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯甲基)甘胺酸

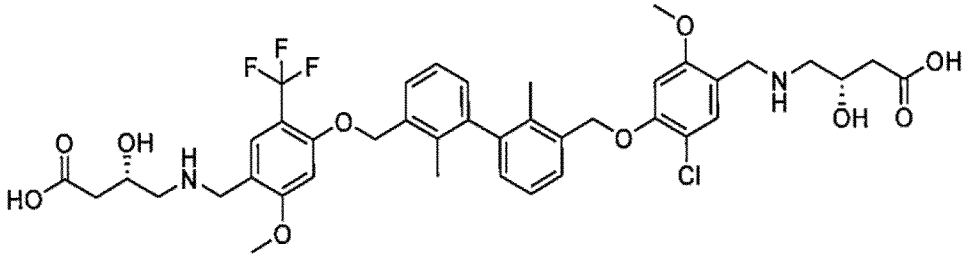


【1577】根據通用還原性胺化程序D來合成標題化合物。[M+1] = 833.27。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.95 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 2H),

8.40 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.28 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 7.13 (ddd, J = 7.7, 4.7, 1.3 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.41 - 5.30 (m, 5H), 4.27 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.87 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.07 (d, J = 9.6 Hz, 5H)。

【1578】

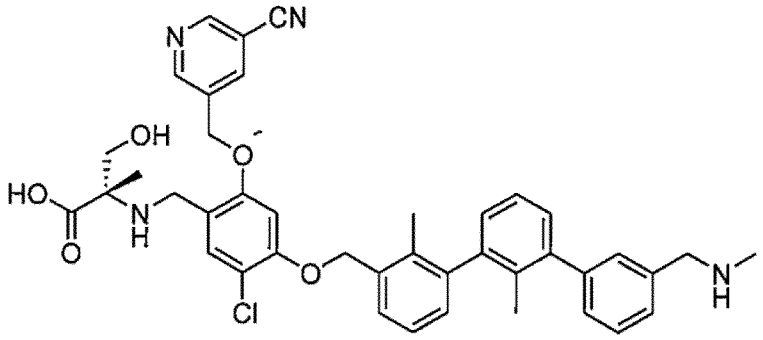
實例357：(S)-4-((4-((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-甲氧基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1579】根據通用還原性胺化程序D來合成標題化合物。[M+1] = 819.18。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.51 (dt, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29 (td, J = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 7.7, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 5.40 - 5.27 (m, 3H), 4.29 (tdd, J = 9.5, 6.4, 4.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.19 (ddd, J = 12.7, 8.3, 3.1 Hz, 2H), 2.98 (ddd, J = 12.8, 9.8, 8.7 Hz, 2H), 2.54 (dd, J = 6.3, 3.3 Hz, 3H), 2.20 - 2.03 (m, 3H)。

【1580】

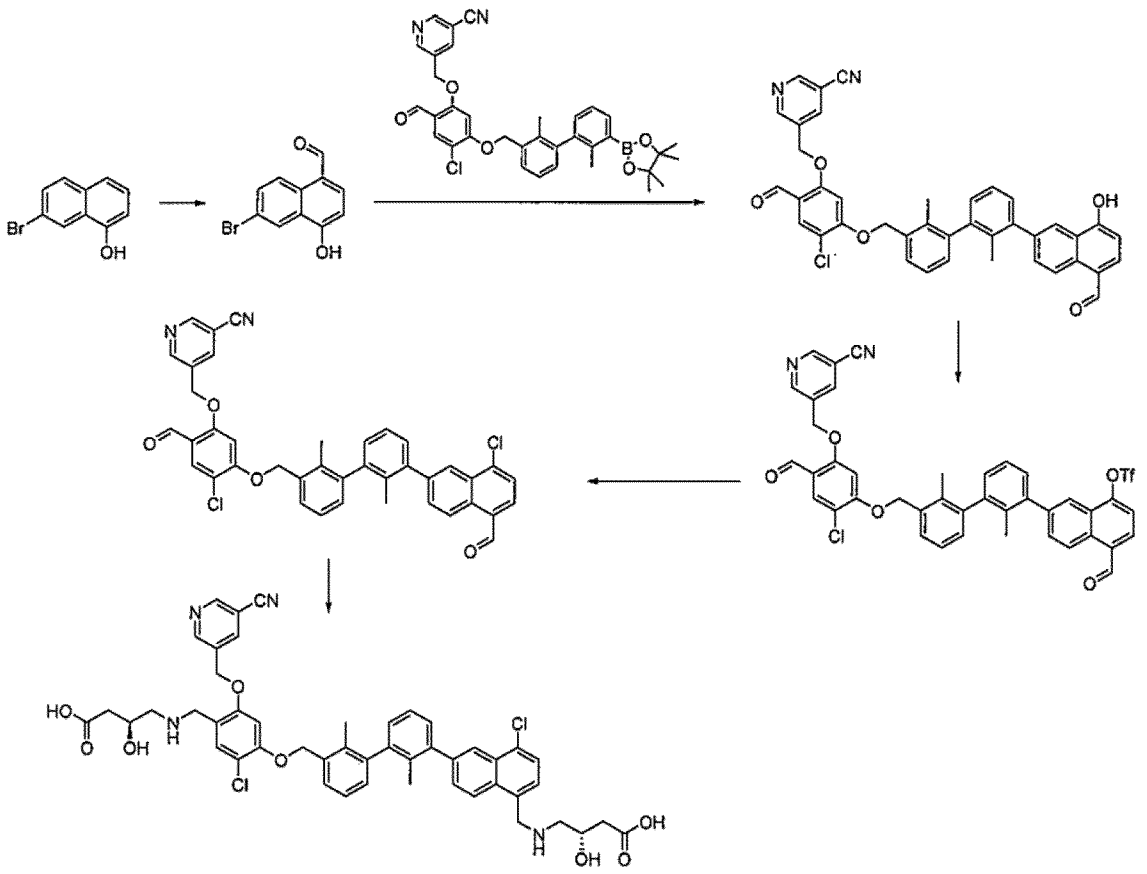
實例358：(S)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-3''-((甲胺基)甲基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸



【1581】根據通用還原性胺化程序D來合成標題化合物。[M+1] = 705.4。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.38 (m, 4H), 7.34 - 7.22 (m, 3H), 7.17 - 7.06 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.01 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。

【1582】

實例359：(S)-4-(((6-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-4-氯萘-1-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1583】向燒瓶中裝入$TiCl_4$（於DCM中1 M，15.8 mL，15.8 mmol)及DCM (12 mL)。添加二氯甲基甲基醚(1.27 mL，14.4 mmol)，且使混合物冷卻至0℃。隨後逐滴添加7-溴萘-1-醇(1.6 g，7.2 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液。使混合物升溫至室溫，且攪拌3小時，此時TLC展示起始物質完全消耗。用DCM (100 mL)稀釋混合物，且小心地添加2N HCl (100 mL)。過濾雙相混合物以移除鈦鹽，且分離雙相混合物。用DCM (3 × 100 mL)萃取水層，且乾燥($MgSO_4$)經合併之有機物，且濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，0-100% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到6-溴-4-羥基-1-萘甲醛。

【1584】向燒瓶中裝入5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(70 mg，0.115 mmol)、6-溴-4-羥基-1-萘甲醛(35 mg，0.138

mmol)、Na_2CO_3 (61 mg，0.58 mmol)、Pd XPhos G2 (4 mg，0.06 mmol)、二噁烷(2 mL)及水(0.2 mL)。使燒瓶經過3次真空/氬氣循環，隨後加熱至90℃持續2小時。使混合物冷卻至室溫，經矽藻土過濾，濃縮，且藉由管柱層析(SiO_2，0-100% EtOAc/己烷)來純化，得到5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-(5-甲醯基-8-羥基萘-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【1585】向5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-(5-甲醯基-8-羥基萘-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(60 mg，0.092 mmol)及吡啶(0.02 mL，0.3 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加三氟甲磺酸酐(0.02 mL，0.1 mmol)。攪拌混合物30分鐘，隨後將其傾倒至水(10 mL)上。用EtOAc (4 × 10 mL)萃取水層，且乾燥($MgSO_4$)經合併之有機物，濃縮，且藉由管柱層析(SiO_2，0-90% EtOAc/己烷)來純化，得到三氟甲磺酸7-(3'-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-4-甲醯基萘-1-酯。

【1586】向小瓶中裝入$Pd_2(dba)_3$ (1 mg，0.001 mmol)、tBuBrettPhos (2 mg，0.005 mmol)及二噁烷(1 mL)。使混合物經過3次真空/氬氣循環，隨後加熱至120℃持續5分鐘。隨後使溶液冷卻至室溫。

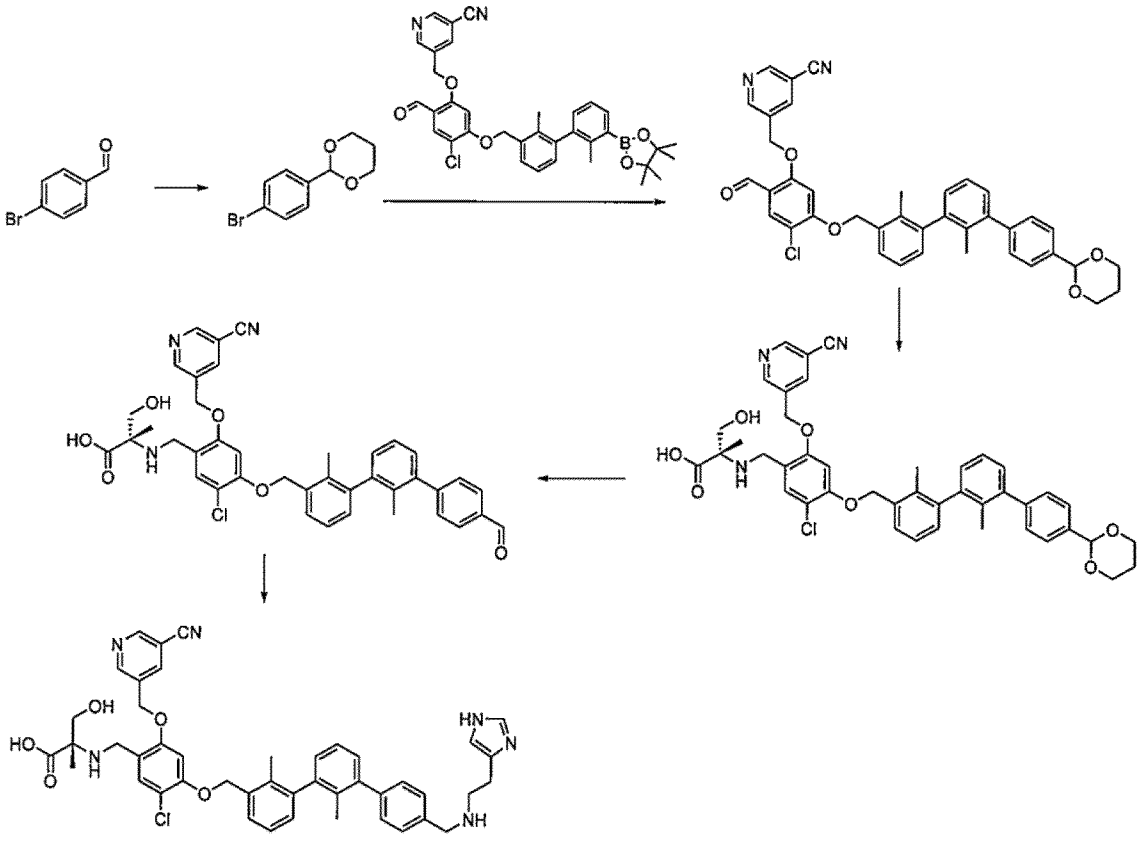
【1587】向另一單獨燒瓶中裝入KCl (6 mg，0.07 mmol)、KF (1 mg，0.02 mmol)、三氟甲磺酸7-(3'-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-4-甲醯基萘-1-酯(30 mg，0.038 mmol)及二噁烷(2 mL)。使混合物經過3次真空/氬氣循環，且隨後添加催化劑溶液。將所得溶液在100℃下攪拌16小時，隨後濃縮，且藉由管柱層析(SiO_2，0-75% EtOAc/己烷)來純化，得到5-((4-氯-5-((3'-

(8-氯-5-甲醯基萘-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【1588】根據通用還原性胺化程序D來合成(S)-4-(((6-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-4-氯萘-1-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸。[M+1] = 877.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 - 8.25 (m, 2H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.41 (dtd, J = 9.4, 6.2, 3.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 3H), 3.39 (dd, J = 12.8, 3.1 Hz, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 2.97 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。

【1589】

實例360：(S)-2-((4-((4''-(((2-(1H-咪唑-4-基)乙基)胺基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸



【1590】 向裝配有迪恩-斯達克設備(Dean-Stark apparatus)之燒瓶中裝入4-溴苯甲醛(2.73 g，14.8 mmol)、甲苯磺酸(381 mg，2 mmol)、1,3-丙二醇(21.4 mL)及甲苯(25 mL)。將混合物加熱至回流持續3小時，隨後使其冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，且用飽和$NaHCO_3$溶液洗滌。乾燥(Na_2SO_4)有機層，且濃縮，且藉由管柱層析(SiO_2，0-50% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到2-(4-溴苯基)-1,3-二噁烷。

【1591】 向燒瓶中裝入5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(1.00 g，1.64 mmol)、2-(4-溴苯基)-1,3-二噁烷(1.20 g，4.93 mmol)、Na_2CO_3 (696 mg，7 mmol)、Pd XPhos G2 (62 mg，0.82 mmol)、二噁烷(10 mL)及水(1 mL)。使燒瓶經過3次真空/氬氣循環，隨後加熱至90℃持續5小時。使混合物冷卻至室溫，經矽藻土過濾，濃縮，且藉由管柱層析(SiO_2，0-100% EtOAc/己烷)來純化，得到5-((5-((4''-

(1,3-二噁烷-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-4-氯-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

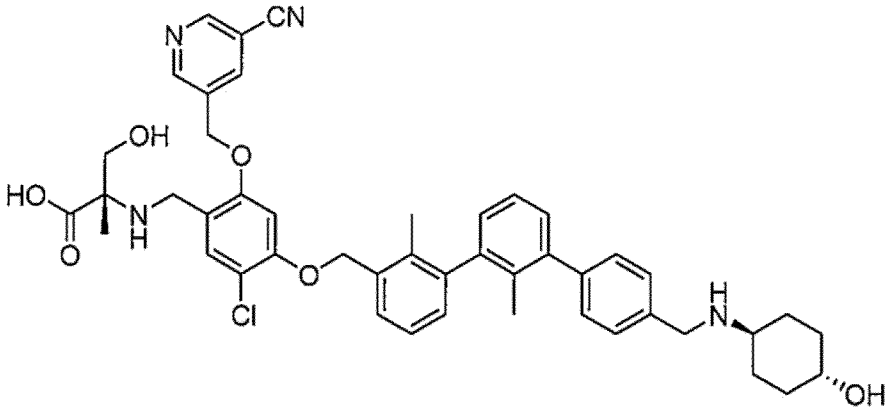
【1592】 根據通用還原性胺化程序D來合成(S)-2-((4-((4''-(1,3-二噁烷-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸。

【1593】 向 (S)-2-((4-((4''-(1,3- 二 噁 烷 -2- 基)-2,2'- 二 甲 基 -[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸(800 mg，1.07 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加1N HCl (5 mL，5 mmol)。劇烈攪拌雙相混合物1小時，隨後在真空中濃縮，得到(S)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4''-甲醯基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸，其不經進一步純化即繼續使用。

【1594】 根據通用還原性胺化程序D來合成(S)-2-((4-((4''-(((2-(1H-咪唑-4-基)乙基)胺基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸。[M+1] = 785.4。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 3H), 7.50 - 7.42 (m, 4H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.01 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。

【1595】

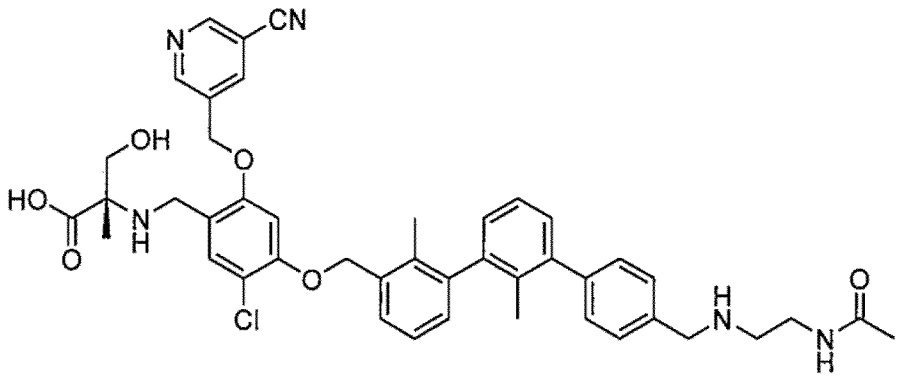
實例361：(S)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4''-((((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸



【1596】根據通用還原性胺化程序D來合成標題化合物。[M+1] = 789.5。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 3H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.28 (d, J = 3.5 Hz, 4H), 4.01 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.57 (td, J = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 3.16 (dtd, J = 10.2, 7.0, 6.3, 3.0 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.59 - 1.45 (m, 5H), 1.42 - 1.33 (m, 2H)。

【1597】

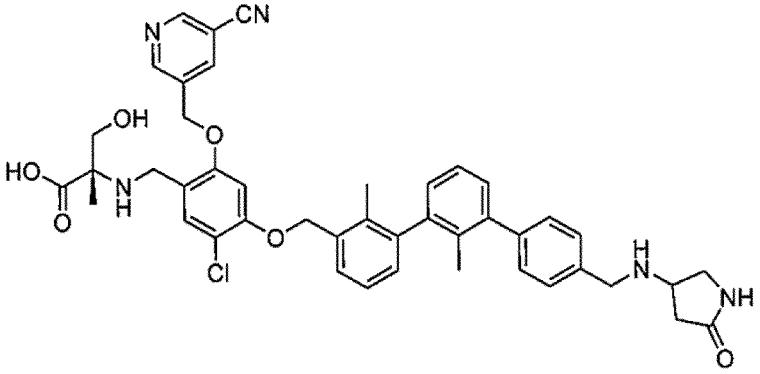
實例362：(S)-2-((4-((4''-(((2-乙醯胺基乙基)胺基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸



【1598】根據通用還原性胺化程序D來合成標題化合物。[M+1] = 776.5。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 3H), 7.51 - 7.37 (m, 3H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.04 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.39 - 4.20 (m, 4H), 4.01 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。

【1599】

實例363：(2S)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-4''-(((5-側氧基吡咯啶-3-基)胺基)甲基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸

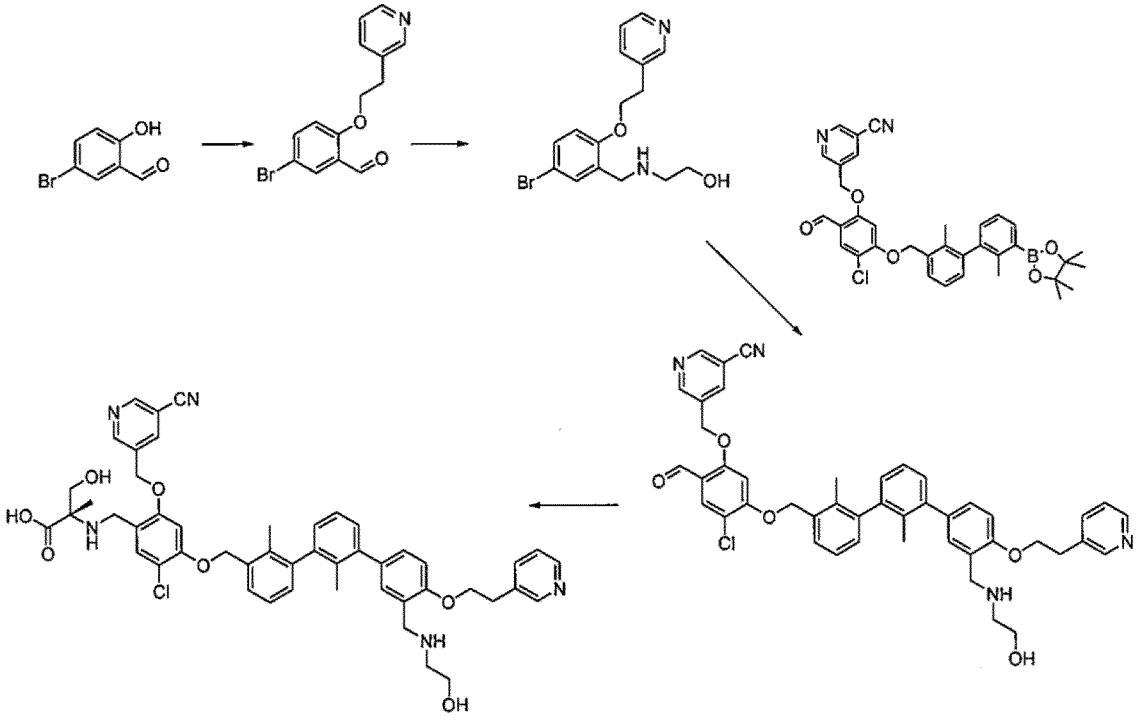


【1600】根據通用還原性胺化程序D來合成標題化合物。[M+1] = 774.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55

(s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.33 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.22 (tt, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.57 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 17.7, 8.8 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 17.7, 5.0 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。

【1601】

實例364：(S)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3''-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-2,2'-二甲基-4''-(2-(吡啶-3-基)乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸



【1602】向5-溴水楊醛(500 mg，2.49 mmol)於DMF (8 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (973 mg，3.00 mmol)及4-(2-溴乙基)吡啶(431 mg，2.32 mmol)。將混合物加熱至80℃持續12小時，隨後冷卻至室溫，用Et_2O (50 mL)稀釋，且用水(3 × 10 mL)洗滌。乾燥($MgSO_4$)有機層，且濃

縮，且藉由管柱層析(SiO_2，0-100% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到5-溴-2-(2-(吡啶-3-基)乙氧基)苯甲醛。

【1603】 根據通用還原性胺化程序D來合成2-((5-溴-2-(2-(吡啶-3-基)乙氧基)苯甲基)胺基)乙-1-醇。

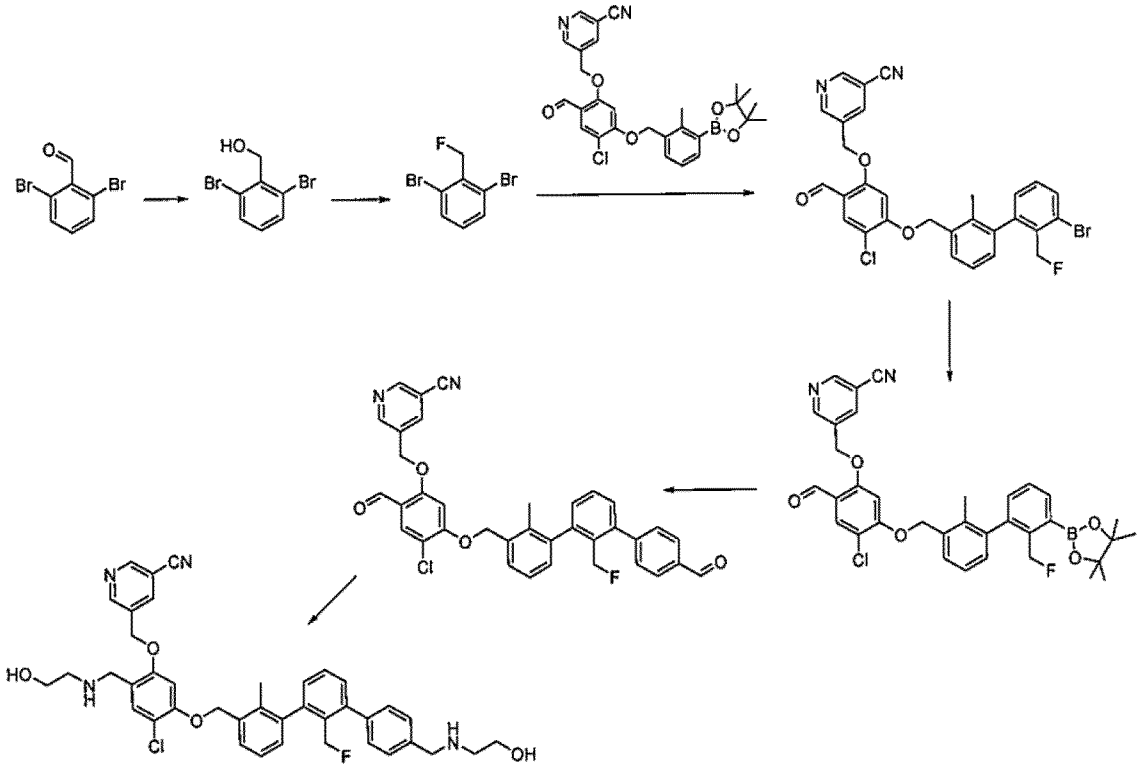
【1604】 向燒瓶中裝入5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(100 mg，0.164 mmol)、2-((5-溴-2-(2-(吡啶-3-基)乙氧基)苯甲基)胺基)乙-1-醇(231 mg，0.657 mmol)、Na_2CO_3 (139 mg，1.35 mmol)、Pd XPhos G2 (6 mg，0.08 mmol)、二噁烷(2 mL)及水(0.2 mL)。使燒瓶經過3次真空/氬氣循環，隨後加熱至90℃持續12小時。使混合物冷卻至室溫，經矽藻土過濾，濃縮，且藉由製備型HPLC來純化，得到5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3''-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-2,2'-二甲基-4''-(2-(吡啶-3-基)乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【1605】 根據通用還原性胺化程序D來合成(S)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3''-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-2,2'-二甲基-4''-(2-(吡啶-3-基)乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸。[M+1] = 856.4。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 3H), 7.32 - 7.18 (m, 4H), 7.15 - 7.05 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.51 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.01 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 3H), 3.48 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.88

(s, 3H), 1.53 (s, 3H)。

【1606】

實例365：5-((4-氯-5-((2'-(氟甲基)-4''-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-2-甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈



【1607】 向2,6-二溴苯甲醛(1.00 g，3.80 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (215 mg，5.69 mmol)。攪拌混合物12小時，隨後將其傾倒至飽和NH_4Cl溶液上。用EtOAc萃取水層，且乾燥($MgSO_4$)經合併之有機物，且濃縮，得到呈白色固體狀之(2,6-二溴苯基)甲醇(1.00 g，99%)，其不經進一步純化即繼續使用。

【1608】 向鐵氟龍反應管中裝入(2,6-二溴苯基)甲醇(1.00 g，3.76 mmol)及DCM (10 mL)。使溶液冷卻至0℃，且添加DAST (0.55 mL，4.1 mmol)。攪拌混合物10分鐘，隨後添加$NaHCO_3$ (飽和溶液，10 mL)。用DCM萃取水層，且乾燥($MgSO_4$)經合併之有機物，且濃縮。藉由管柱層

析(SiO_2，0-30% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到1,3-二溴-2-(氟甲基)苯。

【1609】向燒瓶中裝入55-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(300 mg，0.578 mmol)、1,3-二溴-2-(氟甲基)苯(465 mg，1.74 mmol)、Na_2CO_3 (245 mg，2.89 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (21 mg，0.028 mmol)、二噁烷(4 mL)及水(0.4 mL)使燒瓶經過3次真空/氬氣循環，隨後加熱至90℃持續12小時。使混合物冷卻至室溫，經矽藻土過濾，濃縮，且藉由管柱層析(SiO_2，0-70% EtOAc/己烷)來純化，得到5-((5-((3'-溴-2'-(氟甲基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-4-氯-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【1610】向燒瓶中裝入5-((5-((3'-溴-2'-(氟甲基)-2-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-4-氯-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(270 mg，0.466 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(142 mg，0.559 mmol)、乙酸鉀(123 mg，1.21 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (17 mg，0.023 mmol)及二噁烷(2 mL)。使混合物經過三個次真空/氬氣循環，隨後在90℃下攪拌3小時。使混合物冷卻至室溫，經矽藻土過濾，濃縮，且藉由管柱層析(SiO_2，0-90% EtOAc/己烷)來純化，得到5-((4-氯-5-((2'-(氟甲基)-2-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

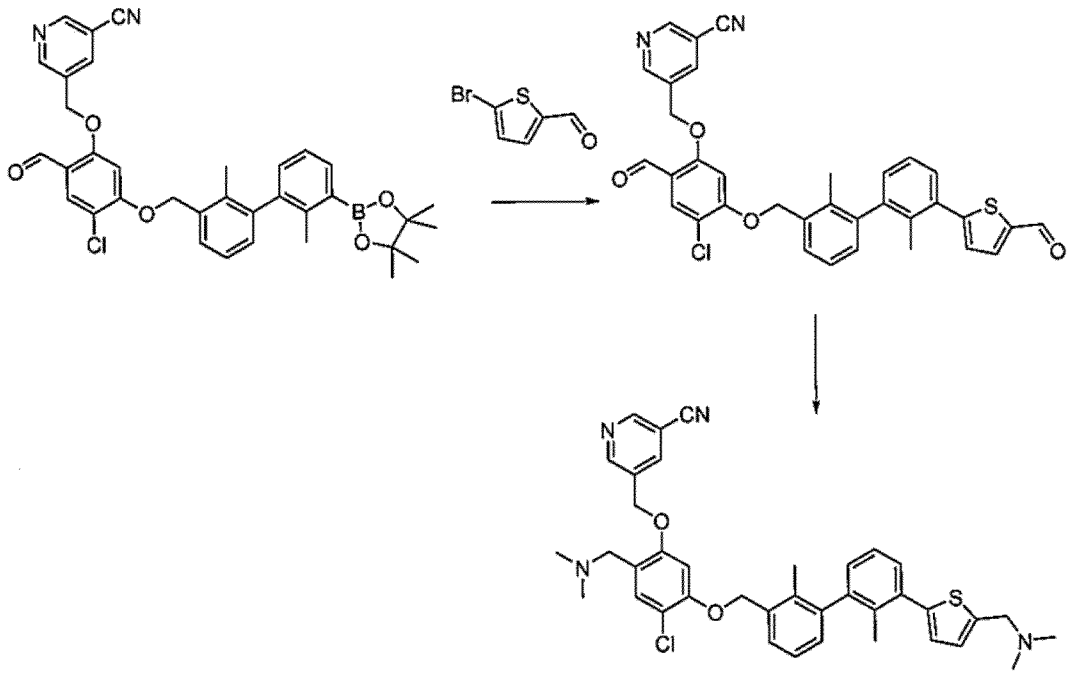
【1611】向燒瓶中裝入5-((4-氯-5-((2'-(氟甲基)-2-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(232 mg，0.370 mmol)、4-溴苯甲醛(205 mg，1.11 mmol)、Na_2CO_3 (157 mg，1.48 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (14 mg，0.019 mmol)、二

噁烷(4 mL)及水(0.4 mL)。使燒瓶經過3次真空/氬氣循環，隨後加熱至90℃持續12小時。使混合物冷卻至室溫，經矽藻土過濾，濃縮，且藉由管柱層析(SiO_2，0-70% EtOAc/己烷)來純化，得到5-((4-氯-5-((2'-(氟甲基)-4''-甲醯基-2-甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【1612】根據通用還原性胺化程序D來合成5-((4-氯-5-((2'-(氟甲基)-4''-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-2-甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈。[M+1] = 695.2。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58 - 7.45 (m, 5H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.40 - 5.27 (m, 4H), 4.90 (td, J = 38.7, 38.7, 10.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.85 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 5.8, 5.3 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H)。

【1613】

實例366：5-((4-氯-2-((二甲胺基)甲基)-5-((3'-(5-((二甲胺基)甲基)噻吩-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈



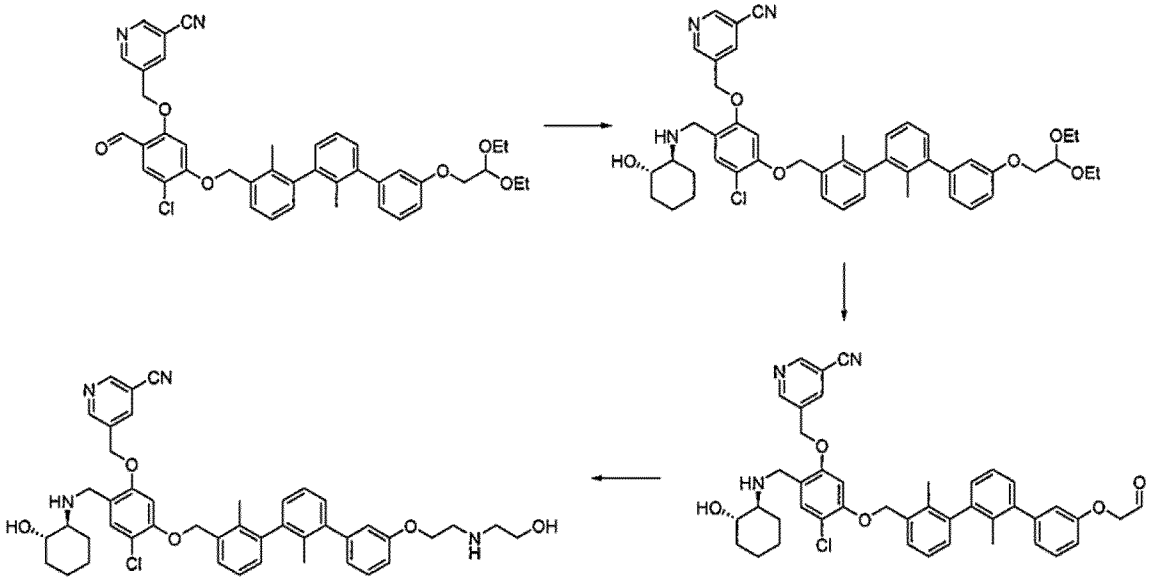
【1614】 向燒瓶中裝入5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(104 mg，0.171 mmol)、5-溴噻吩-2-甲醛(0.06 mL，0.5 mmol)、Na_2CO_3 (72 mg，0.68 mmol)、Pd XPhos G2 (6 mg，0.08 mmol)、二噁烷(2 mL)及水(0.2 mL)。使燒瓶經過3次真空/氬氣循環，隨後加熱至90℃持續3小時。使混合物冷卻至室溫，經矽藻土過濾，濃縮，且藉由管柱層析(SiO_2，0-90% EtOAc/己烷)來純化，得到5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-(5-甲醯基噻吩-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【1615】 根據通用還原性胺化程序D來合成5-((4-氯-2-((二甲胺基)甲基)-5-((3'-(5-((二甲胺基)甲基)噻吩-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈。[M+1] = 651.2。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 3H), 7.18 - 7.05 (m, 4H), 5.39 (s, 2H),

5.32 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.83 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

【1616】

實例367：5-((4-氯-2-((((1S,2S)-2-羥基環己基)胺基)甲基)-5-((3''-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈



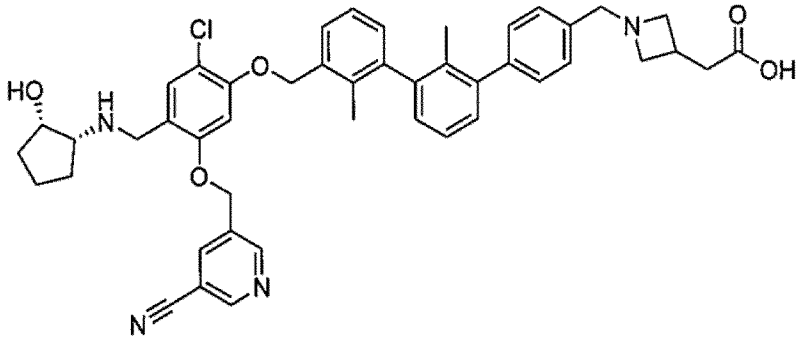
【1617】根據通用還原性胺化程序D來合成5-((4-氯-5-((3''-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-((((1S,2S)-2-羥基環己基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【1618】向5-((4-氯-5-((3''-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-((((1S,2S)-2-羥基環己基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(183 mg，0.16 mmol)於二噁烷(3 mL)中之溶液中添加HCl (濃，0.3 mL)。攪拌混合物3小時，隨後濃縮，得到5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3''-(2-側氧基乙氧基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-((((1S,2S)-2-羥基環己基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈，其不經進一步純化即繼續使用。

【1619】 根據通用還原性胺化程序D來合成5-((4-氯-2-((((1S,2S)-2-羥基環己基)胺基)甲基)-5-((3''-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈。[M+1] = 761.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.97 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 4H), 7.18 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.35 (t, 2H), 4.25 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.11 (dt, J = 11.2, 3.5 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.76 - 1.57 (m, 4H), 1.52 - 1.24 (m, 4H)。

【1620】

實例368：2-(1-((3''-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((((1R,2S)-2-羥基環戊基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)甲基)氮雜環丁-3-基)乙酸

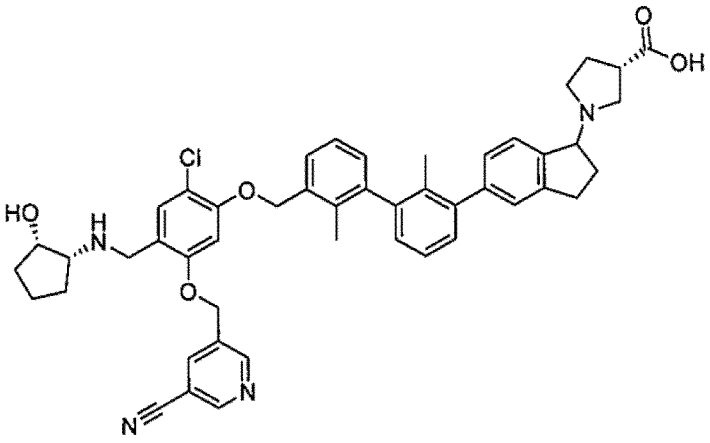


【1621】 根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 771.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.95 (dd, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 7.34 - 7.06 (m, 7H), 5.34 (d, J = 19.0 Hz, 3H), 4.57 - 4.47 (m, 2H), 4.29 (s, 3H), 4.18 - 4.05 (m, 3H), 3.48 - 3.34 (m, 3H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 3.12 (s,

1H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 2.79 (dd, *J* = 17.5, 8.6 Hz, 2H), 2.47 (dd, *J* = 17.5, 7.7 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.87 (s, 3H)。

【1622】

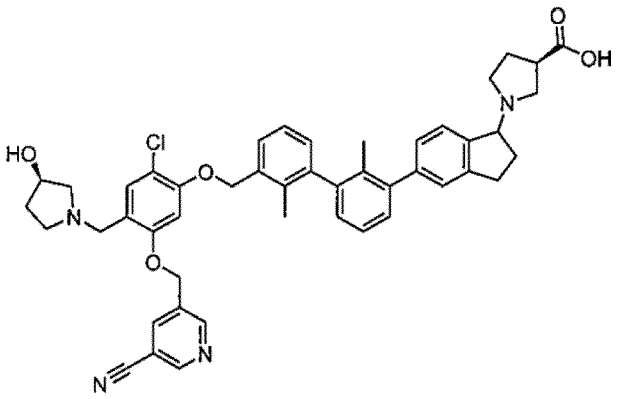
實例369：(3S)-1-(5-(3'-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((((1R,2S)-2-羥基環戊基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吡咯啶-3-甲酸



【1623】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 797.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.95 (dd, *J* = 10.5, 2.0 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 - 7.07 (m, 7H), 5.34 (d, *J* = 16.6 Hz, 4H), 5.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 4.15 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.49 - 3.37 (m, 3H), 3.10 (d, *J* = 17.7 Hz, 3H), 2.61 (s, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.02 (s, 2H), 1.87 (s, 4H), 1.82 - 1.56 (m, 5H)。

【1624】

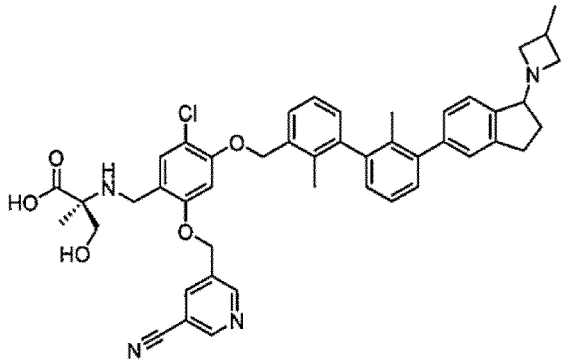
實例370：(3R)-1-(5-(3'-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吡咯啶-3-甲酸



【1625】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 783.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.94 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 20.1, 7.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.78 - 3.35 (m, 8H), 3.10 (d, J = 17.7 Hz, 2H), 2.63 (dd, J = 15.4, 7.7 Hz, 2H), 2.49 (s, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.88 (s, 3H)。

【1626】

實例371：(2S)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-3'-(1-(3-甲基氮雜環丁-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸

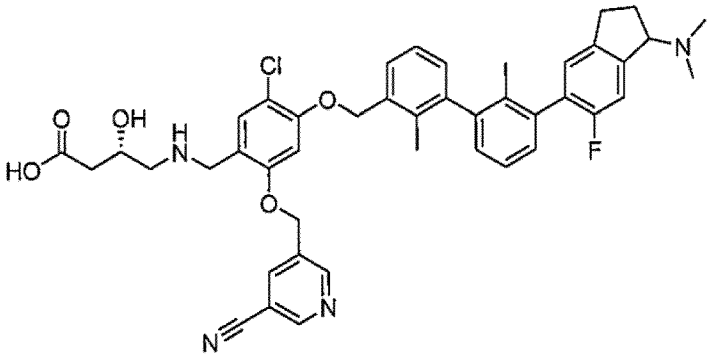


【1627】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 771.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.97 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.60 -

7.44 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (dt, *J* = 15.9, 7.4 Hz, 3H), 7.21 - 7.05 (m, 4H), 5.34 (d, *J* = 17.9 Hz, 4H), 4.36 - 4.06 (m, 6H), 4.00 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.79 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.14 - 2.94 (m, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H)。

【1628】

實例372：(3S)-4-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3'-(1-(二甲胺基)-6-氟-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸

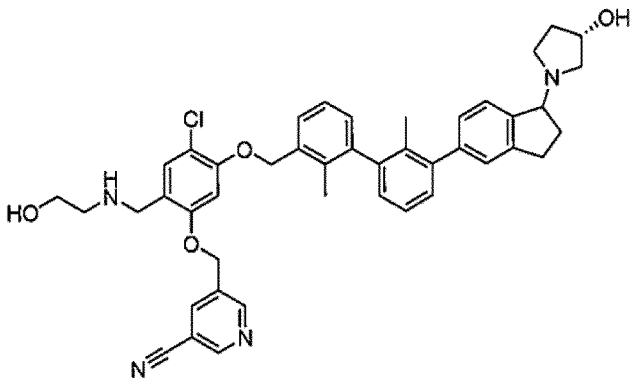


【1629】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 763.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.94 (dd, *J* = 11.3, 2.1 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 4H), 7.33 - 7.19 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.24 - 3.15 (m, 2H), 3.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 12.8, 9.8 Hz, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.51 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)。

【1630】

實例373：5-((4-氯-2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-5-((3'-(1-((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)

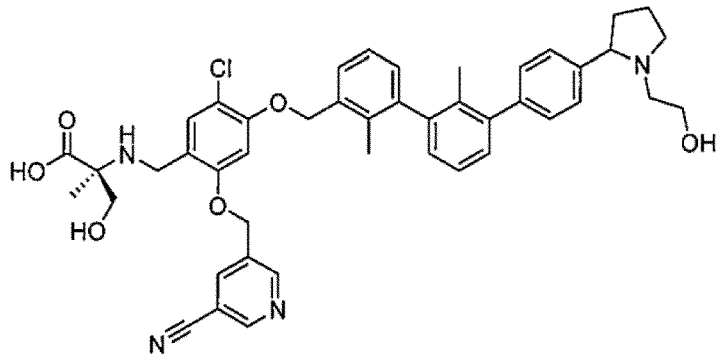
苯氧基)甲基)菸鹼腈



【1631】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 729.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.98 - 8.88 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.34 - 7.07 (m, 7H), 5.48 (s, 4H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.08 - 4.96 (m, 2H), 4.61 - 4.51 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.47 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.10 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。

【1632】

實例374：(2S)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4''-(1-(2-羥基乙基)吡咯啶-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸

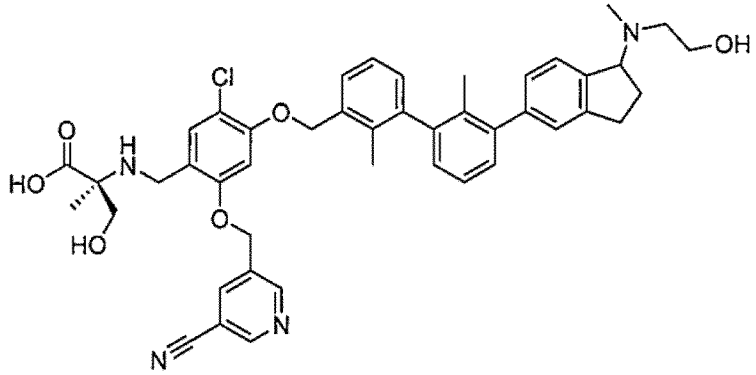


【1633】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 775.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.90 (s, 2H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 3H), 7.31 - 7.07 (m, 6H), 5.34 (d, J = 18.0 Hz, 4H),

4.26 (s, 2H), 3.98 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.81 - 3.67 (m, 4H), 3.47 (t, *J* = 1.6 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.50 (s, 3H)。

【1634】

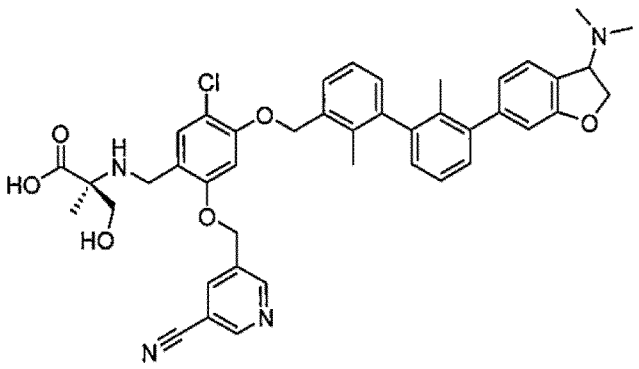
實例375：(2S)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3'-(1-((2-羥基乙基)(甲基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸



【1635】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 775.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.07 (m, 8H), 5.34 (d, *J* = 17.0 Hz, 4H), 4.27 (s, 2H), 4.00 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.79 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。

【1636】

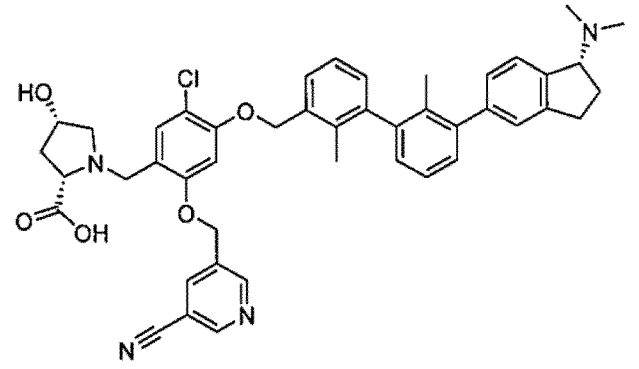
實例376：(2S)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3'-(3-(二甲胺基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸



【1637】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 747.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.41 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 3H), 7.18 - 7.03 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 5.34 (d, J = 16.8 Hz, 4H), 5.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.99 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.83 (s, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.51 (s, 3H)。

【1638】

實例377：(2S,4S)-1-(5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3'-((R)-1-(二甲胺基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸

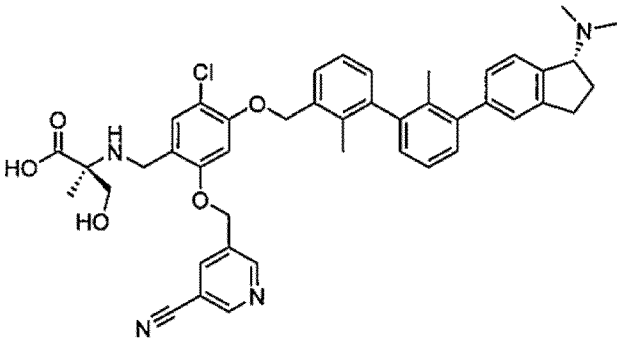


【1639】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 757.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.97 (s, 1H), 8.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 13.9 Hz, 2H),

7.41 - 7.08 (m, 8H), 5.40 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 4.37 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.34 (s, 4H), 3.22 (dd, *J* = 16.8, 8.7 Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.67 - 2.53 (m, 3H), 2.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.25 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。

【1640】

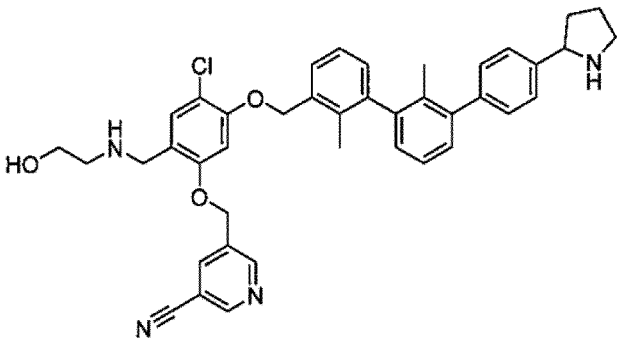
實例378：(S)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3'-((R)-1-(二甲胺基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸



【1641】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 745.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 - 7.05 (m, 7H), 5.34 (d, *J* = 16.8 Hz, 4H), 5.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.00 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.62 - 2.43 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。

【1642】

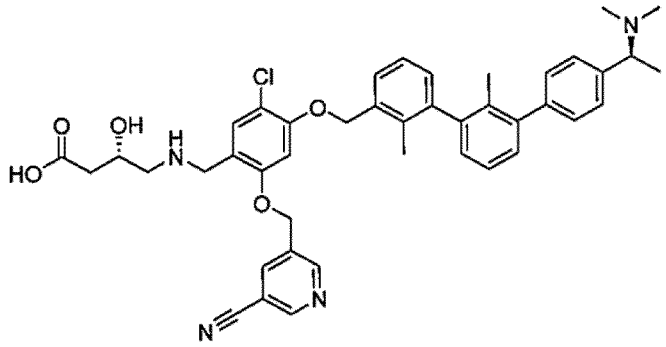
實例379：5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-4''-(吡咯啶-2-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈



【1643】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 673.3。HPLC T_R = 4.87分鐘。

【1644】

實例380：(S)-4-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4''-((S)-1-(二甲胺基)乙基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸

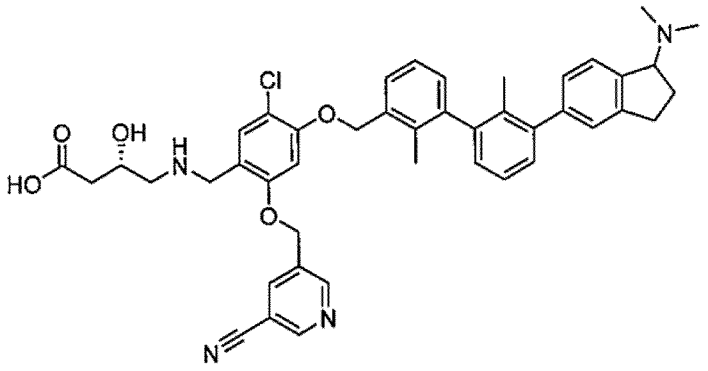


【1645】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 733.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.94 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 4H), 7.35 - 7.19 (m, 3H), 7.17 - 7.05 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 2H), 3.00 - 2.94 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.51 (dd, J = 6.3, 1.1 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)。

【1646】

實例381：(3S)-4-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3'-(1-(二甲胺基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)

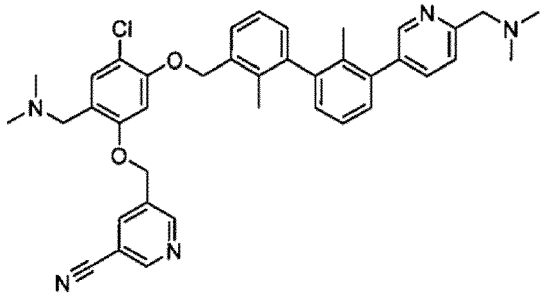
胺基)-3-羥基丁酸



【1647】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 745.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.94 (dd, J = 12.6, 2.1 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 3H), 7.29 (td, J = 13.6, 7.0 Hz, 4H), 7.22 - 7.05 (m, 4H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.23 (s, 4H), 3.29 - 3.15 (m, 3H), 3.02 (ddd, J = 37.3, 13.9, 8.8 Hz, 3H),), 2.90 (s, 6H), 2.74 - 2.60 (m, 2H), 2.51 (dd, J = 6.3, 1.1 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.86 (s, 3H)。

【1648】

實例382：5-((4-氯-2-((二甲胺基)甲基)-5-((3'-(6-((二甲胺基)甲基)吡啶-3-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈

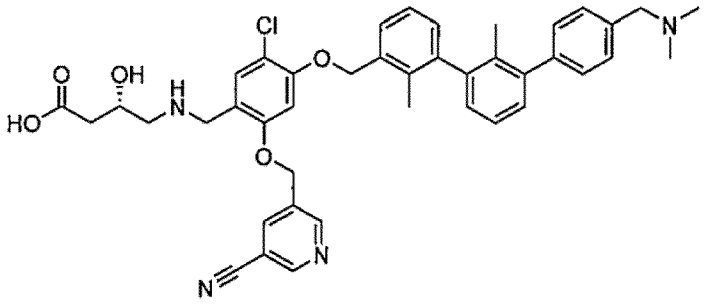


【1649】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 646.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.95 (dd, J = 6.3, 2.0 Hz, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 3H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 -

7.09 (m, 3H), 5.40 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.83 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 1.92 (s, 3H)。

【1650】

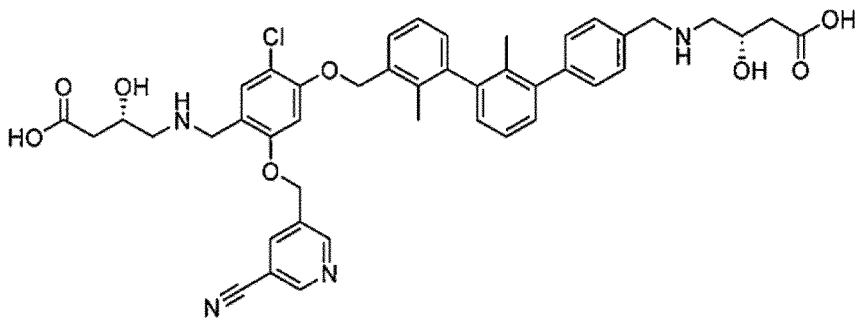
實例383：(S)-4-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4''-((二甲胺基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1651】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 719.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.95 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 - 7.43 (m, 4H), 7.37 - 7.19 (m, 3H), 7.19 - 7.00 (m, 3H), 5.40 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 3.01 - 2.94 (m, 1H), 2.90 (s, 5H), 2.51 (dd, J = 6.3, 1.1 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。

【1652】

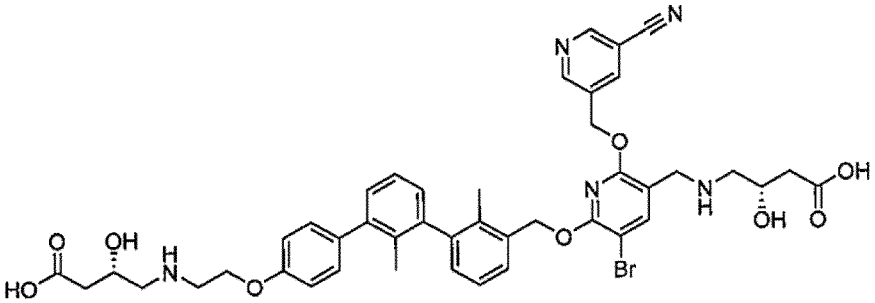
實例384：(S)-4-((4-((4''-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1653】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 793.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.94 (dd, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 3H), 7.35 - 7.06 (m, 7H), 5.38 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.06 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.20 (dd, J = 12.8, 3.0 Hz, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 2.51 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)。

【1654】

實例385：(S)-4-((2-((3''-(((3-溴-5-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-6-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基)氧基)乙基)胺基)-3-羥基丁酸

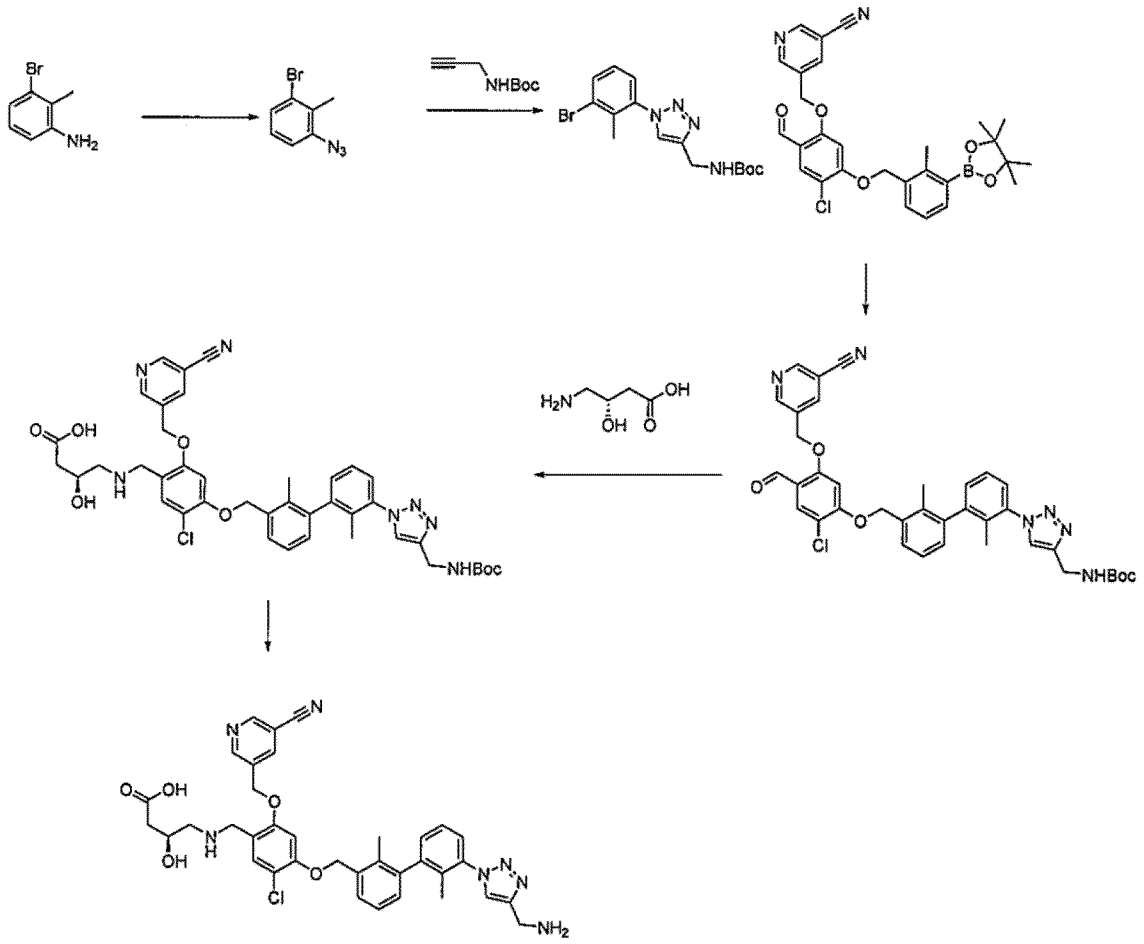


【1655】根據通用還原性胺化程序C來合成標題化合物。[M+1] = 868.3。HPLC T_R = 4.98分鐘。

【1656】

實例386：(S)-4-((4-((3'-(4-(胺基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺

基)-3-羥基丁酸



【1657】 向3-溴-2-甲基苯胺(500 mg，2.69 mmol)及4-(二甲胺基)吡啶(657 mg，5.37 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中添加六氟磷酸2-疊氮基-1,3-二甲基咪唑鎓(1.149 g，4.03 mmol)。在14小時之後，添加飽和碳酸氫鈉(15 mL)。用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取水相。用飽和碳酸氫鈉(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌經合併之有機萃取物。經硫酸鈉乾燥有機相，且在減壓下移除溶劑。使殘餘物經過急驟層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑，得到1-疊氮基-3-溴-2-甲基苯。

【1658】 向丙-2-炔-1-基胺基甲酸第三丁酯(73.2 mg，0.472 mmol)及噻吩-2-甲酸銅(I) (3.02 mg，0.02 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之混合物

中添加1-疊氮基-3-溴-2-甲基苯(50 mg，0.236 mmol)。在14小時之後，在減壓下移除溶劑。使殘餘物經過急驟層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑，得到((1-(3-溴-2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯。

【1659】 用氬氣使含5-((4-氯-2-甲醯基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(80 mg，0.154 mmol)、((1-(3-溴-2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(79.3 mg，0.216 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (17.8 mg，0.015 mmol)、碳酸鉀(19 mg，0.308 mmol)之水(0.4 mL)及二甲氧基乙烷(4 mL)脫氣2分鐘。合併上文所述者，且在85℃下加熱3小時。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋反應物，且用水(3 × 50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥有機相，且在減壓下移除溶劑。使殘餘物經過急驟層析(0%-100% EtOAc/己烷)。溶離份含有產物，且在減壓下移除溶劑，得到((1-(3'-((2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲醯基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯。

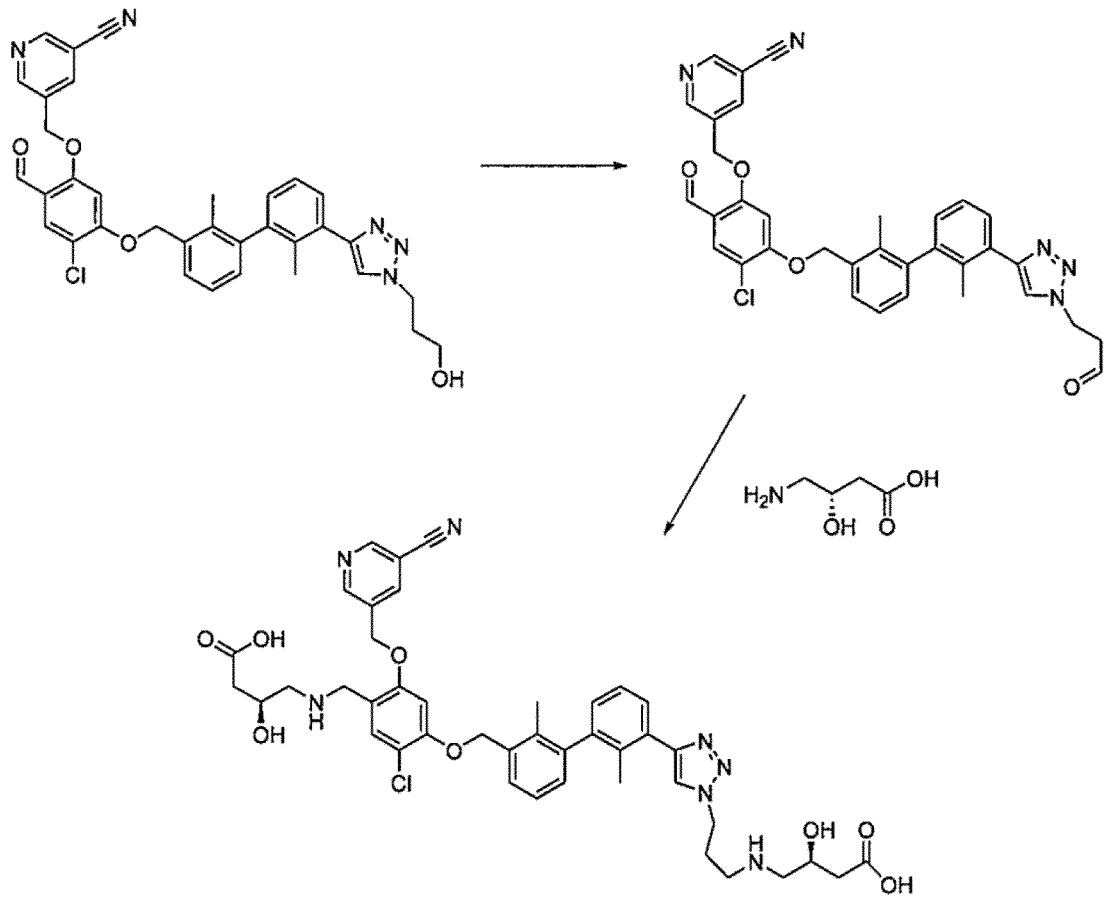
【1660】 根據通用還原性胺化程序G來合成(S)-4-((4-((3'-(4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸。

【1661】 向(S)-4-((4-((3'-(4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸(42 mg，0.0537 mmol)於二氯甲烷(0.7 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.3 mL)，且在20分鐘之後，用乙腈(5 mL)稀釋反應物，且共蒸發直至剩餘約1 mL為止。將物質與乙腈一

起再共蒸發兩次。將殘餘物溶解於甲醇(0.5 mL)及水(0.5 mL)中。使溶液經過製備型HPLC (溶離劑：含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)。合併含有產物之溶離份，且使其經過凍乾，得到(S)-4-((4-((3'-(4-(胺基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸。[M+1] = 682.0。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.94 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.40 (ddd, J = 10.5, 7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.24 (m, 3H), 3.20 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 1H), 3.05 - 2.91 (m, 1H), 2.52 (dd, J = 6.2, 1.1 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)。

【1662】

實例387：(S)-4-((3-(4-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙基)胺基)-3-羥基丁酸



【1663】 類似於實例330來製備5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-(1-(3-羥基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈。

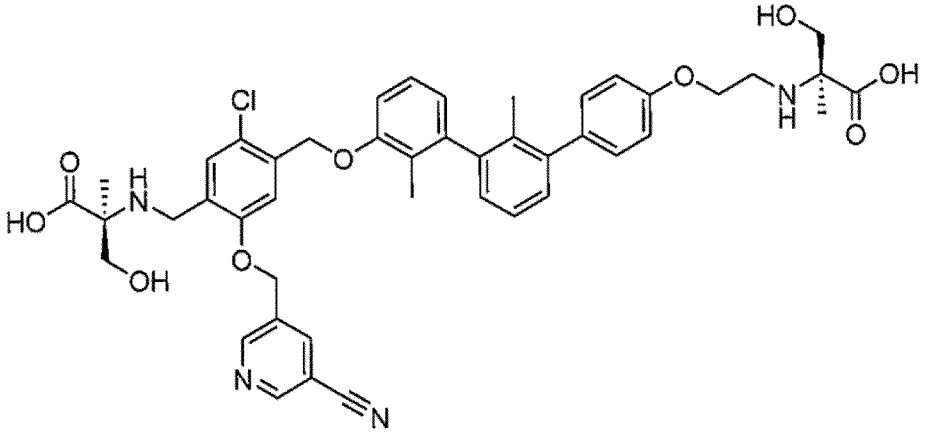
【1664】 向5-((4-氯-2-甲醯基-5-((3'-(1-(3-羥基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈(70 mg，0.115 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷。在30分鐘之後，用乙酸乙酯(25 mL)稀釋反應物，且用飽和碳酸氫鈉(15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥有機相，且在減壓下移除溶劑，得到5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-(1-(3-側氧基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【1665】 根據通用還原性胺化程序G來合成(S)-4-((3-(4-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)

苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙基)胺基)-3-羥基丁酸。[M+1] = 812.0。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.94 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.01 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.35 - 4.12 (m, 4H), 3.25 - 3.10 (m, 4H), 3.11 - 2.89 (m, 4H), 2.62 - 2.48 (m, 4H), 2.48 - 2.29 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

【1666】

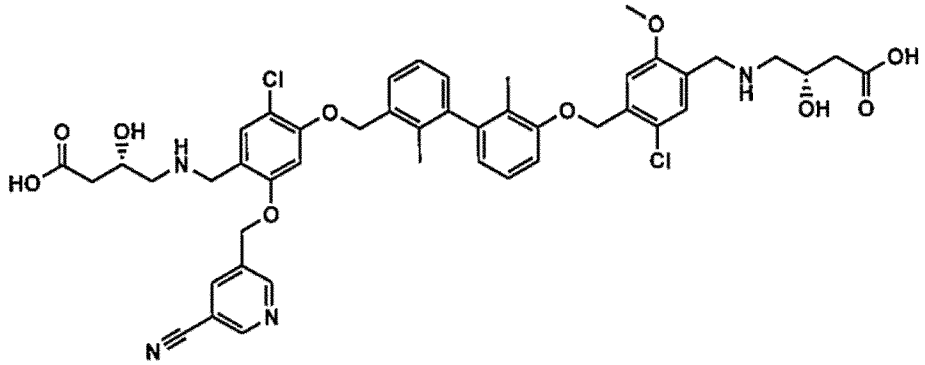
實例388：(S)-2-((4-(((4''-(2-(((S)-2-羧基-1-羥基丙-2-基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)氧基)甲基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸



【1667】根據通用還原性胺化程序D來合成標題化合物。[M+1] = 823.2。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.88 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 - 7.11 (m, 6H), 7.09 - 7.01 (m, 4H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.33 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.95 (dd, J = 18.4, 12.4 Hz, 2H), 3.79 (dd, J = 18.9, 12.4 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.49 (s, 3H)。

【1668】

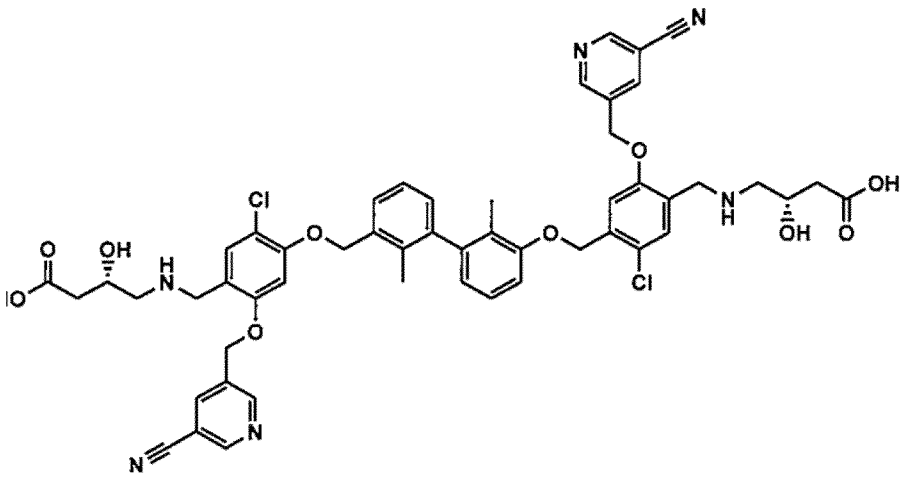
實例389：(S)-4-((4-(((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)甲基)-5-氯-2-甲氧基苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1669】根據通用還原性胺化程序A來合成標題化合物。[M+1] = 887.1。^{1}H (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.91 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 2H), 8.27 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.36 - 4.09 (m, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.17 - 3.06 (m, 4H), 2.79 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.48 (ddd, J = 12.8, 6.3, 3.4 Hz, 4H), 2.07 (s, 3H)。

【1670】

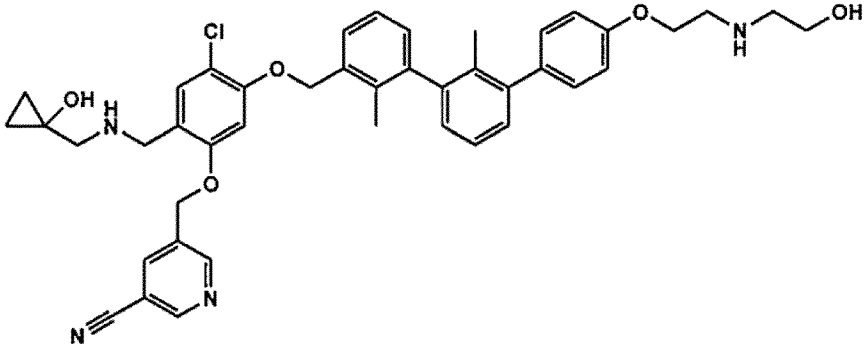
實例390：(S)-4-((4-((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)氧基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1671】根據通用還原性胺化程序A來合成標題化合物。[M+1] = 989.1。^{1}H (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.89 (d, J = 21.5 Hz, 4H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.40 - 3.99 (m, 6H), 3.16 (ddd, J = 17.9, 12.8, 3.1 Hz, 2H), 2.96 (ddd, J = 17.2, 12.8, 9.7 Hz, 2H), 2.48 (td, J = 6.7, 6.2, 4.1 Hz, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。

【1672】

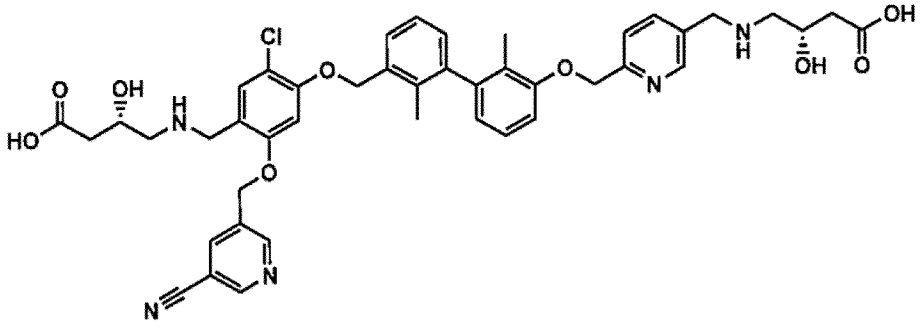
實例391：5-((4-氯-2-((((1-羥基環丙基)甲基)胺基)甲基)-5-((4''-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)菸鹼腈



【1673】根據通用還原性胺化程序A，後接DCM/TFA Boc脫保護來合成標題化合物。[M+1] = 733.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (dd, J = 5.4, 2.1 Hz, 2H), 8.72 (s, 4H), 8.48 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 4H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 7.09 - 7.01 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 5.32 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.18 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 2.99 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 0.72 - 0.66 (m, 2H), 0.60 (t, J = 3.3 Hz, 2H)。

【1674】

實例392：(S)-4-(((6-(((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸

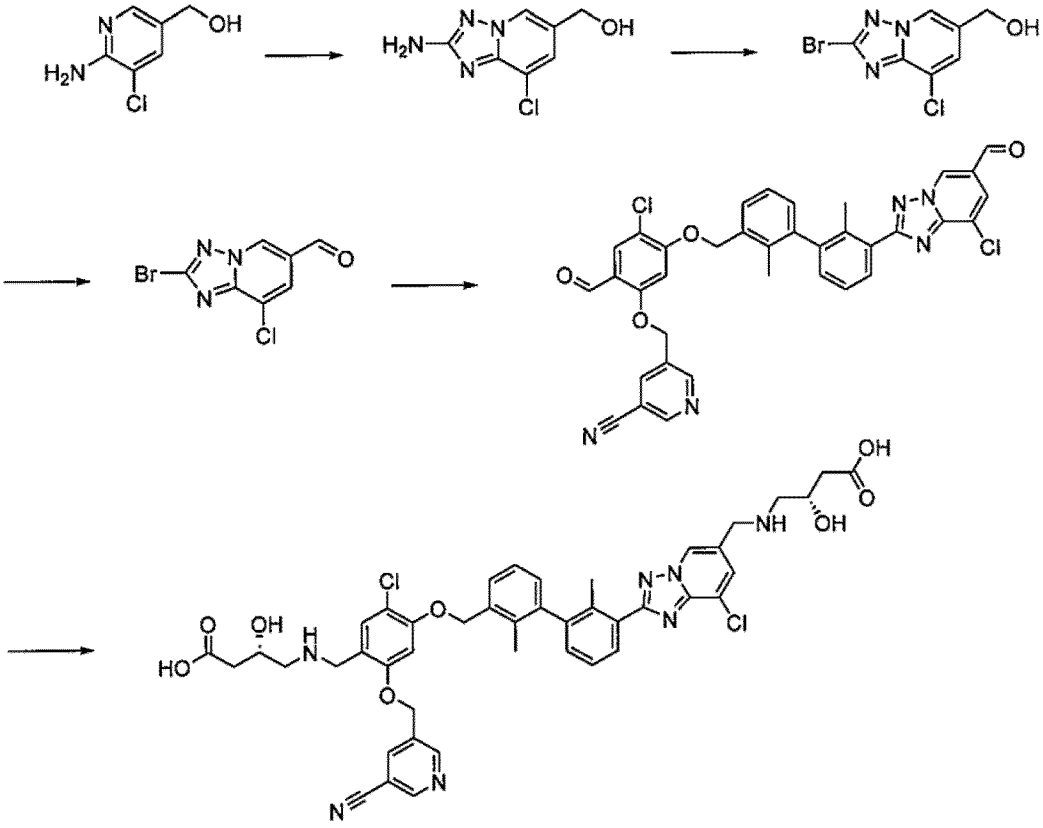


【1675】根據通用還原性胺化程序A來合成標題化合物。[M+1] = 824.4。^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.04 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 2H), 8.99 (s, 2H), 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.49 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 6.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.31 (dd, J = 11.8, 3.0 Hz, 2H), 5.26 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.17 (d, J =

15.3 Hz, 4H), 3.04 (d, J = 27.4 Hz, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.48 - 2.28 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。

【1676】

實例393：(S)-4-(((2-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1677】 步驟1：向溶解於1,4-二噁烷(9 mL)中之6-胺基-5-氯吡啶-3-基)甲醇(550 mg，3.47 mmol)中逐滴添加乙氧基羰基異硫氰酸酯(480 μL，4.07 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。過濾沈澱，且用二氯甲烷洗滌。濃縮母液，且再次過濾。合併兩批固體，且乾燥。將產物溶解於甲醇(7 mL)及乙醇(7 mL)中，且用N,N-二異丙基乙胺(900 μL，5.17 mmol)及羥胺鹽酸鹽(600 mg，8.63 mmol)處理。將反應混合物在50℃下加熱2小時。在冷卻至室溫之後，濃縮反應混合物，且殘餘物用於下一步驟

中。

【1678】 步驟2：用溴化銅(II) (1160 mg，5.19 mmol)及亞硝酸第三丁酯(990 μL，8.29 mmol)處理懸浮於乙腈(35 mL)中之(2-胺基-8-氯[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲醇(690 mg，3.47 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。濃縮反應混合物。將殘餘物懸浮於乙酸乙酯中，且用水洗滌。濃縮有機層，且藉由管柱層析來純化，得到(2-溴-8-氯[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲醇。

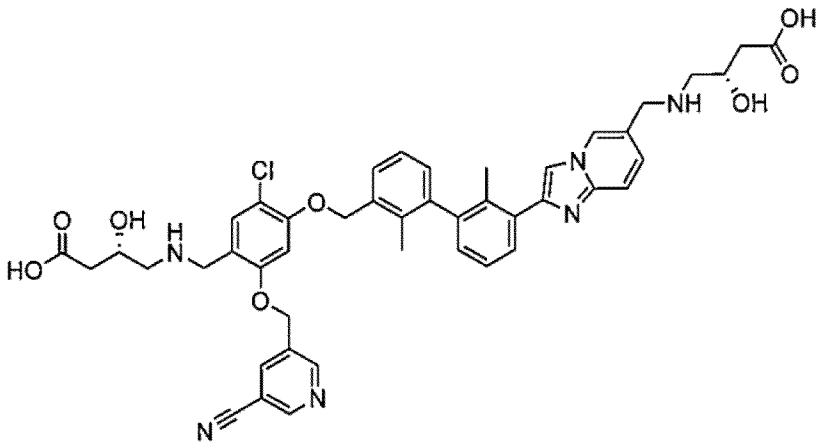
【1679】 步驟3：用戴斯-馬丁高碘烷(848 mg，2.00 mmol)處理溶解於二氯甲烷(20 mL)中之(2-溴-8-氯[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲醇(500 mg，1.91 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。藉由添加飽和硫代硫酸鈉溶液來使反應混合物淬滅，且隨後濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，且用水洗滌。濃縮有機層，且藉由管柱層析來純化，得到2-溴-8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醛。

【1680】 步驟4：用[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (14 mg，0.02 mmol)及2 M碳酸鈉溶液(240 μL，0.48 mmol)處理懸浮於2-甲基四氫呋喃(3 mL)中之2-溴-8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醛(70 mg，0.27 mmol)及5-((4-氯-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈(96 mg，0.16 mmol)。將反應混合物於微波中在110℃下加熱3小時。在冷卻至室溫之後，濃縮反應混合物。將殘餘物懸浮於乙酸乙酯中，且用水洗滌。濃縮有機層，且藉由管柱層析來純化，得到5-((4-氯-5-((3'-(8-氯-6-甲醯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)甲基)菸鹼腈。

【1681】 步驟5：以與程序C相同之方式使用(S)-4-胺基-3-羥基丁酸來合成(S)-4-(((2-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 8.46 (s, 2H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 4H), 7.42 (s, 5H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.24 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 6.49 (s, 3H), 5.34 (d, J = 10.7 Hz, 6H), 2.52 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。LCMS-ESI+ (m/z): C44H43Cl2N7O8 [M+H]+計算值: 868.3; 實驗值: 868.1。

【1682】

實例394：(S)-4-(((2-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸

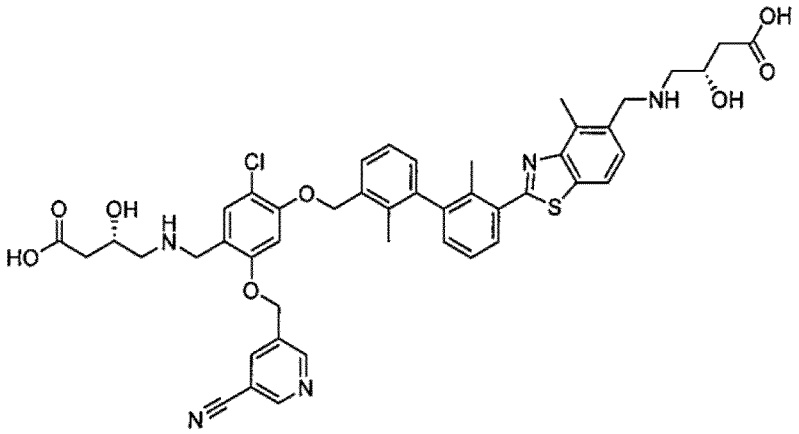


【1683】 步驟1：用氫化鋰鋁(46 mg，1.21 mmol)處理溶解於乙醚(12 mL)中且冷卻至0℃之2-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(300 mg，1.18 mmol)。使反應混合物升溫至室溫，且攪拌隔夜。在再次冷卻至0℃之後，藉由添加硫酸鈉十水合物來使反應混合物淬滅。攪拌混合物20分鐘，且過濾。濃縮濾液，得到(2-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲醇。

【1684】步驟2-4：以與實例393之步驟3-5相同的方式製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 2H), 8.94 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.47 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.59 (d, J = 28.8 Hz, 4H), 5.41 - 5.30 (m, 3H), 4.24 (s, 3H), 4.12 (d, J = 9.9 Hz, 4H), 3.06 (s, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{45}H_{45}ClN_6O_8$ [M+H]+計算值：833.3；實驗值：833.3。

【1685】

實例395：(S)-4-(((2-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-4-甲基苯并[d]噻唑-5-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸

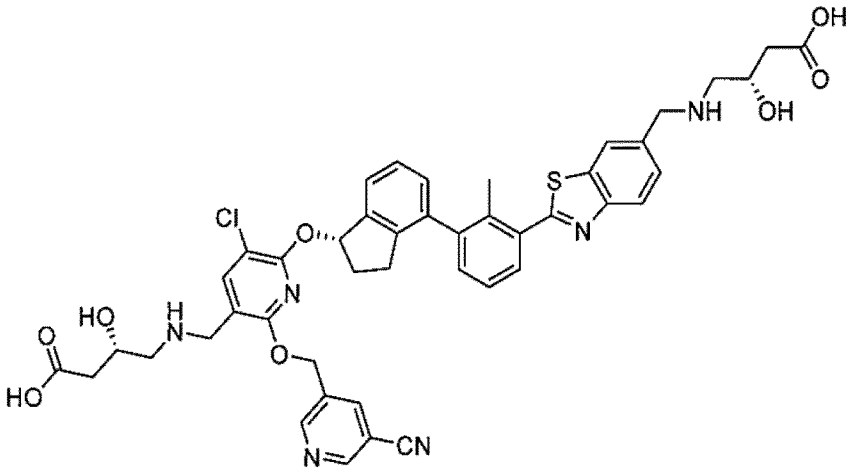


【1686】類似於實例393使用適當雜環溴代醛來合成。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 2H), 8.90 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 8.46 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 5.35 (d, J = 10.1 Hz, 4H), 4.27 (s, 2H), 4.14 (d, J =

23.4 Hz, 5H), 3.00 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.40 - 2.33 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{46}H_{46}ClN_5O_8S$ [M+H]+計算值: 864.3; 實驗值: 864.0。

【1687】

實例396：(S)-4-(((2-(3-((S)-1-((5-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-3-氯-6-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1688】步驟1：用雙(頻哪醇根基)二硼(27 mg，0.11 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (6 mg，0.007 mmol)及乙酸鉀(21 mg，0.21 mmol)處理溶解於1,4-二噁烷(8 mL)中之(S)-5-(((2-((4-(3-溴-2-甲基苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-6-氯-4-甲醯基吡啶-3-基)氧基)甲基)菸鹼腈(40 mg，0.07 mmol)。將反應混合物在80℃下加熱隔夜。在冷卻至室溫之後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，且用水洗滌。濃縮有機層，且藉由管柱層析來純化，得到(S)-5-(((5-氯-3-甲醯基-6-((4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈。

【1689】步驟2：用[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (6

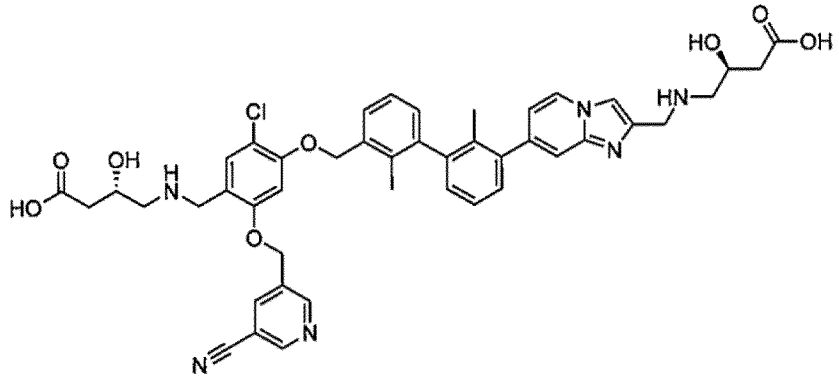
mg，0.007 mmol)及2 M碳酸鈉溶液(90 μL，0.18 mmol)處理懸浮於2-甲基四氫呋喃(2 mL)中之2-溴苯并[d]噻唑-6-甲醛(25 mg，0.10 mmol)及(S)-5-(((5-氯-3-甲醯基-6-((4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈(40 mg，0.06 mmol)。將反應混合物於微波中在110℃下加熱90分鐘。在冷卻至室溫之後，濃縮反應混合物。將殘餘物懸浮於乙酸乙酯中，且用水洗滌。濃縮有機層，且藉由管柱層析來純化，得到(S)-5-(((5-氯-3-甲醯基-6-((4-(3-(6-甲醯基苯并[d]噻唑-2-基)-2-甲基苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)菸鹼腈。

【1690】 步驟3：根據通用還原性胺化程序C使用(S)-4-胺基-3-羥基丁酸來製備(S)-4-(((2-(3-((S)-1-((5-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-3-氯-6-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.23 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.58 (s, 4H), 4.32 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 4.17 (s, 5H), 3.07 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.69 (s, 1H), 2.39 - 2.34 (m, 2H), 2.31 (d, J = 9.9 Hz, 5H), 1.95 (s, 2H)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{45}H_{43}ClN_6O_8S$ [M+H]+計算值: 863.3; 實驗值: 863.0。

【1691】

實例397：(S)-4-(((7-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-

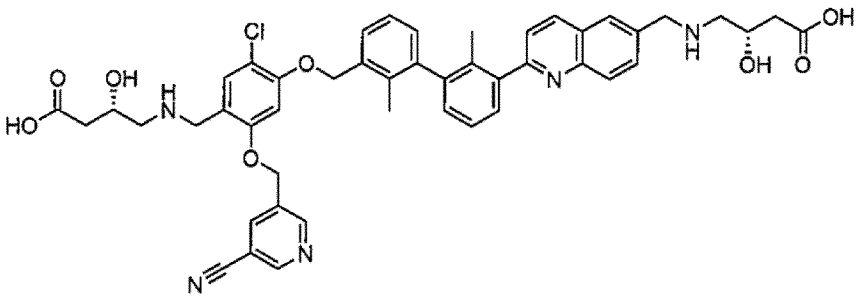
5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1692】以與實例393相同之方式使用7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (dd, J = 6.3, 2.0 Hz, 2H), 8.56 (s, 2H), 8.46 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.55 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 17.2, 14.8, 7.5 Hz, 4H), 6.49 (s, 3H), 5.54 (s, 3H), 5.34 (d, J = 17.4 Hz, 4H), 4.30 (s, 2H), 4.13 (s, 5H), 3.09 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 60.1 Hz, 5H), 2.36 (dd, J = 8.0, 6.1 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.92 (s, 3H)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{45}H_{45}ClN_6O_8$ [M+H]+計算值：833.3; 實驗值：833.4。

【1693】

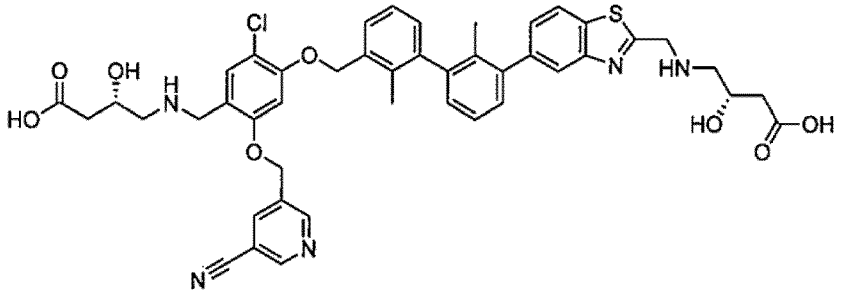
實例398：(S)-4-(((2-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)喹啉-6-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸



【1694】以與實例393相同之方式使用2-氯喹啉-6-甲醛來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (dd, J = 5.3, 2.1 Hz, 3H), 8.57 (s, 2H), 8.46 (dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 3H), 5.56 (s, 3H), 5.34 (d, J = 13.5 Hz, 4H), 4.38 (s, 2H), 4.23 - 4.05 (m, 4H), 3.07 (s, 4H), 2.90 (s, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.1 Hz, 1H)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{47}H_{46}ClN_5O_8$ [M+H]+計算值: 844.3; 實驗值: 844.3。

【1695】

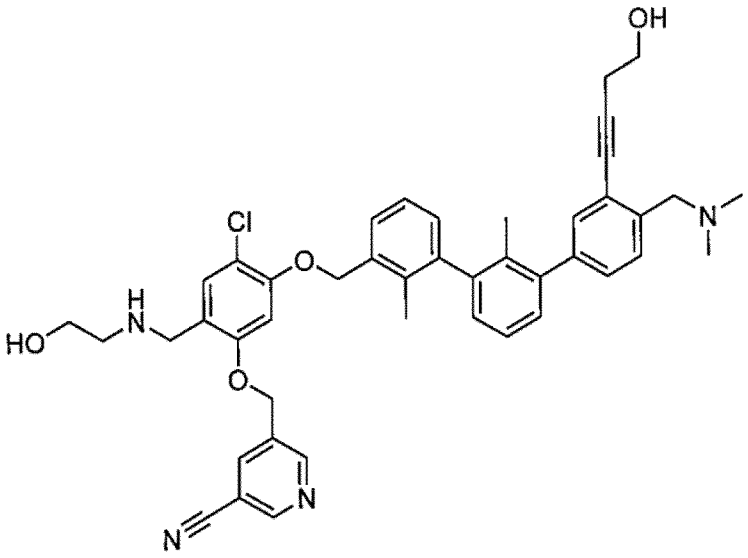
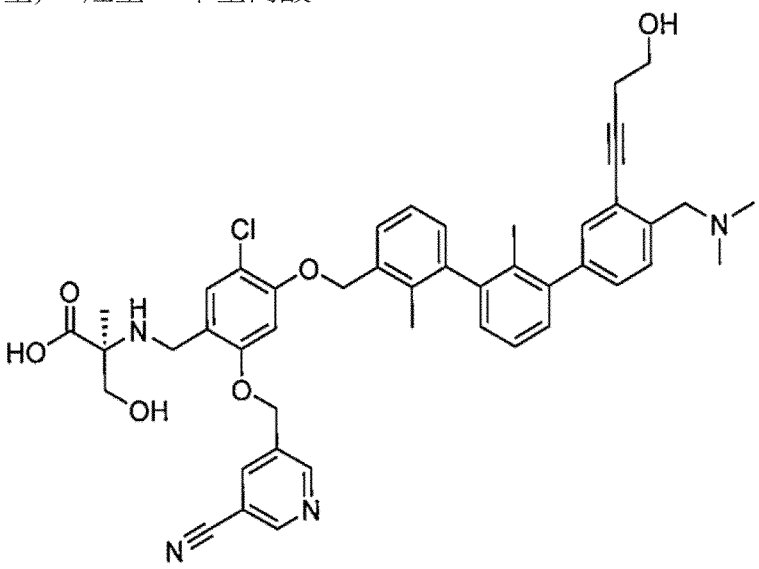
實例399：(S)-4-(((5-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羥基丙基)胺基)甲基)-2-氯-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸

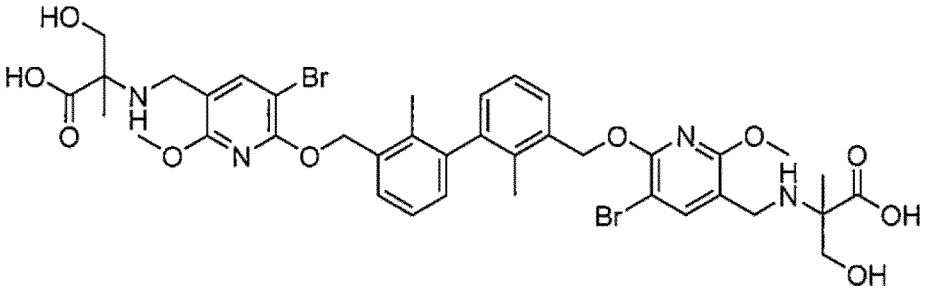
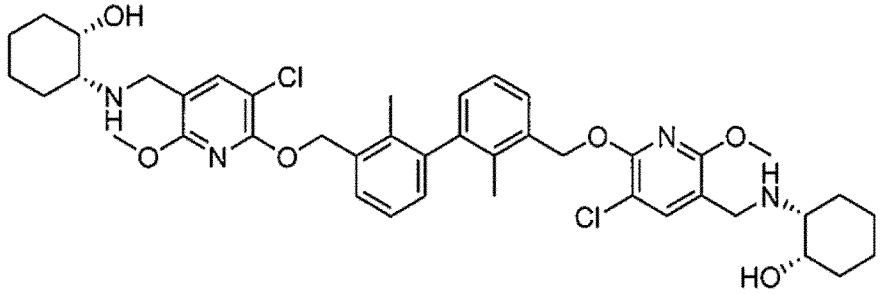
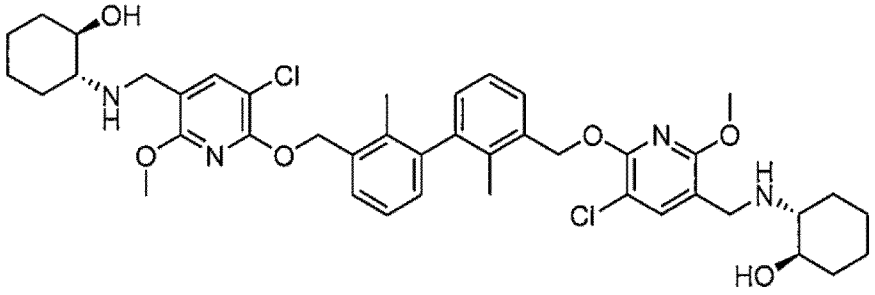


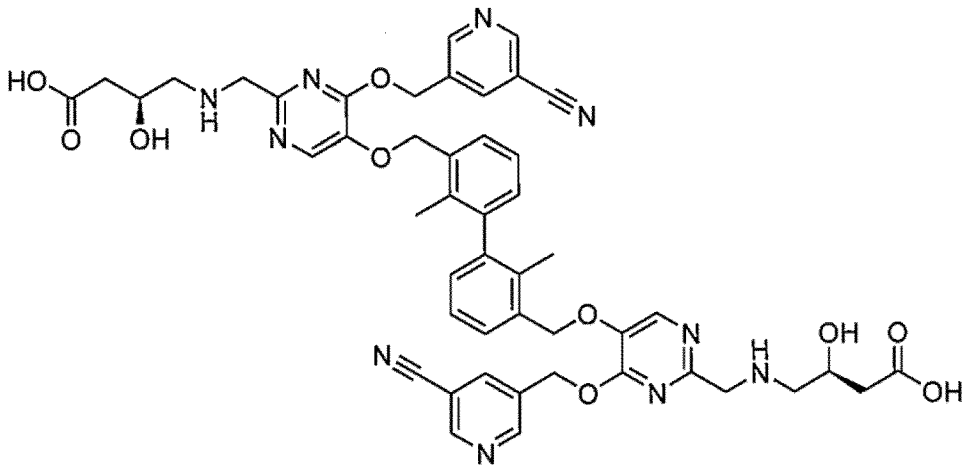
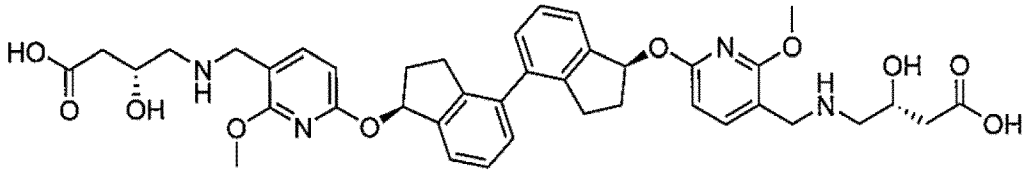
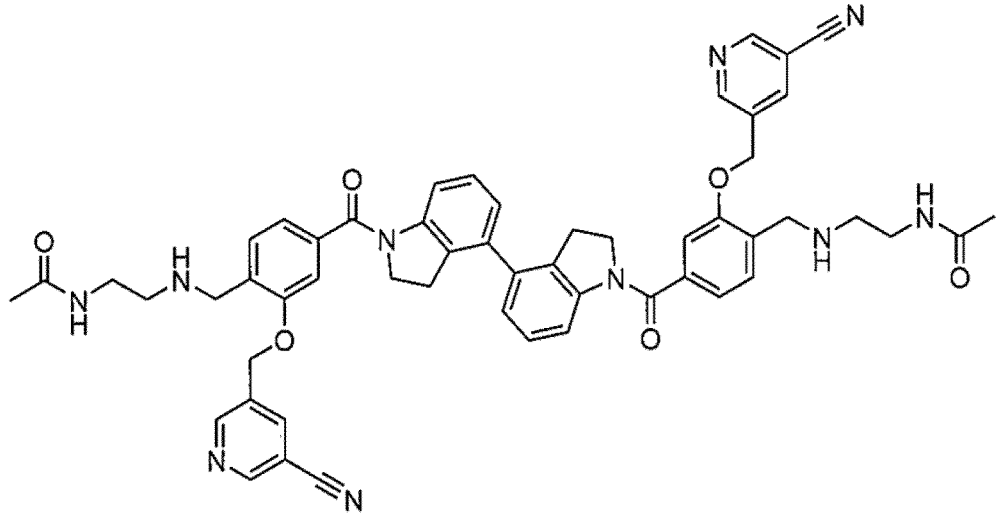
【1696】以與實例393相同之方式使用5-溴苯并[d]噻唑-2-甲醛來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (d, J = 66.6 Hz, 2H), 9.02 (dd, J = 6.2, 2.1 Hz, 2H), 8.58 (s, 2H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.43 (m, 3H), 7.41 - 7.23 (m, 3H), 7.22 - 7.06 (m, 3H), 5.55 (s, 2H), 5.34 (d, J = 17.4 Hz, 4H), 4.77 (s, 2H), 4.12 (s, 5H), 3.24 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.36 (ddd, J = 18.1, 15.5, 6.9 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。LCMS-

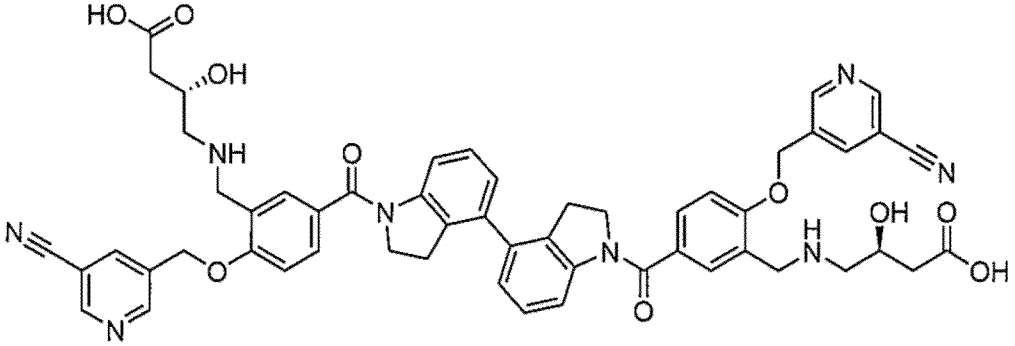
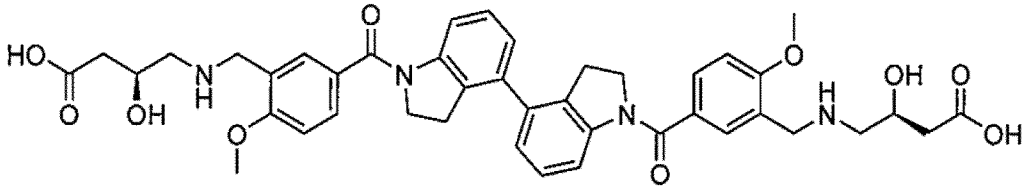
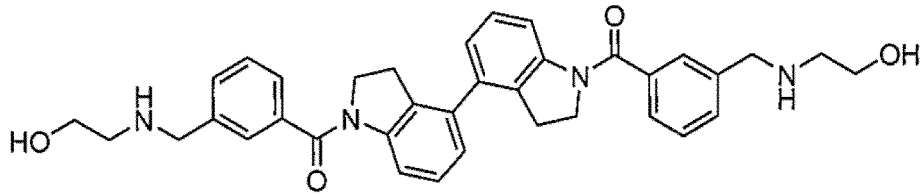
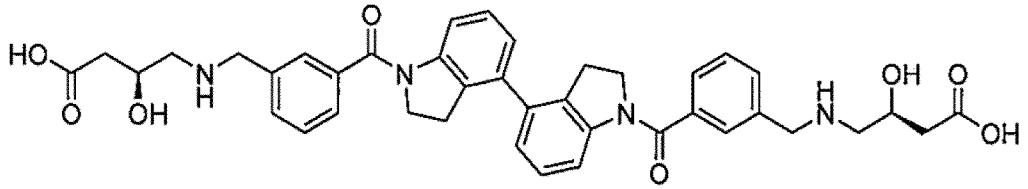
ESI+ (m/z): $C_{45}H_{44}ClN_5O_8S$ [M+H]+計算值: 850.3; 實驗值: 850.3。

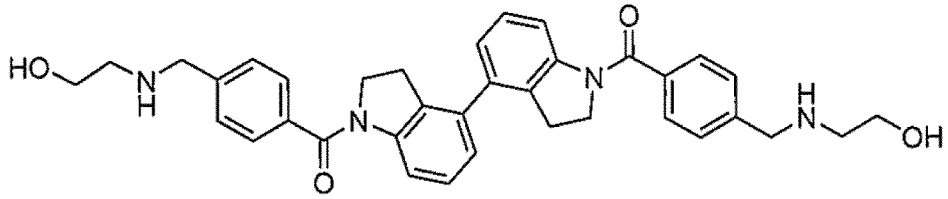
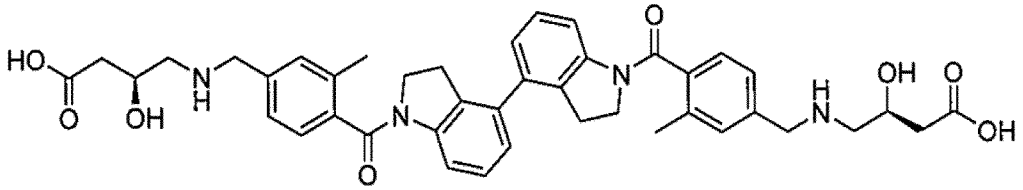
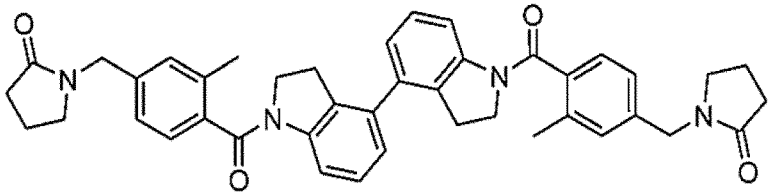
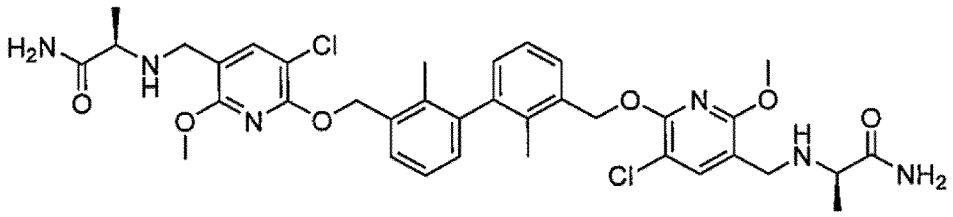
【1697】根據本文所提供之方法使用適當起始物質來製備以下化合物。

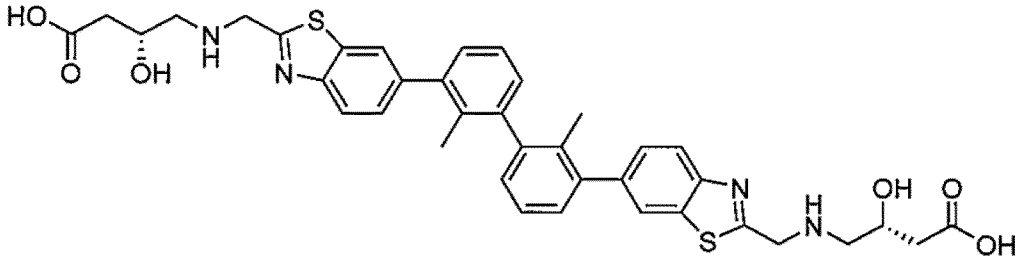
實例編號	結構
400	5-((4-氯-5-((4"-((二甲基胺基)甲基)-3"-(4-羥基丁-1-炔-1-基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-聯三苯]-3-基)甲氧基)-2-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯氧基)甲基)菸鹼腈 
401	(S)-2-((5-氯-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4"-((二甲基胺基)甲基)-3"-(4-羥基丁-1-炔-1-基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-聯三苯]-3-基)甲氧基)苯甲基)胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸 

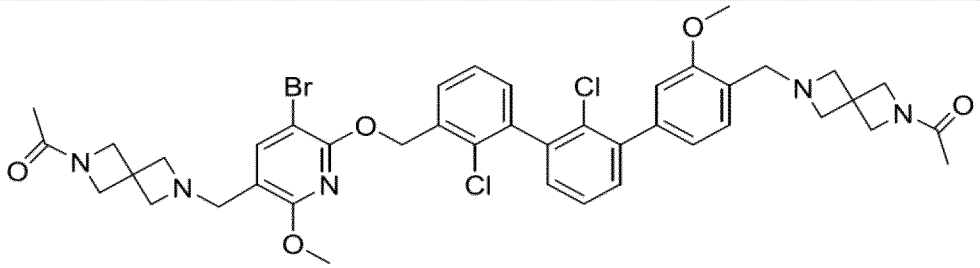
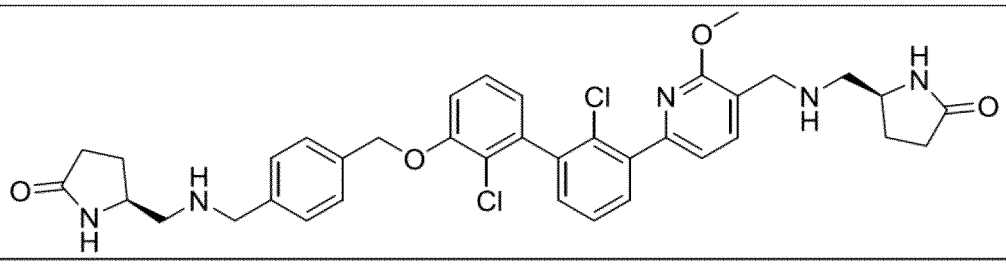
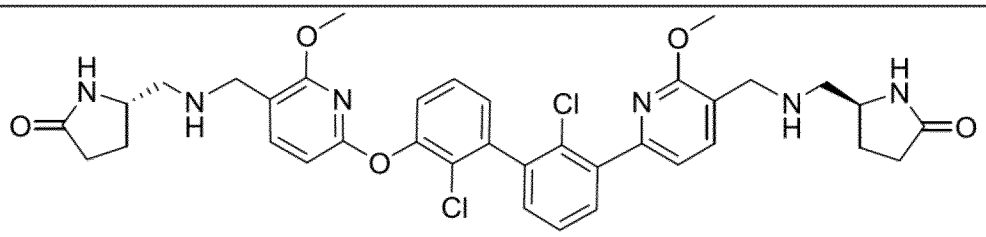
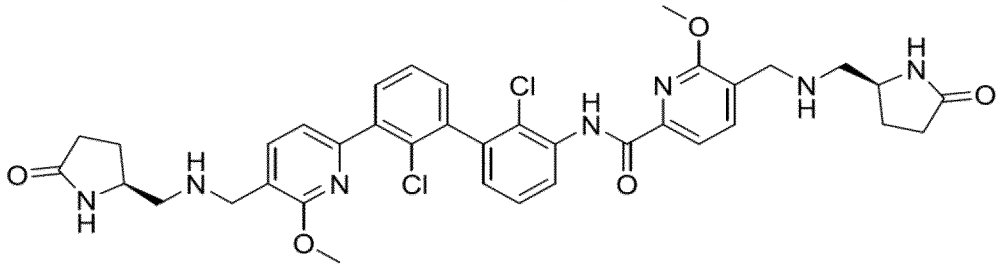
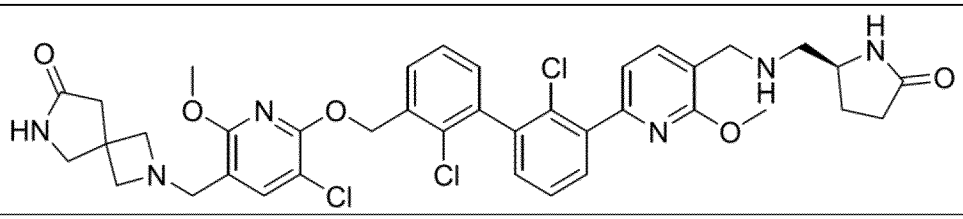
實例編號	結構
402	2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-溴-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基-2-甲基丙酸) 
404	(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環己-1-醇) 
405	(1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(環己-1-醇) 

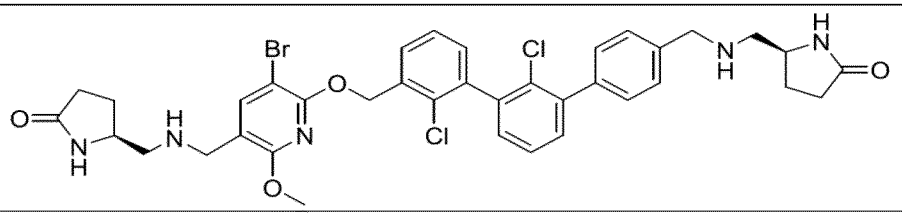
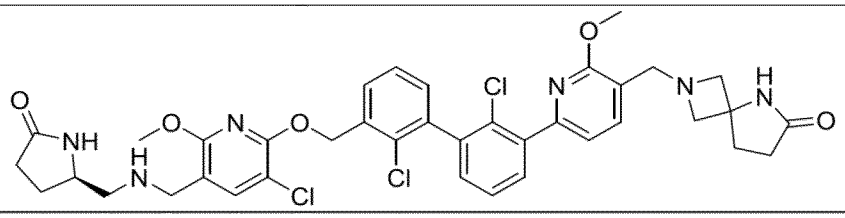
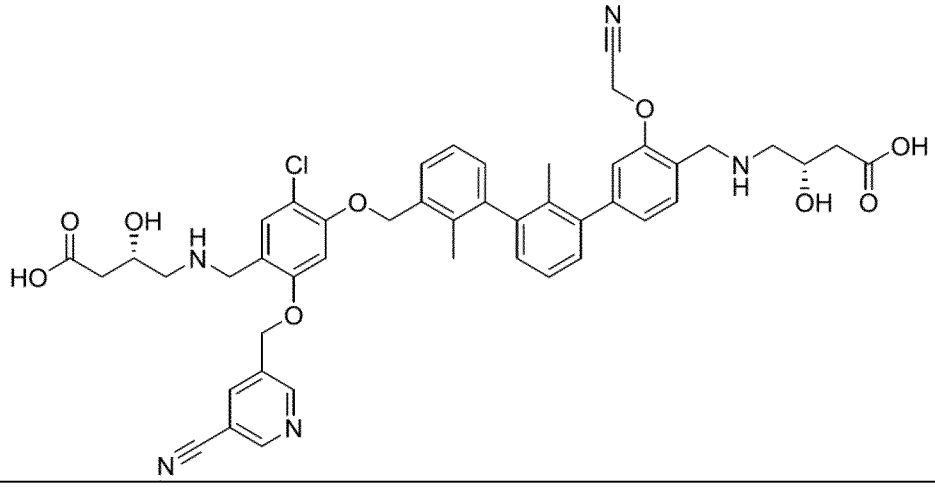
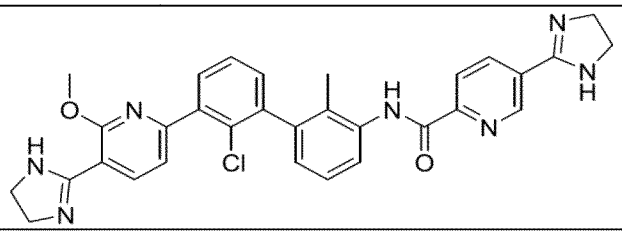
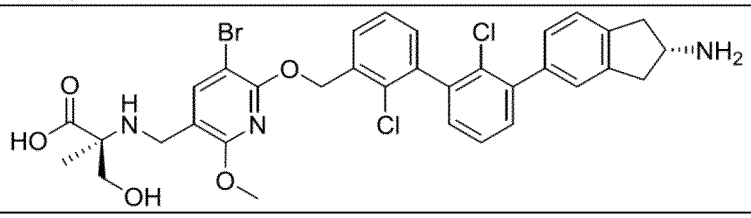
實例編號	結構
406	(3S,3'S)-4,4'-(((2,2'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(4-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)嘧啶-5,2-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) 
407	(3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) 
408	N,N'-((((([4,4'-聯吲哚啉]-1,1'-二羰基)雙(2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(乙烷-2,1-二基))二乙醯胺 

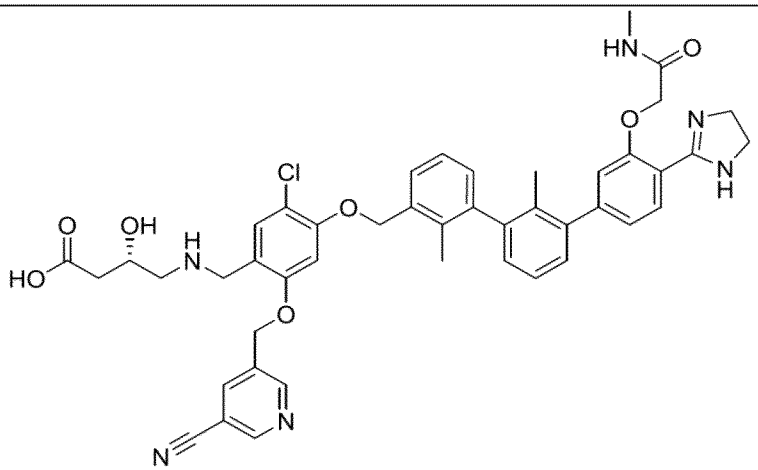
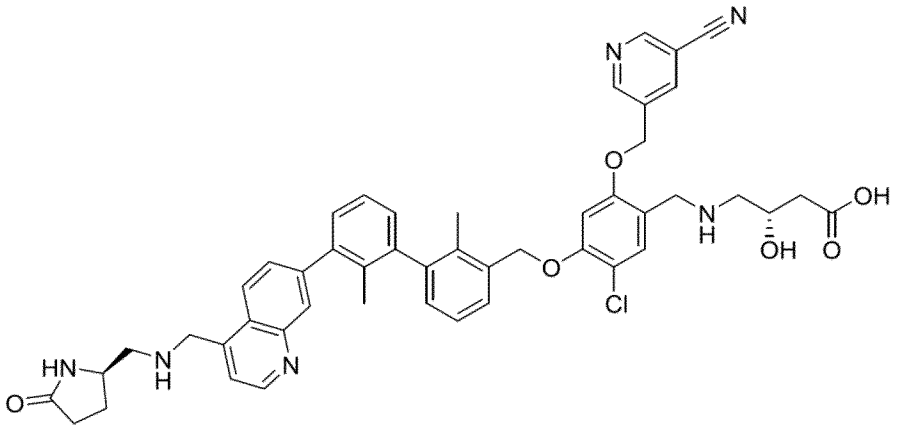
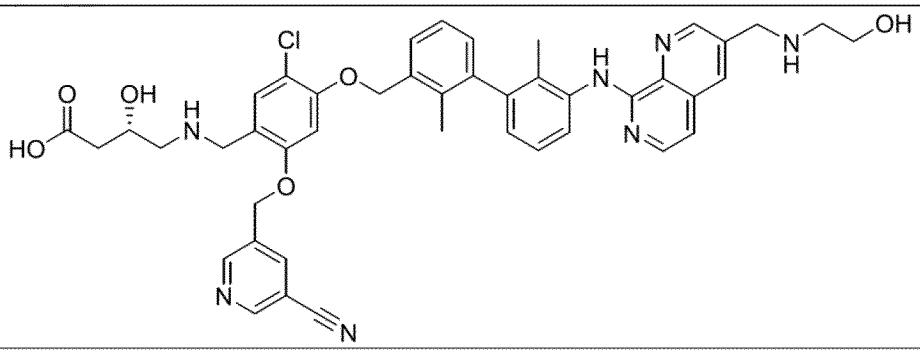
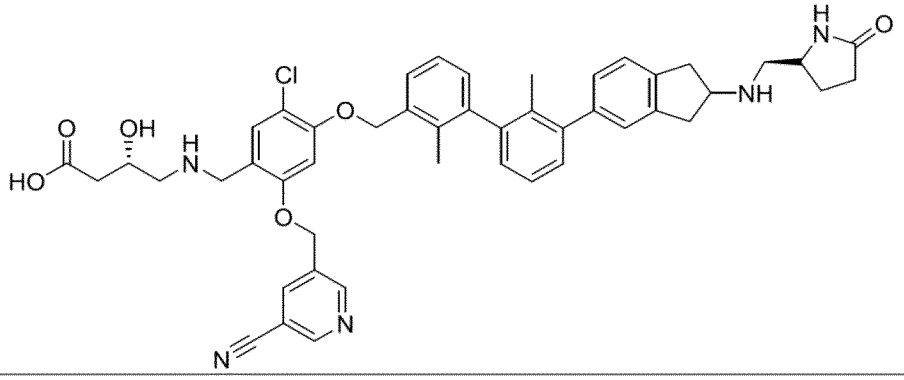
實例編號	結構
409	(3S,3'S)-4,4'-(((([4,4'-聯吖啉]-1,1'-二羰基)雙(2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-5,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) 
410	(3S,3'S)-4,4'-(((([4,4'-聯吖啉]-1,1'-二羰基)雙(2-甲氧基-5,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) 
411	[4,4'-聯吖啉]-1,1'-二基雙((3-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯基)甲酮) 
412	(3S,3'S)-4,4'-(((([4,4'-聯吖啉]-1,1'-二羰基)雙(3,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) 
413	(S)-4-羥基-1-(4-(1'-(4-(((R)-4-羥基-2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基苯甲醯基)-[4,4'-聯吖啉]-1-羰基)-3-甲基苯甲基)吡咯啶-2-酮[4,4'-聯吖啉]-1,1'-二基雙(苯基甲酮)
414	[4,4'-聯吖啉]-1,1'-二基雙((4-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)苯基)甲酮)

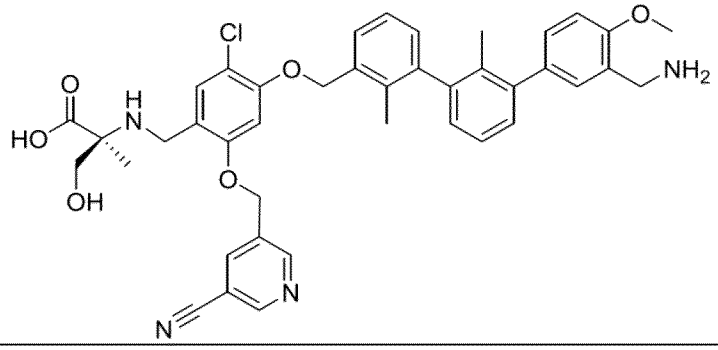
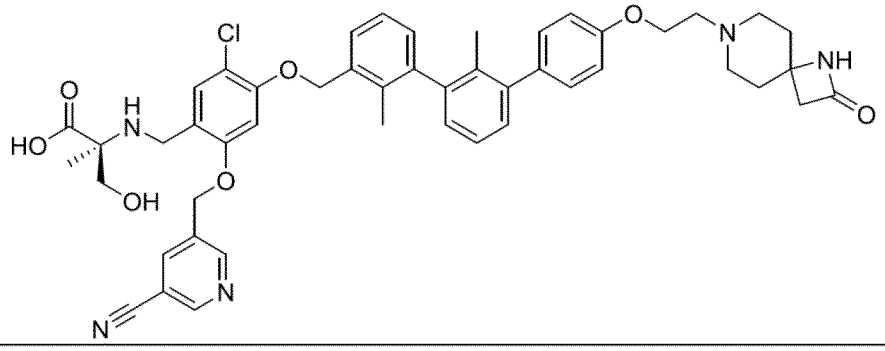
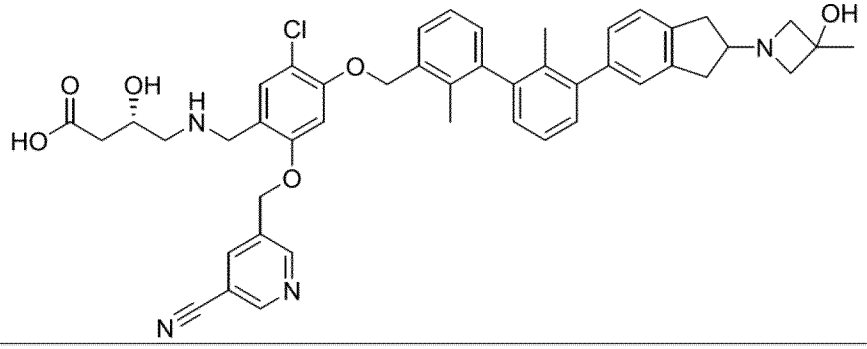
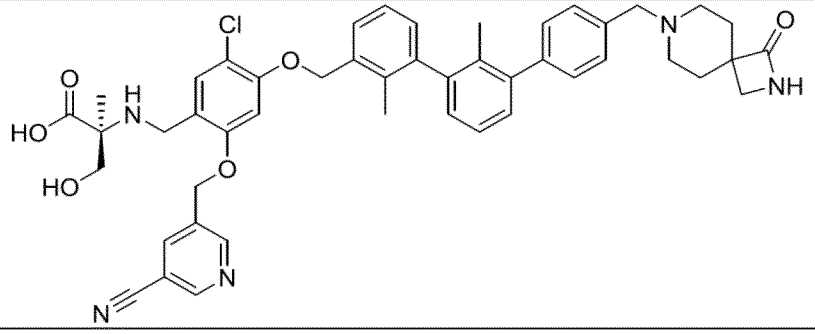
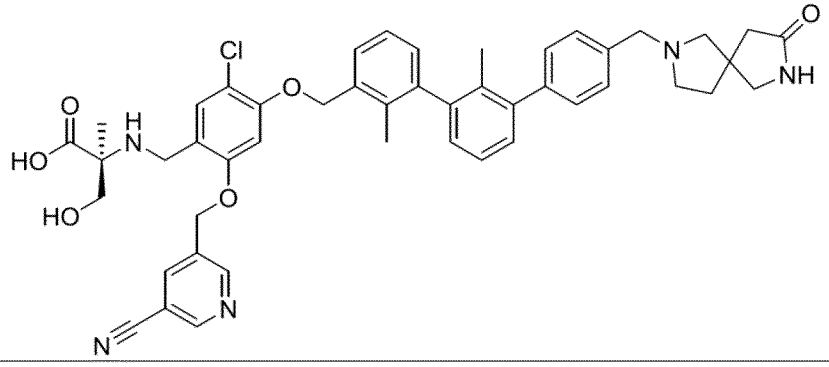
實例編號	結構
415	(3S,3'S)-4,4'-((((([4,4'-聯吲哚啉]-1,1'-二羰基)雙(4-甲基-3,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) 
416	(S)-4-羥基-1-(3-(1'-(5-(((R)-4-羥基-2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基苯甲醯基)-[4,4'-聯吲哚啉]-1-羰基)-4-甲基苯甲基)吡咯啶-2-酮
417	(S)-3-羥基-4-((3-(1'-(5-(((S)-4-羥基-2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基苯甲醯基)-[4,4'-聯吲哚啉]-1-羰基)-4-甲基苯甲基)胺基)丁酸
418	(3S,3'S)-4,4'-((((([4,4'-聯吲哚啉]-1,1'-二羰基)雙(3-甲基-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) 
419	(S)-3-羥基-4-((4-(1'-(4-(((S)-4-羥基-2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基)-2-甲基苯甲醯基)-[4,4'-聯吲哚啉]-1-羰基)-3-甲基苯甲基)胺基)丁酸
420	1,1'-((([4,4'-聯吲哚啉]-1,1'-二羰基)雙(3-甲基-4,1-伸苯基))雙(亞甲基))雙(吡咯啶-2-酮) 
422	(2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(亞甲基))雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))二丙醯胺 

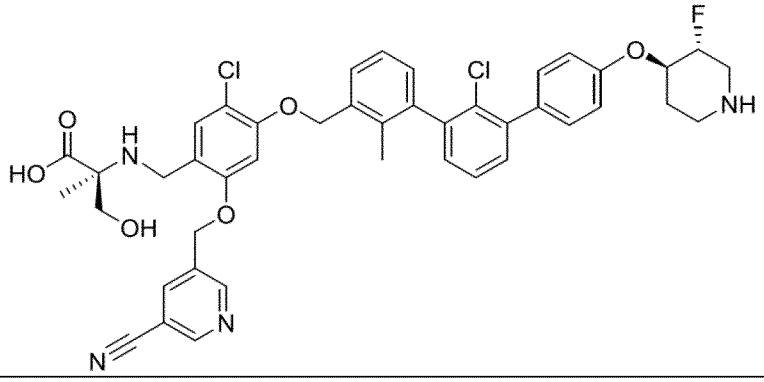
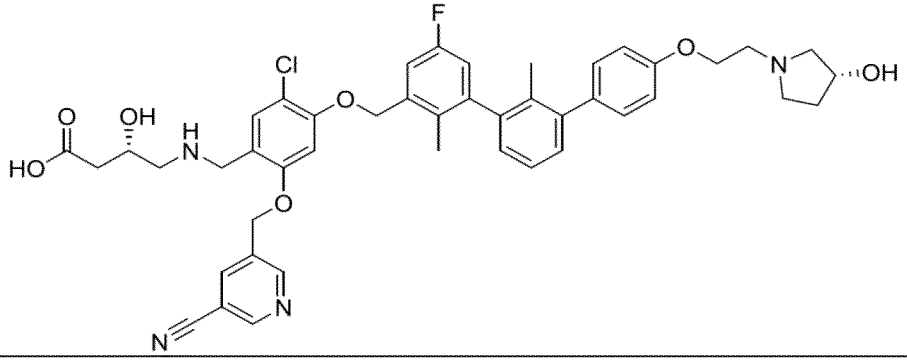
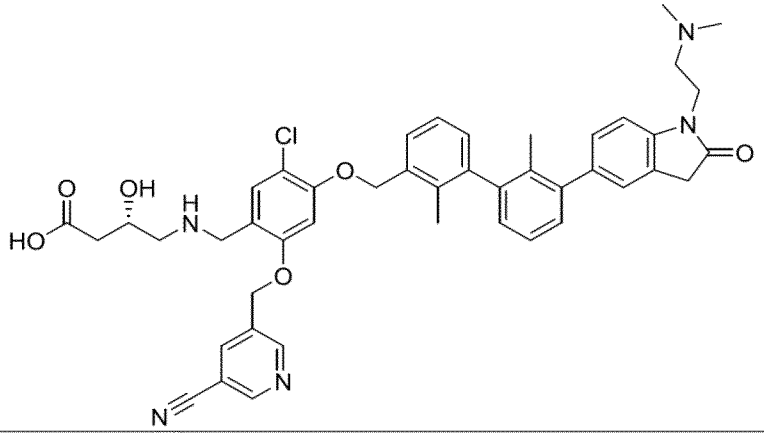
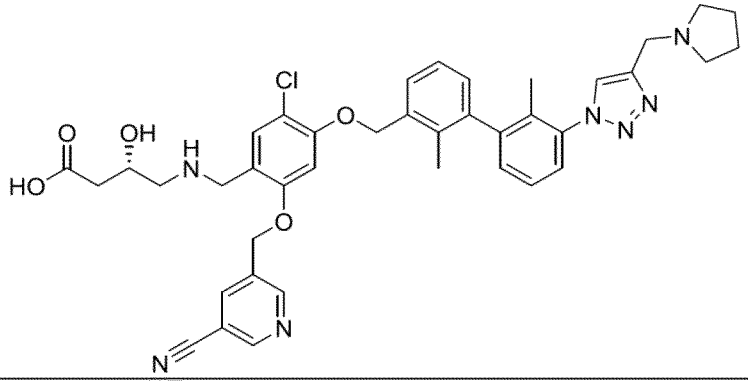
實例編號	結構
423	(3R,3'R)-4,4'-(((2,2'-(2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(苯并[d]噻唑-6,2-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸) 

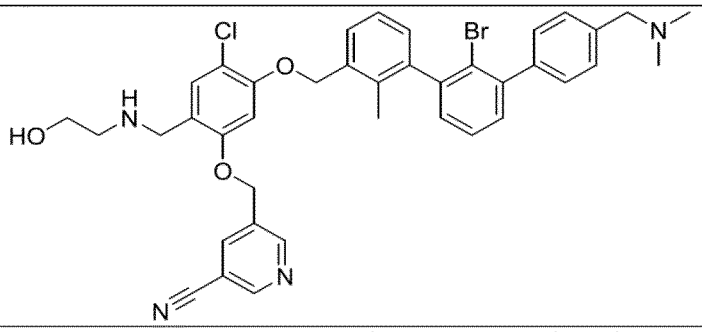
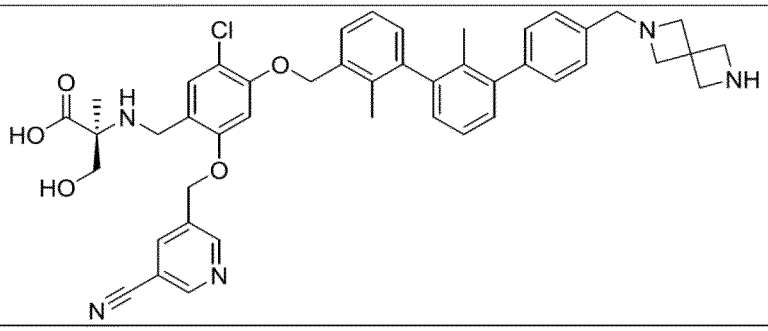
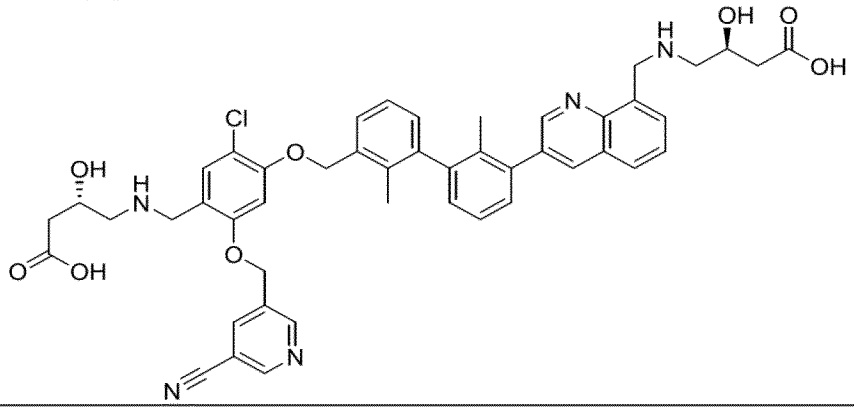
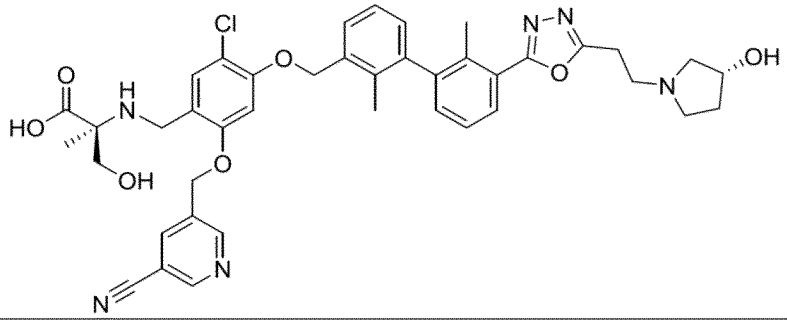
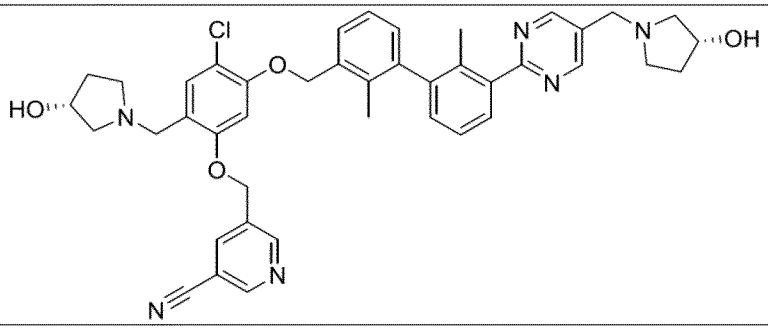
實例編號	結構
425	
426	
428	
429	
430	

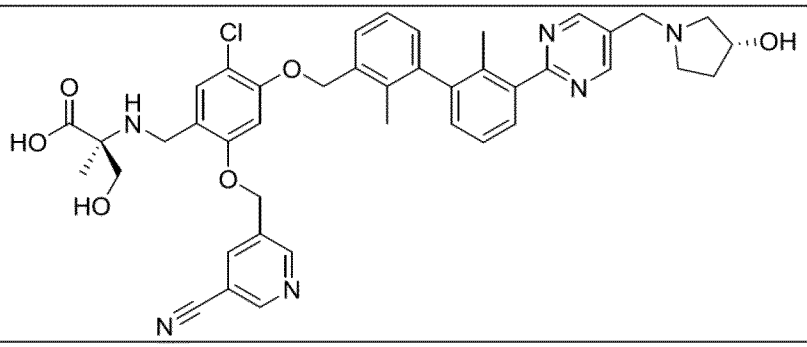
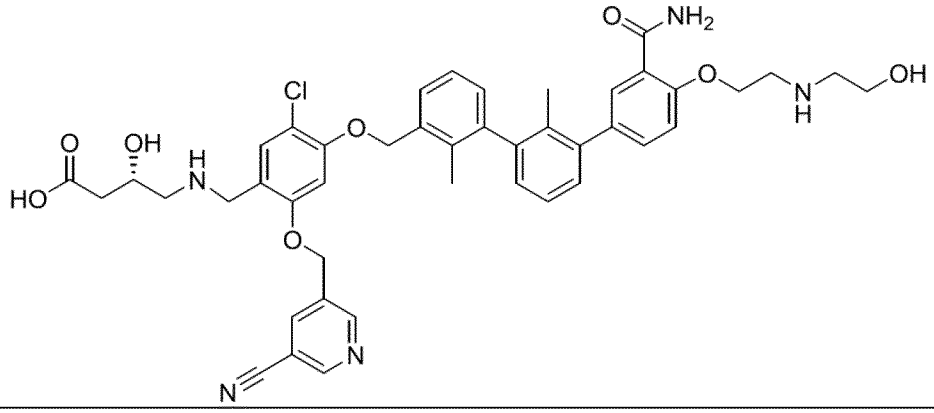
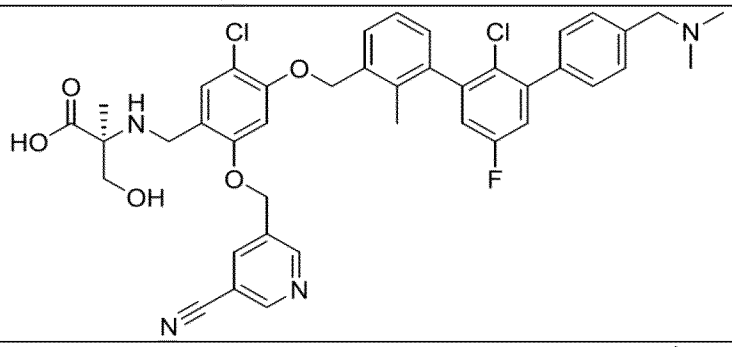
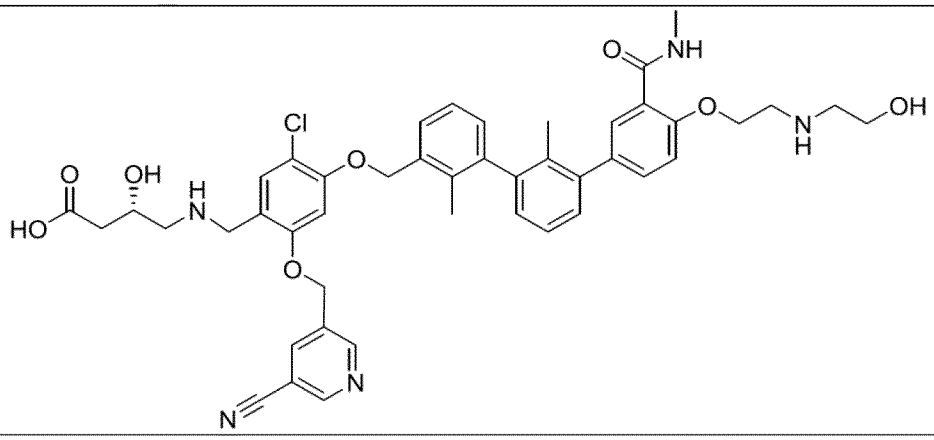
實例編號	結構
431	
432	
433	
434	
435	

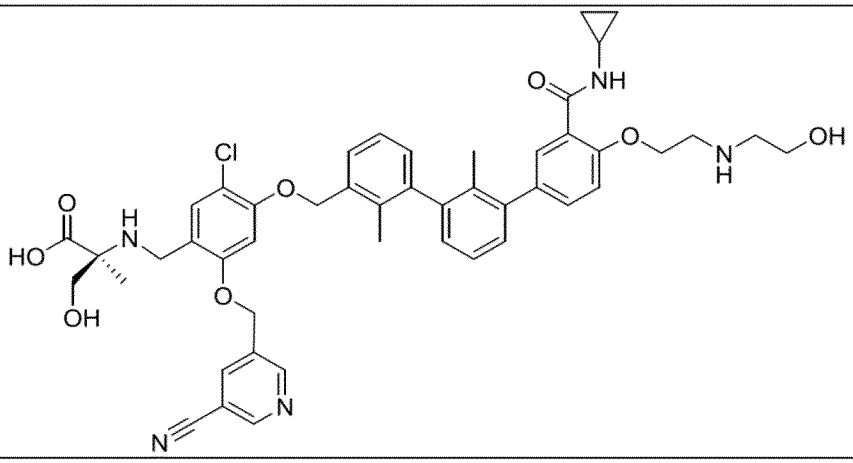
實例編號	結構
436	
437	
438	
439	

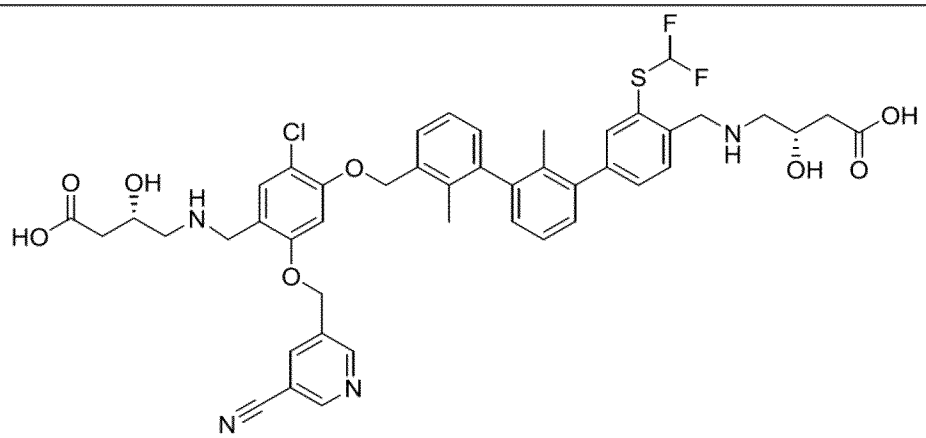
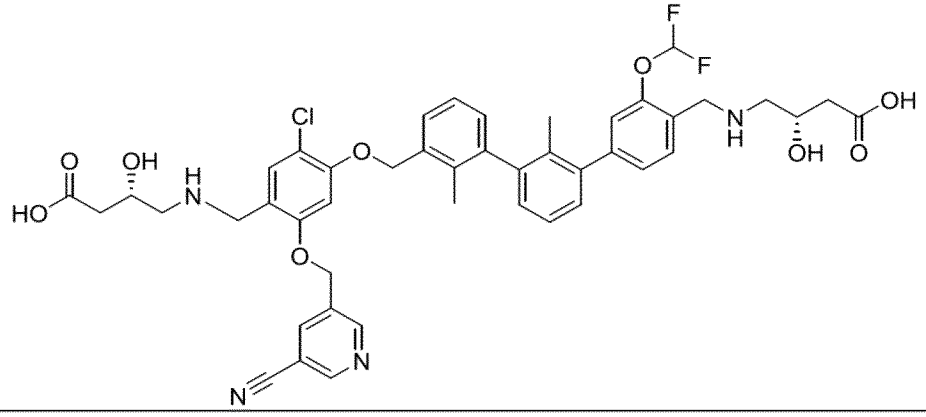
實例編號	結構
440	
441	
442	
443	
444	

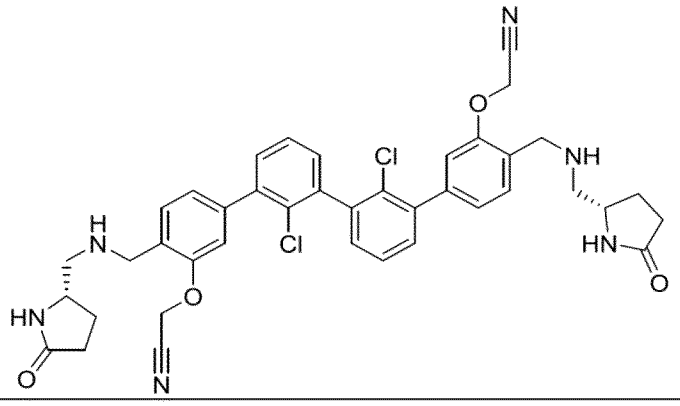
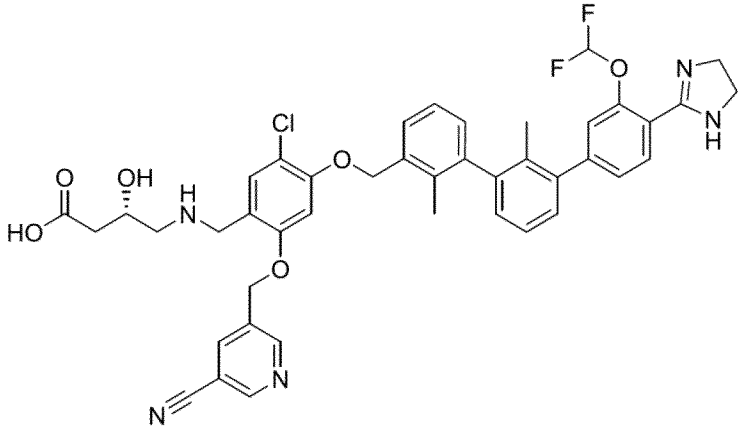
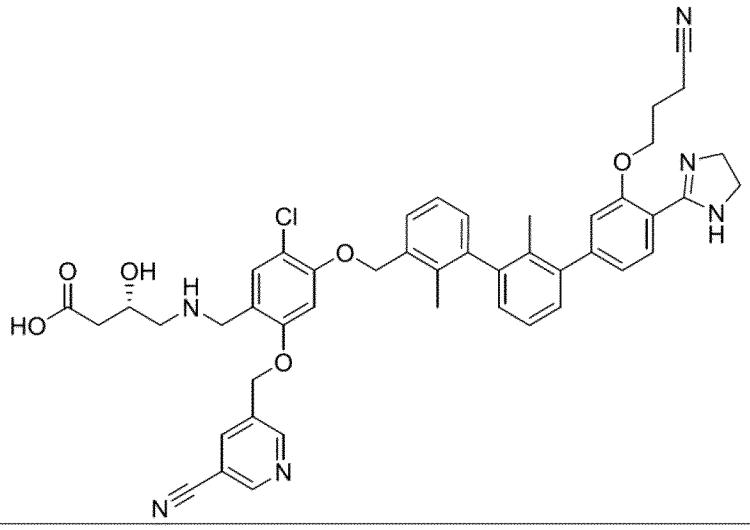
實例編號	結構
445	
446	
448	
449	

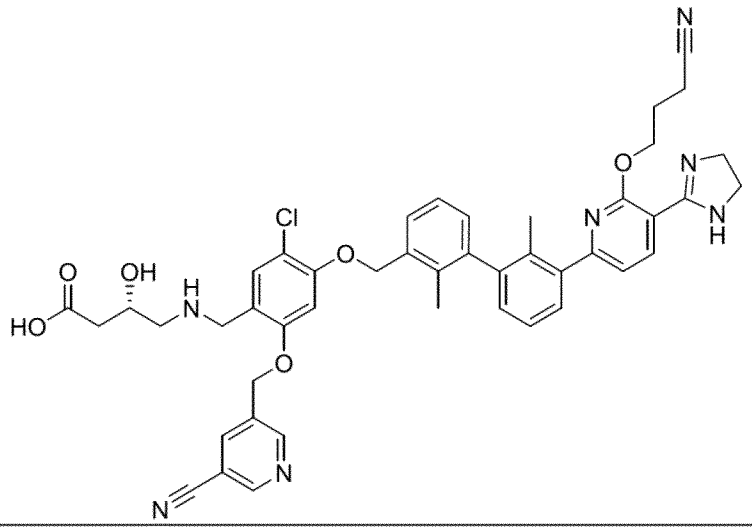
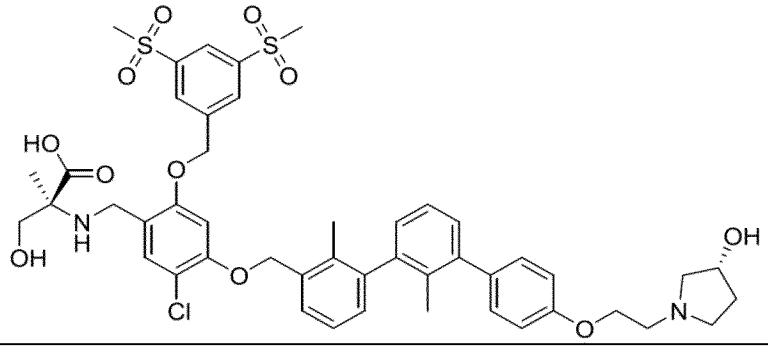
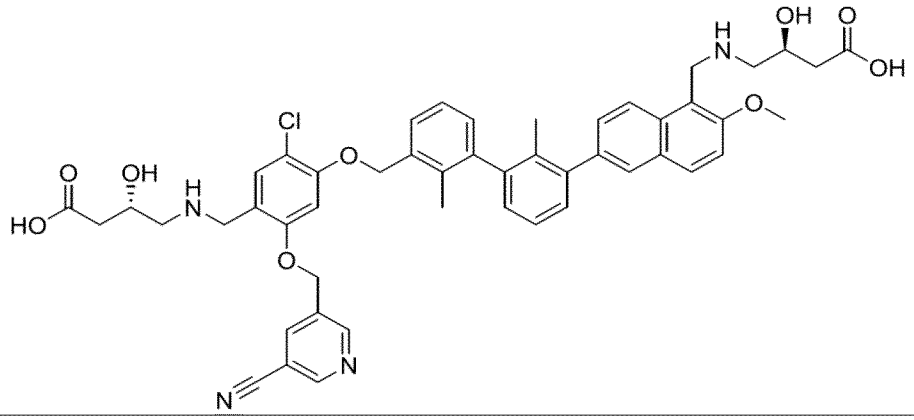
實例編號	結構
450	
451	
452	
453	
454	

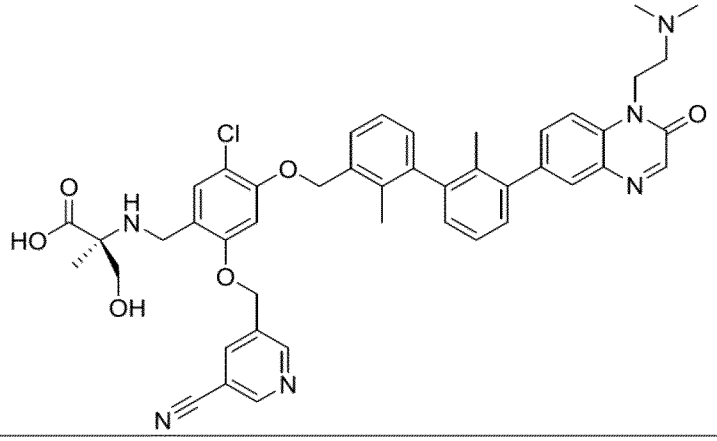
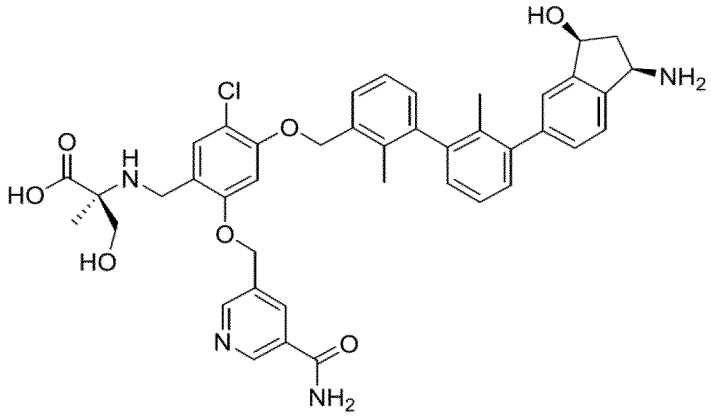
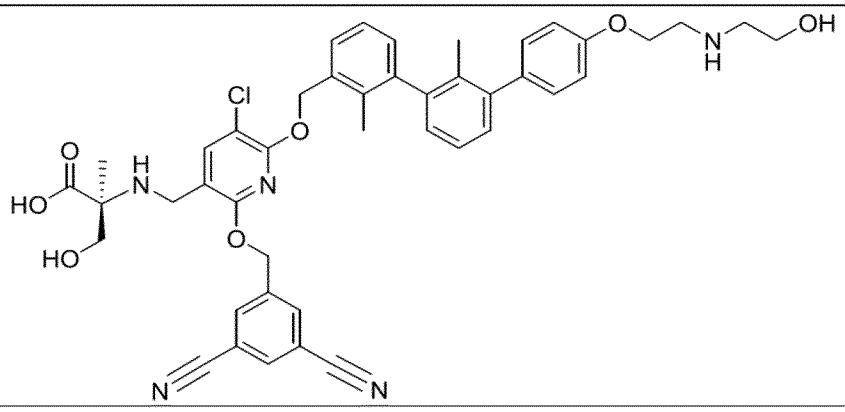
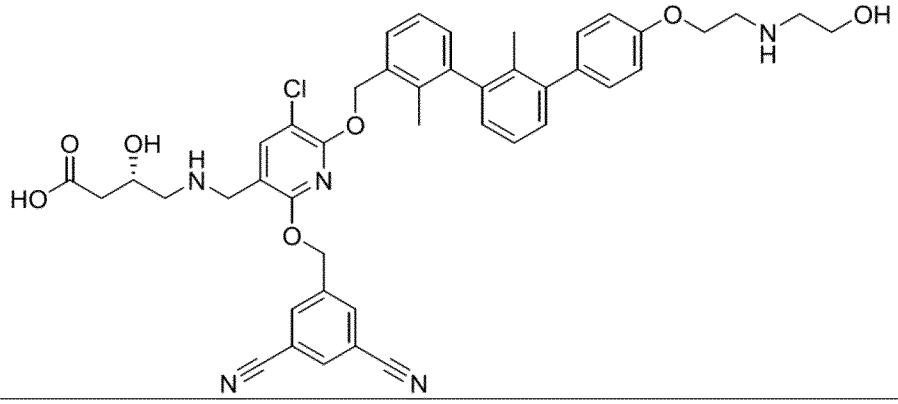
實例編號	結構
455	
456	
457	
458	

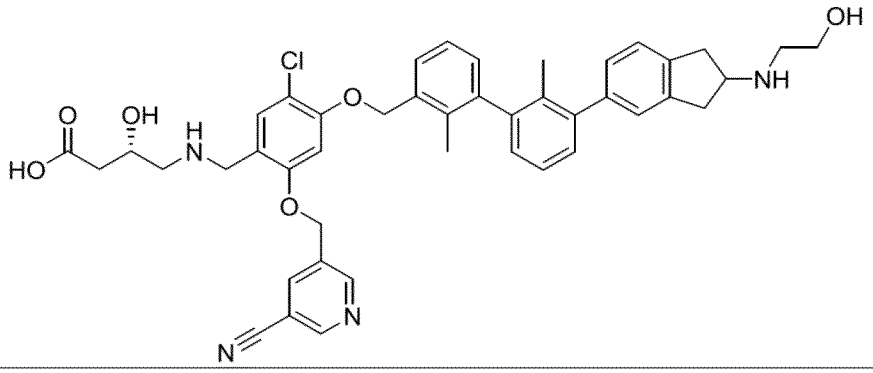
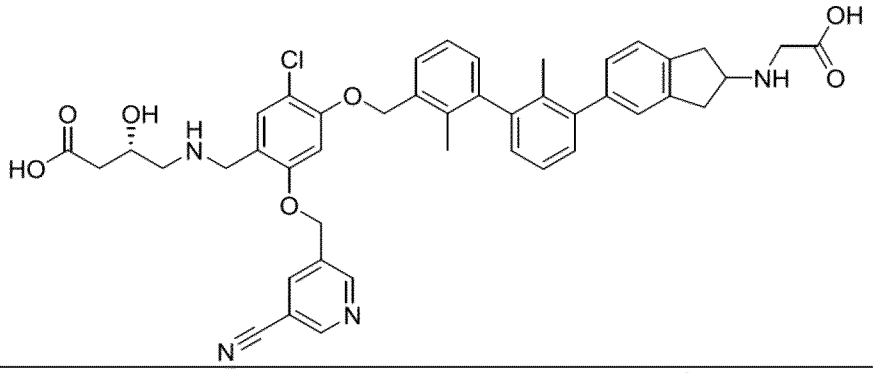
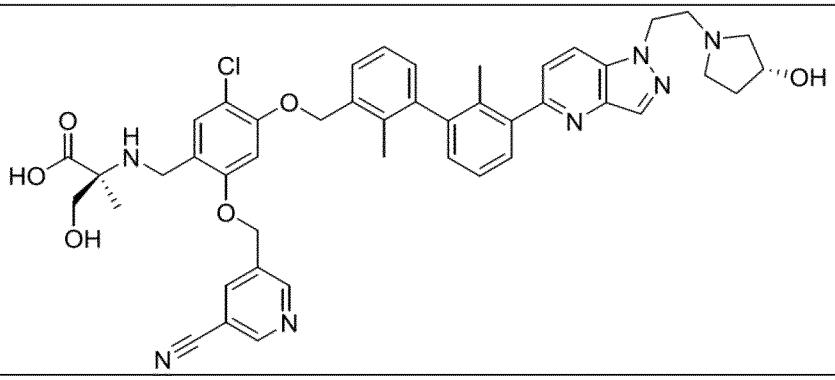
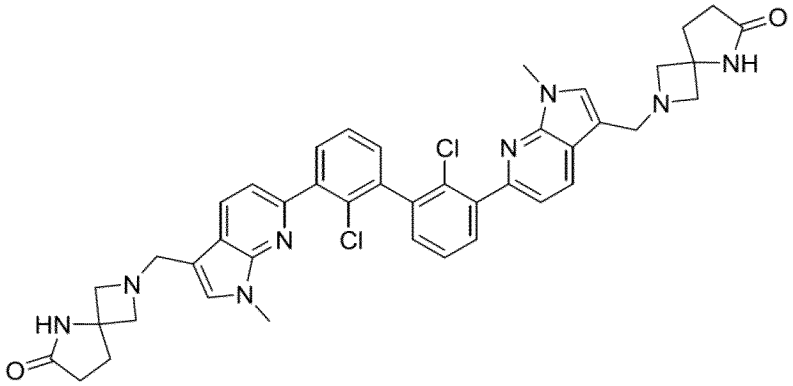
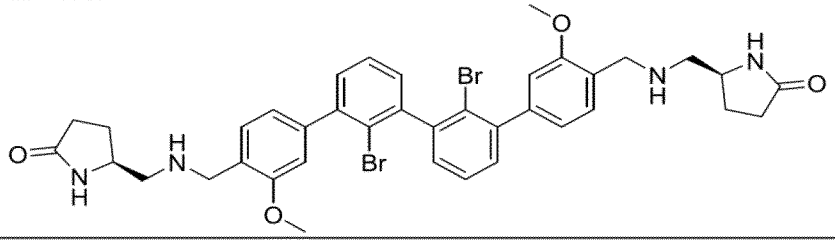
實例編號	結構
459	

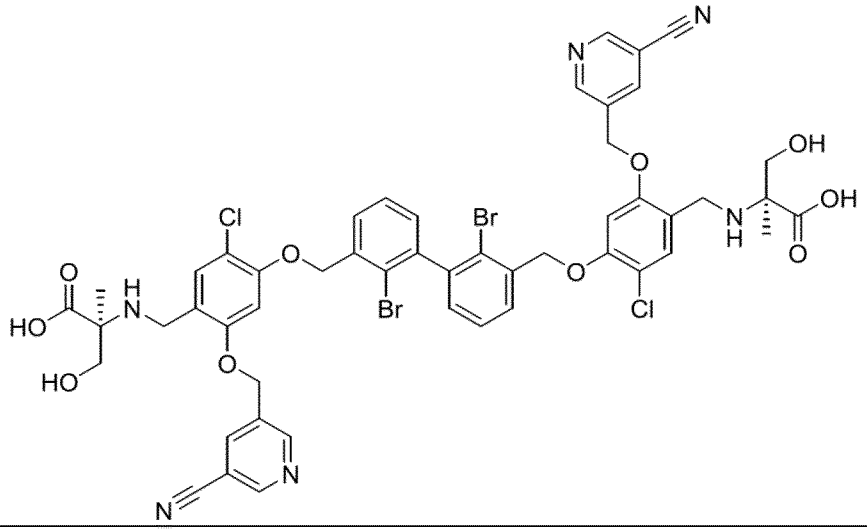
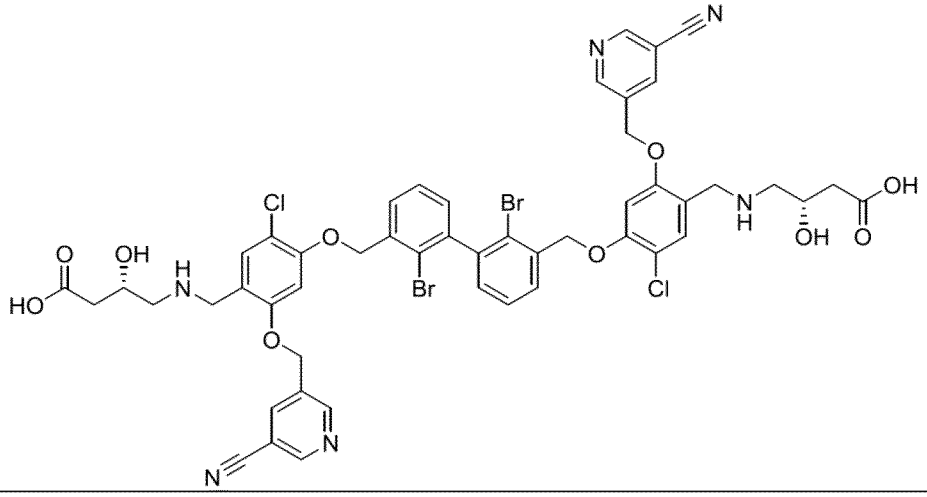
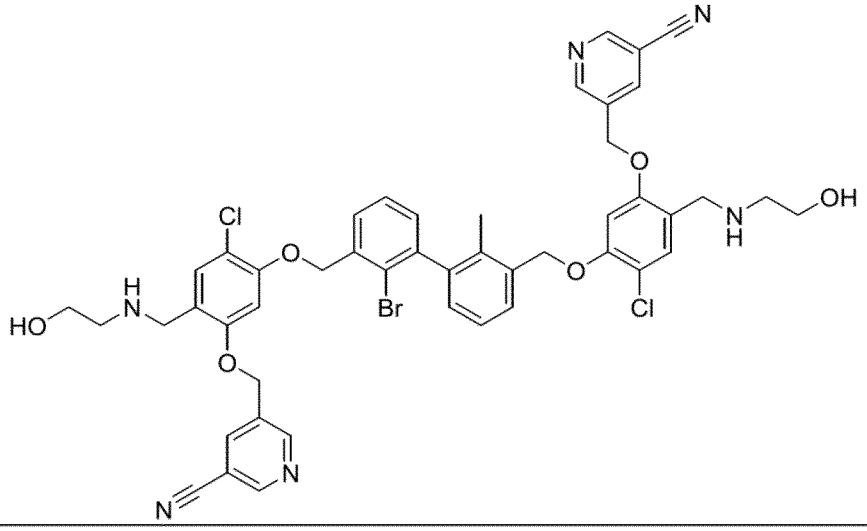
實例編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)
460		875.03
461		859.06

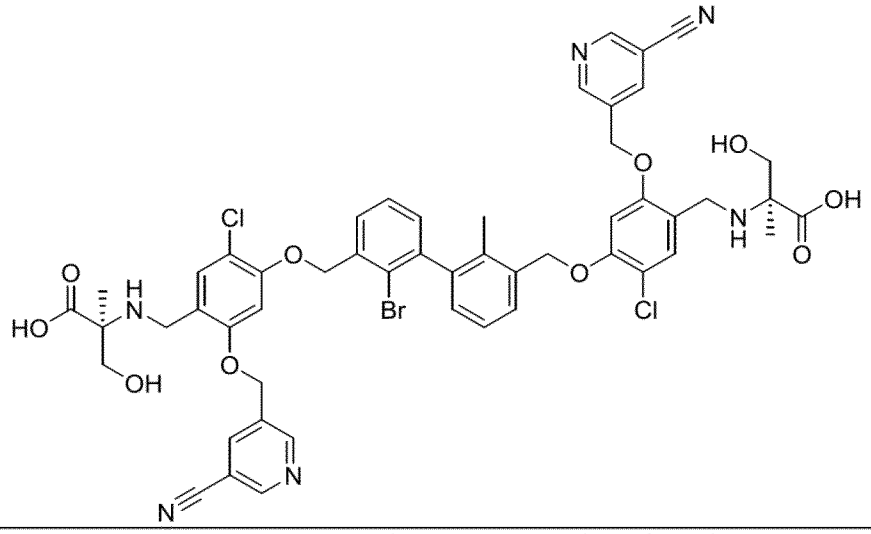
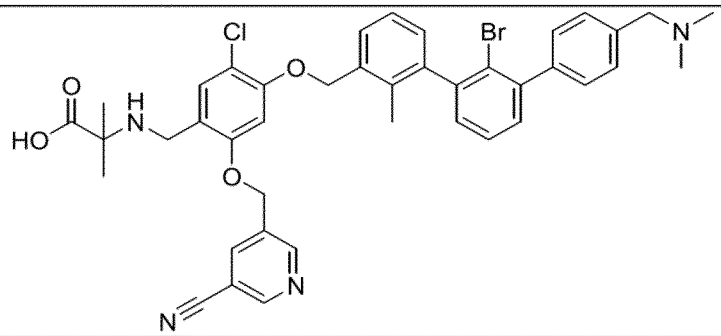
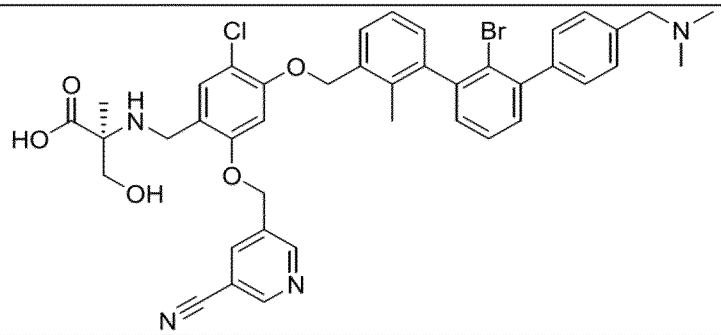
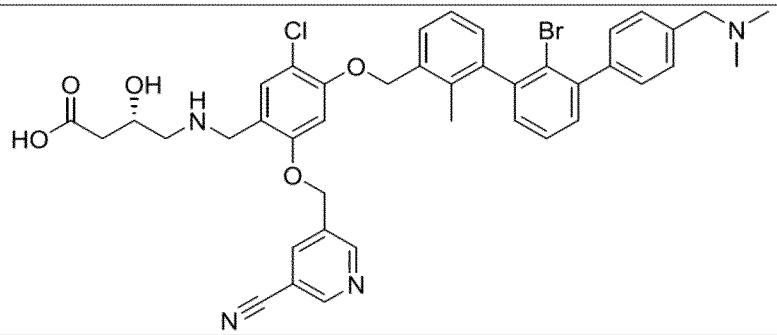
實例編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)
463		737.17
464		796.31
465		813.17

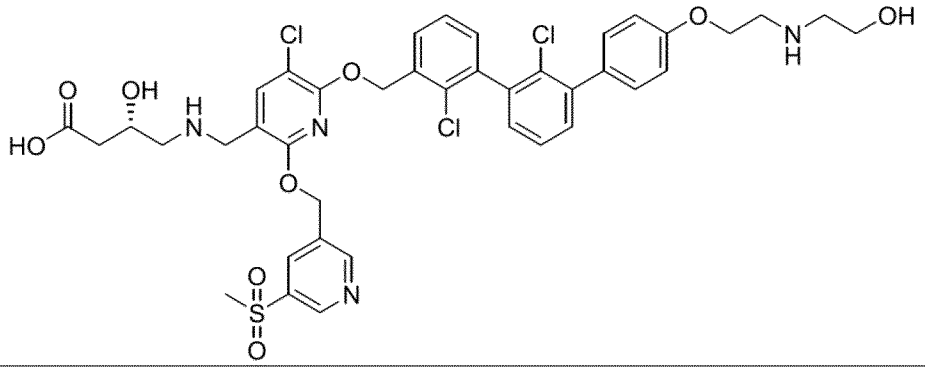
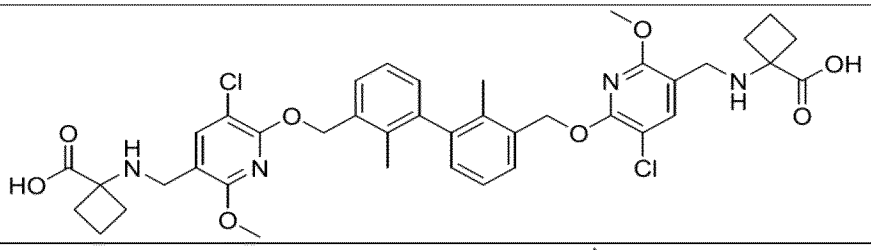
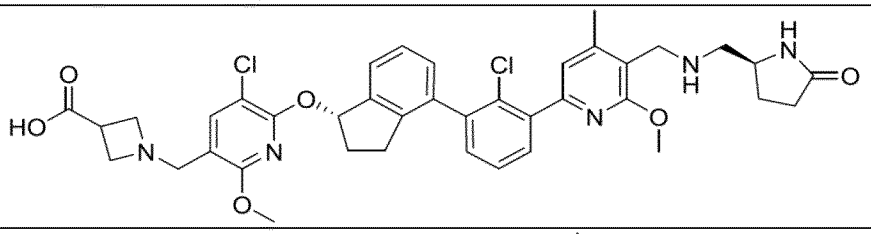
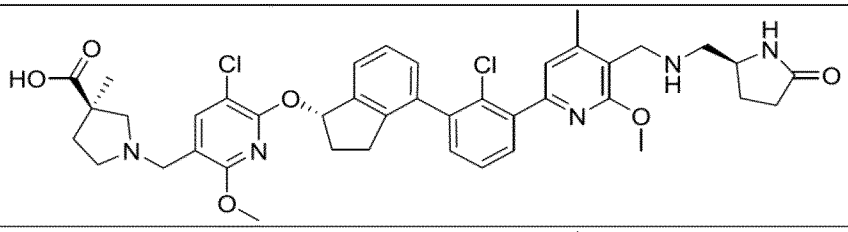
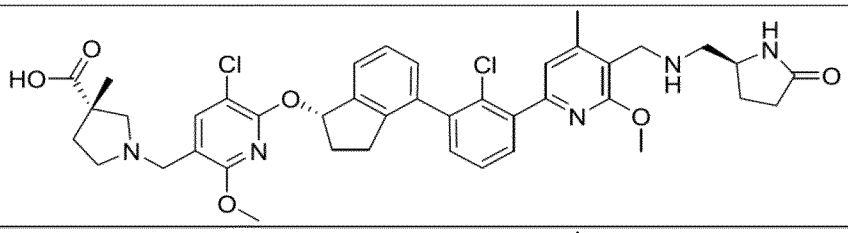
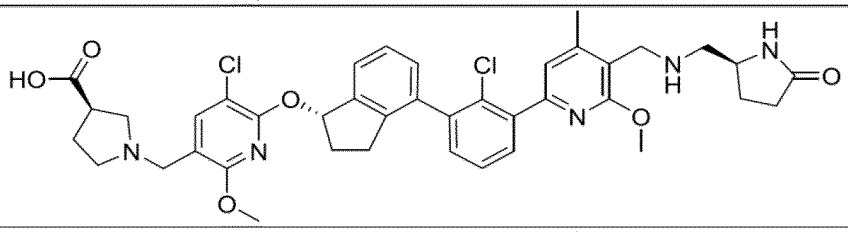
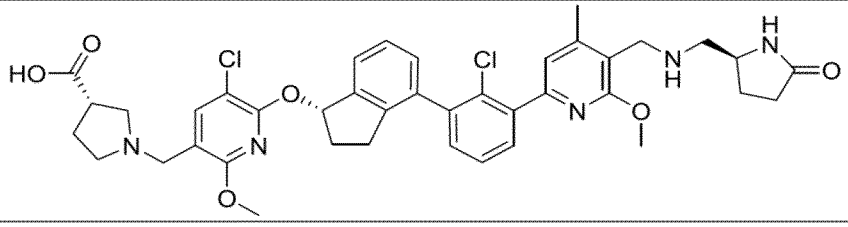
實例編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)
466		814.21
467		921.2
468		873.9

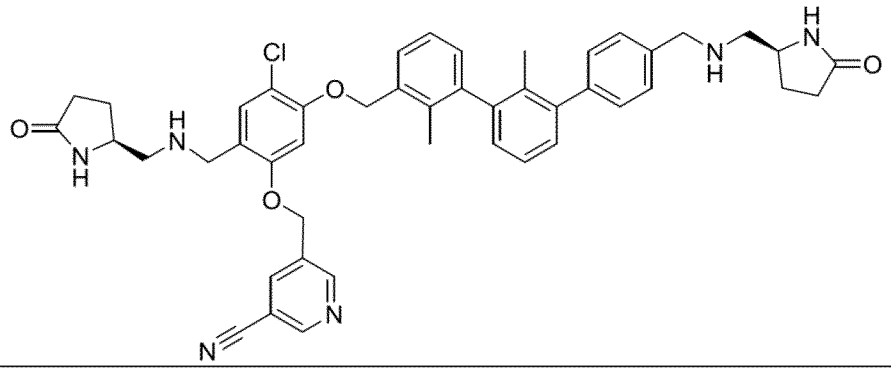
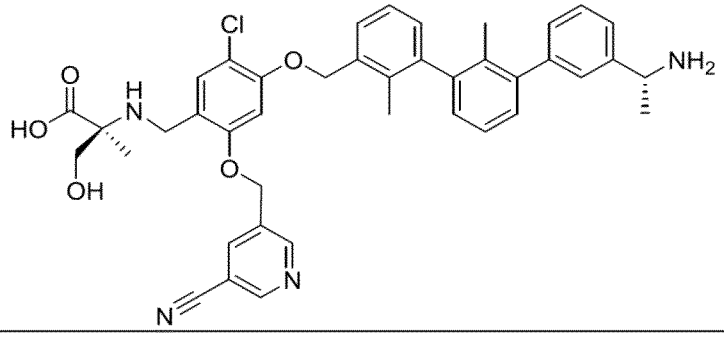
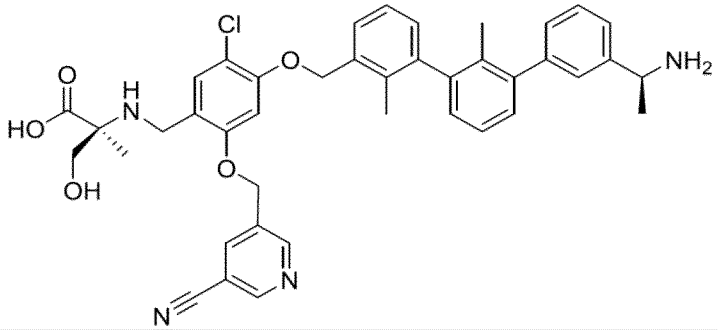
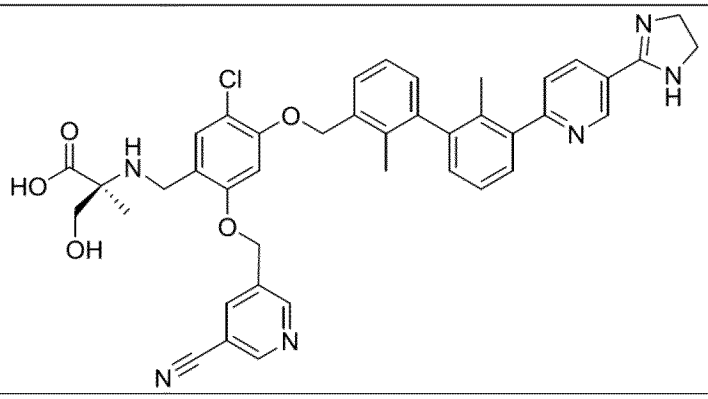
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H$^+$)
469		801.12
470		751.3
471		790.3
472		790.3

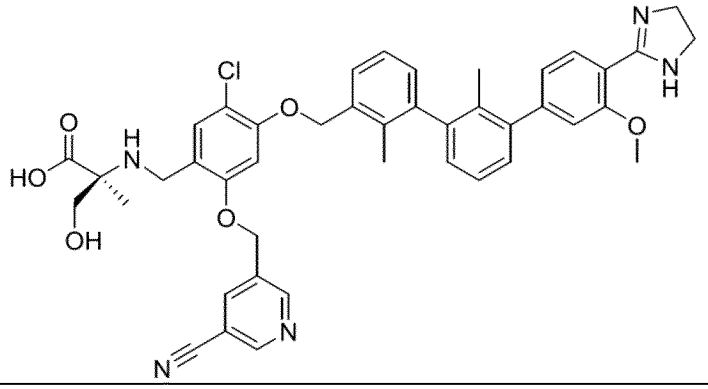
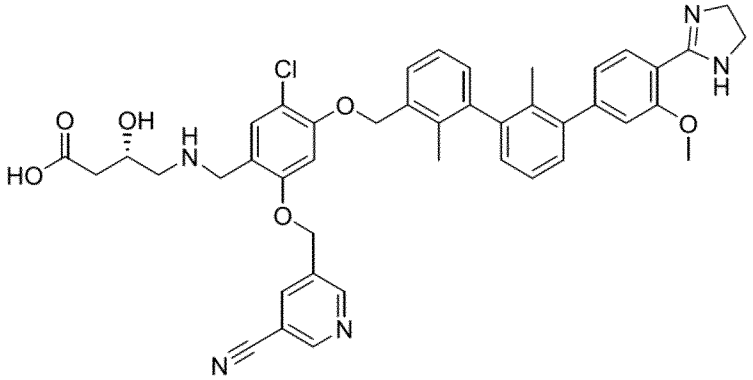
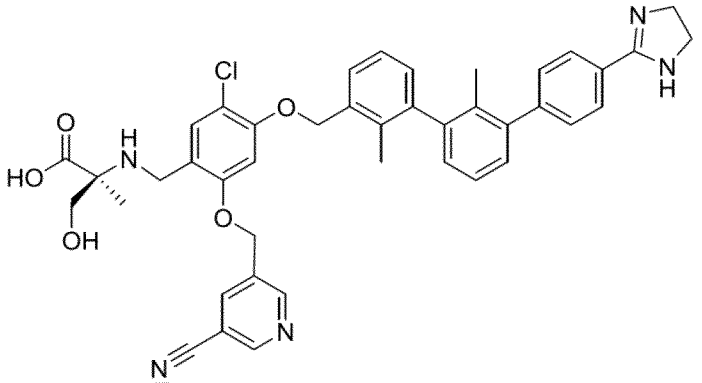
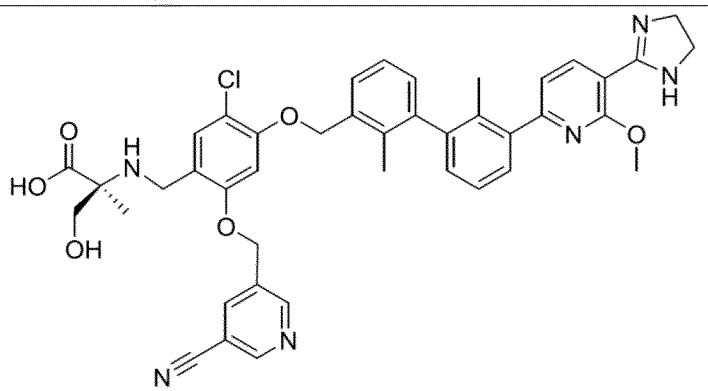
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H$^+$)
473		761.1
474		775.2
475		816.2
476		759.2
477		775

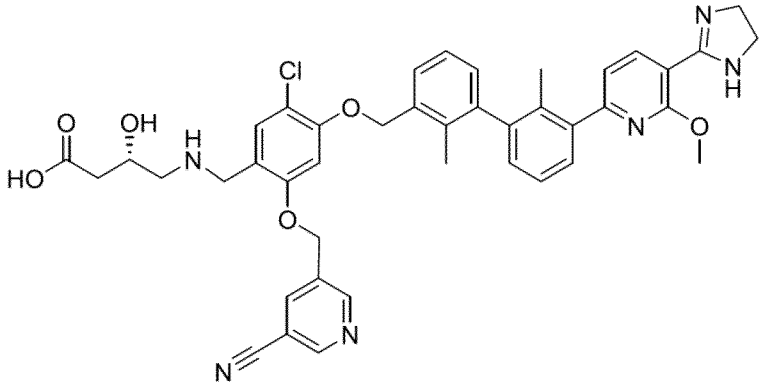
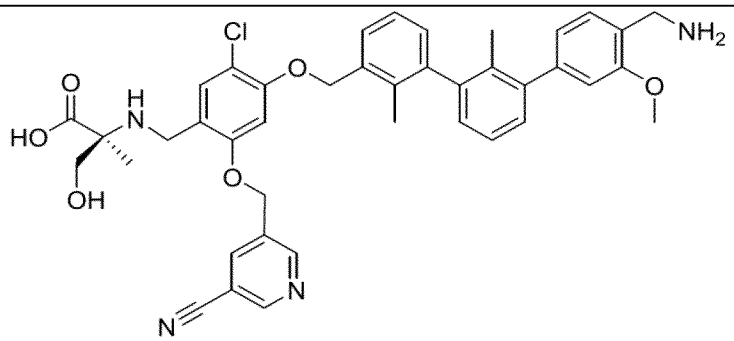
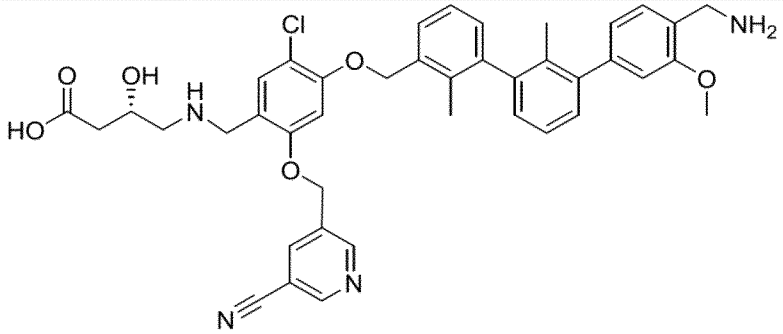
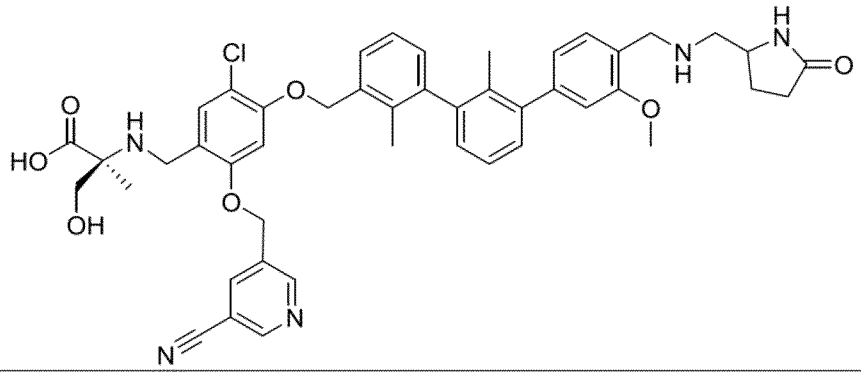
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H$^+$)
478		1117.1
479		1117.1
480		937.2

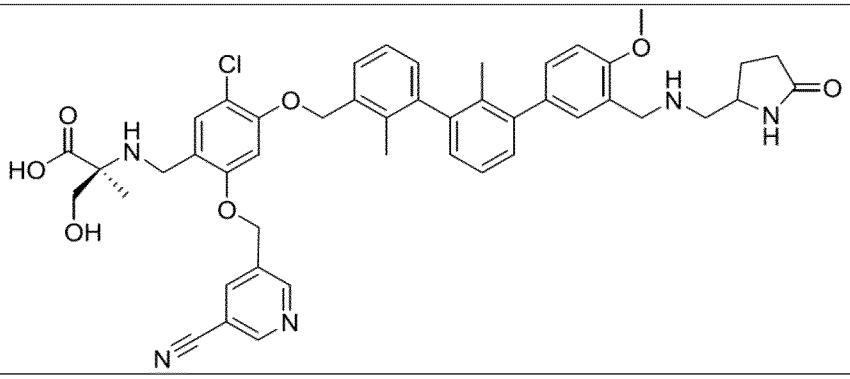
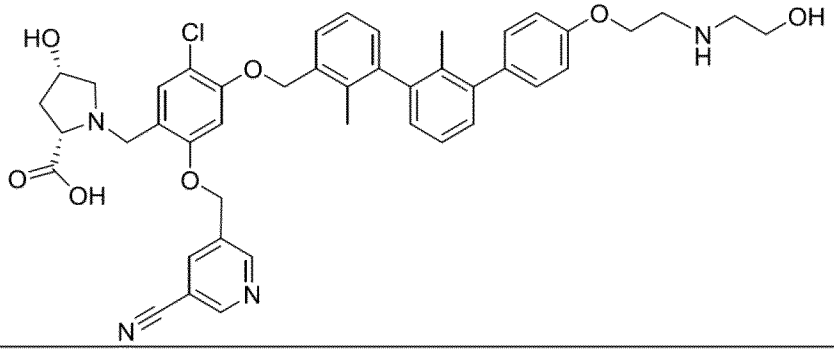
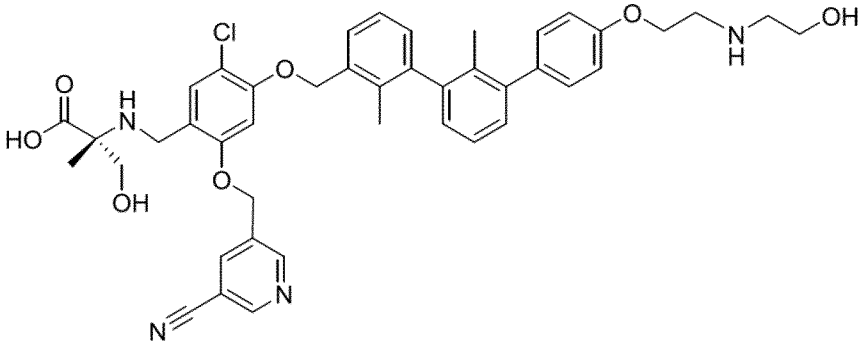
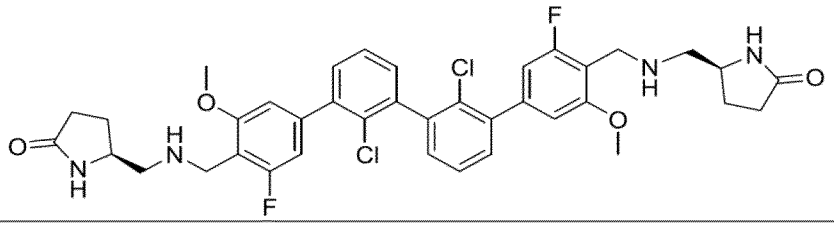
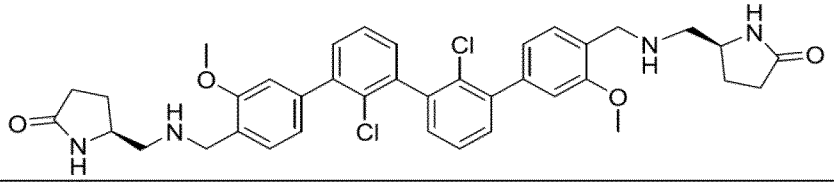
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H$^+$)
481		1053.2
482		767.2
483		783.2
484		783.2

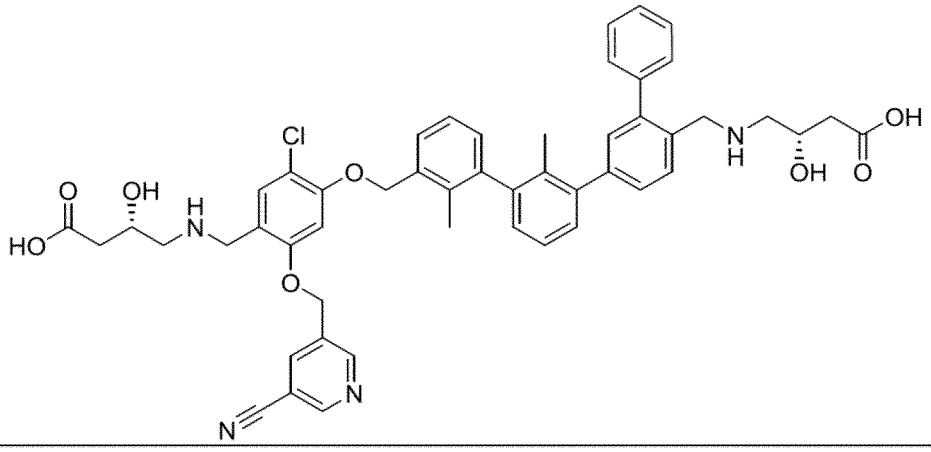
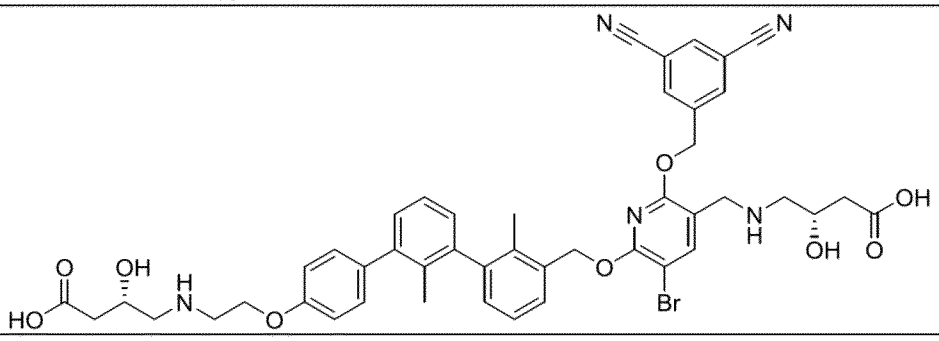
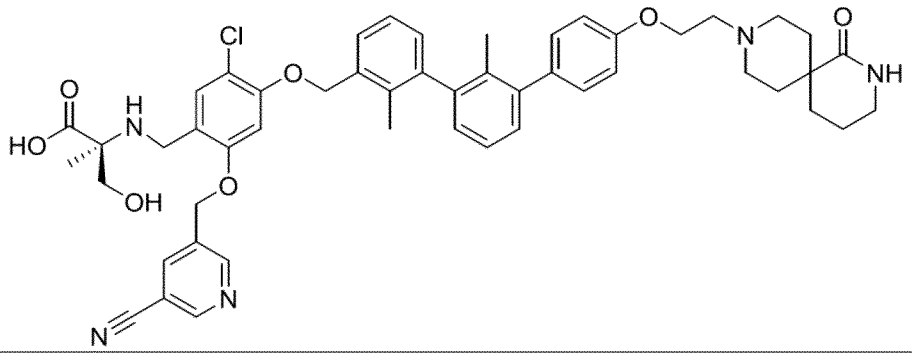
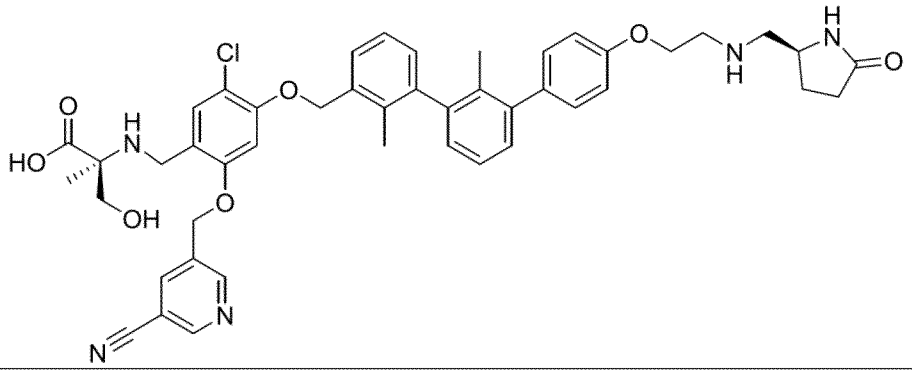
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H$^+$)
485		859.3
486		779.2
487		745.98
488		773.942
489		773.946
490		759.991
491		759.933

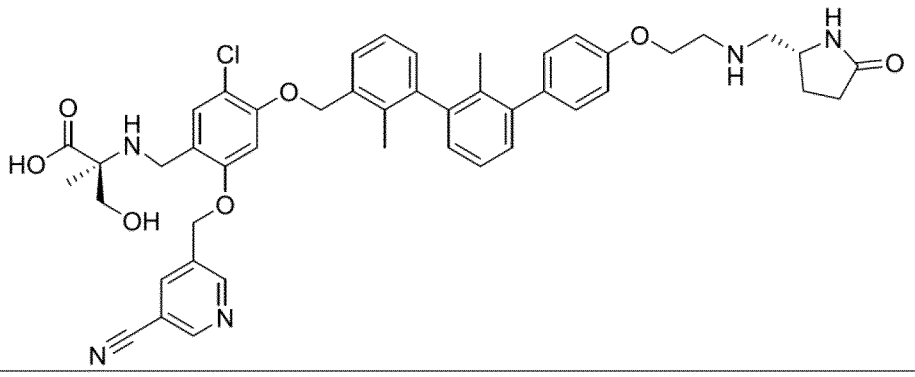
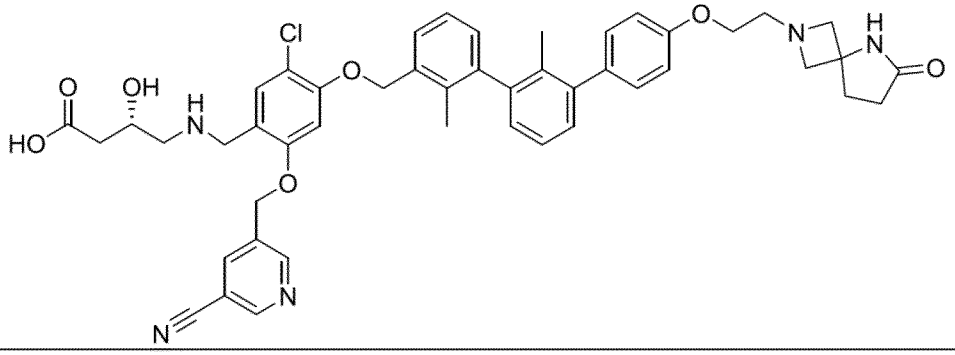
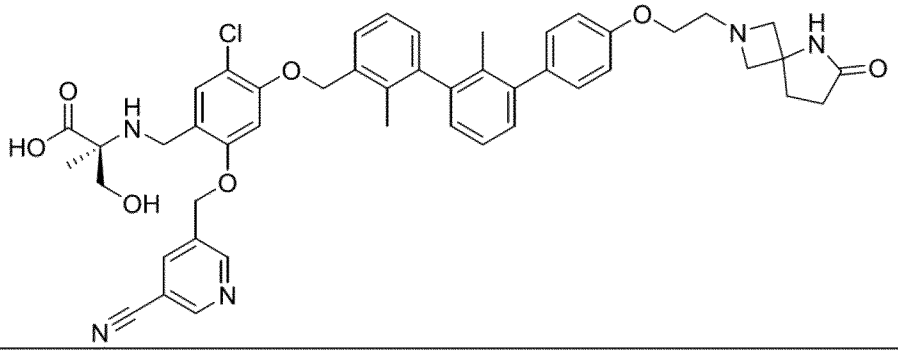
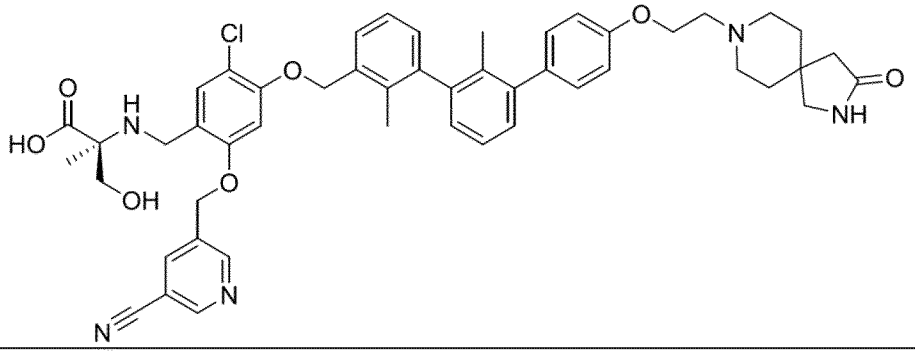
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H$^+$)
497		783.164
498		705.004
499		705.008
500		731.089

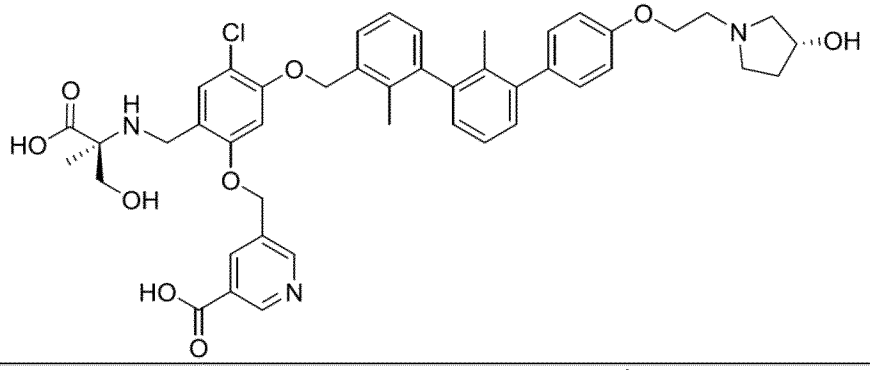
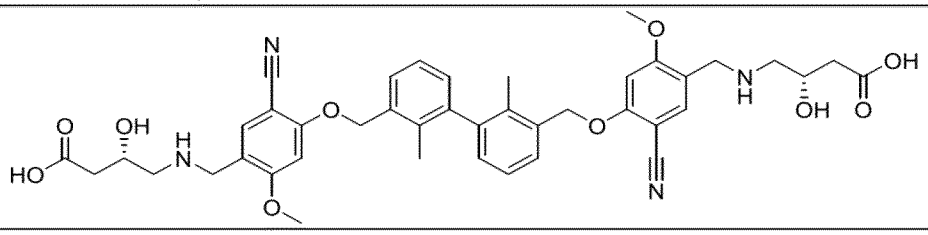
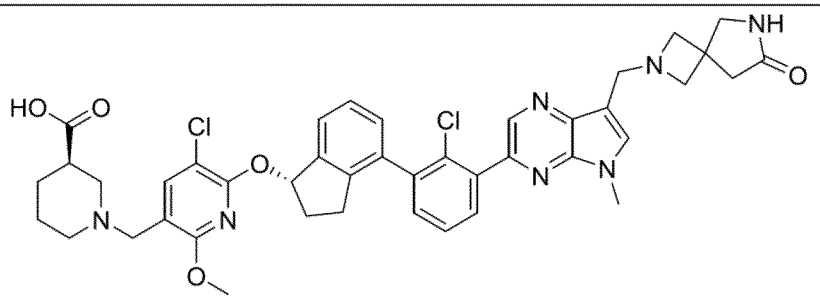
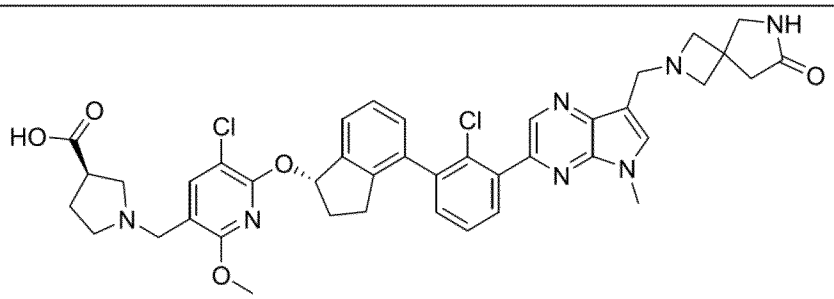
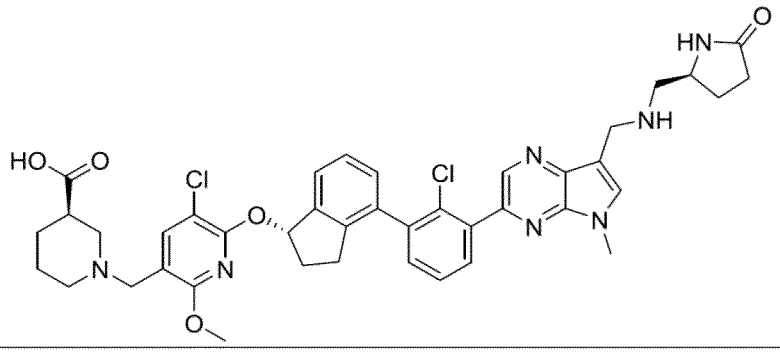
實例編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)
501		760.244
502		760.31
503		730.131
504		761.175

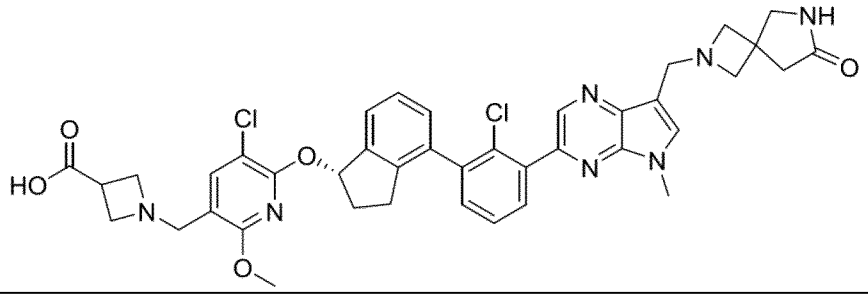
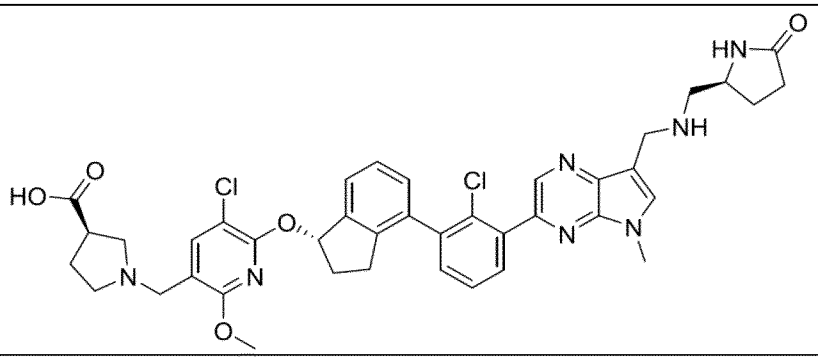
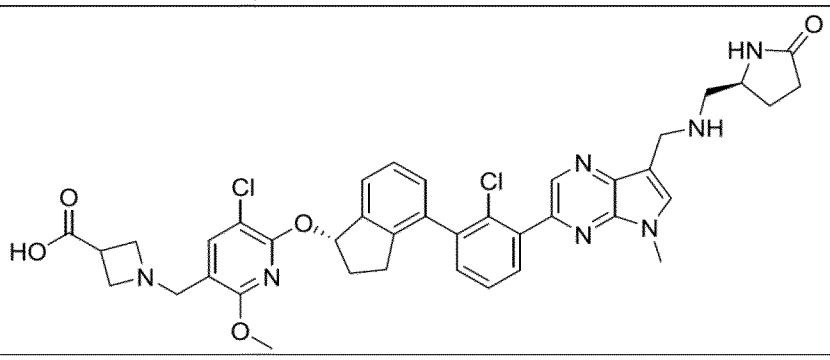
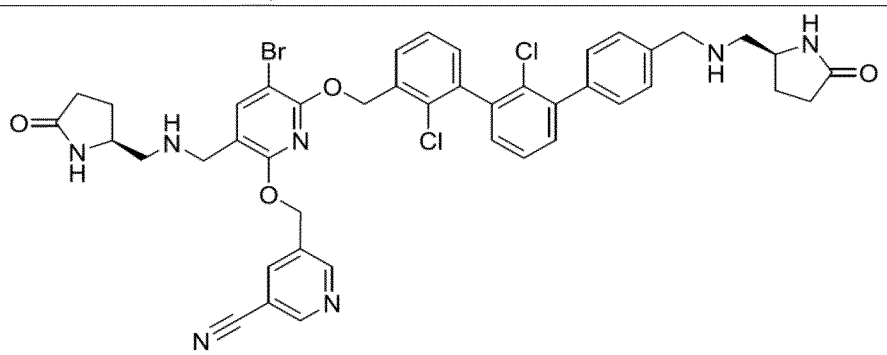
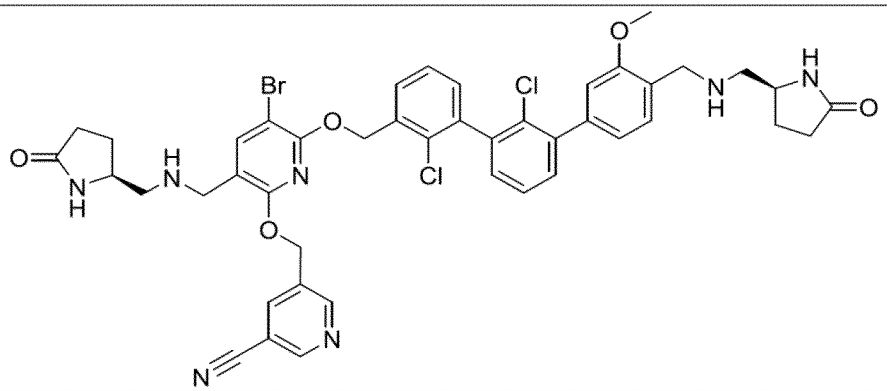
實例編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)
505		761.175
506		721.033
507		721.087
508		818.131

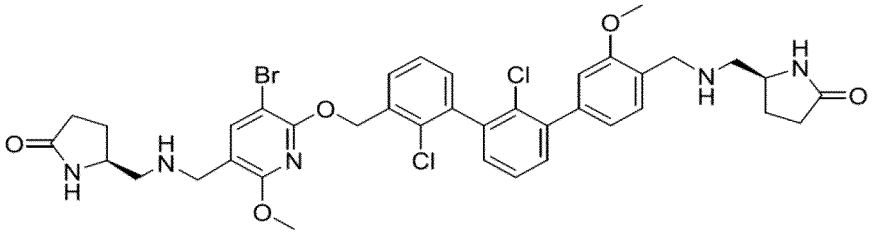
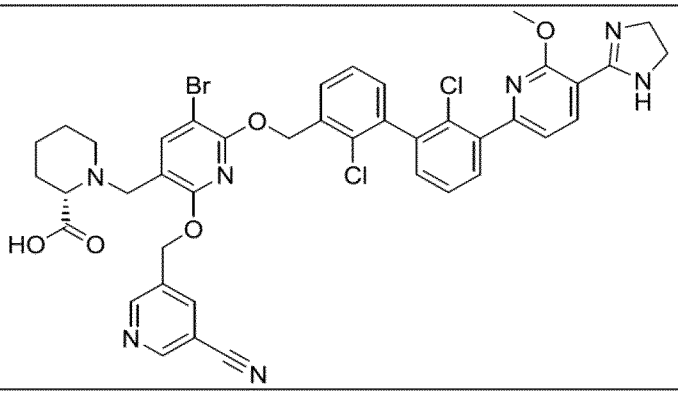
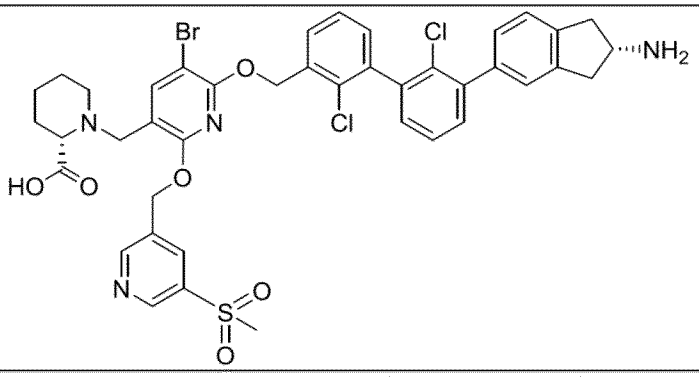
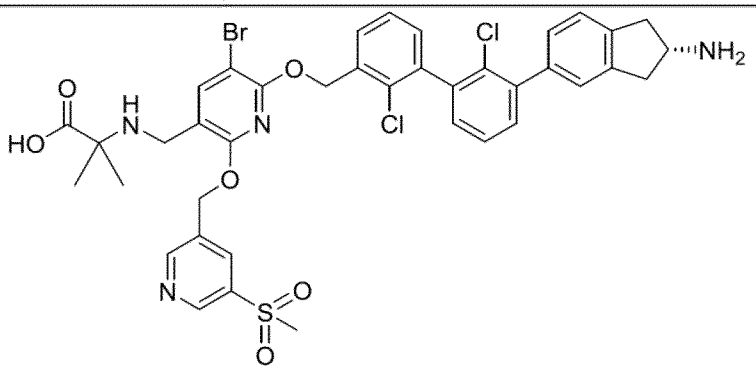
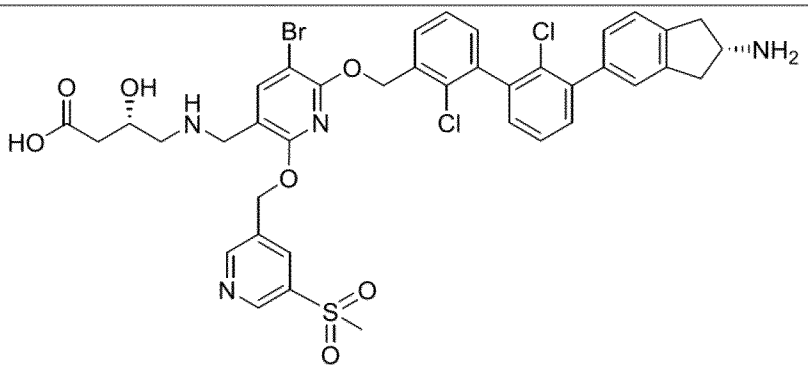
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H$^+$)
509		818.128
510		777.1
511		765.053
512		723.65
513		687.67

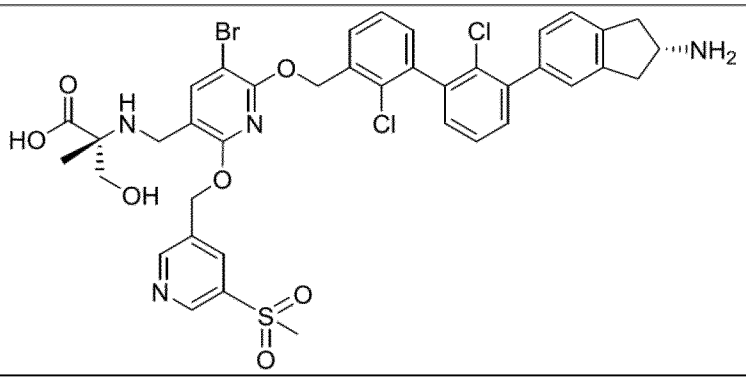
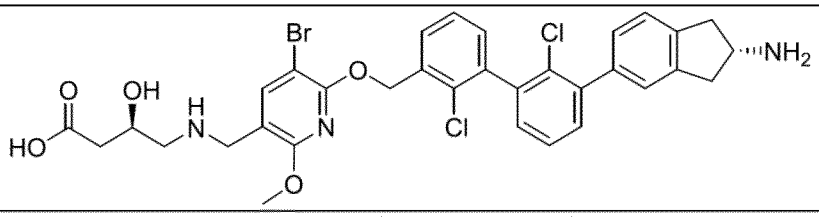
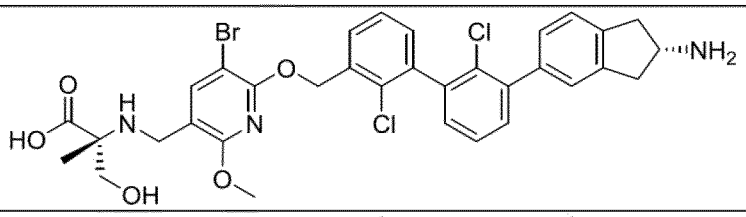
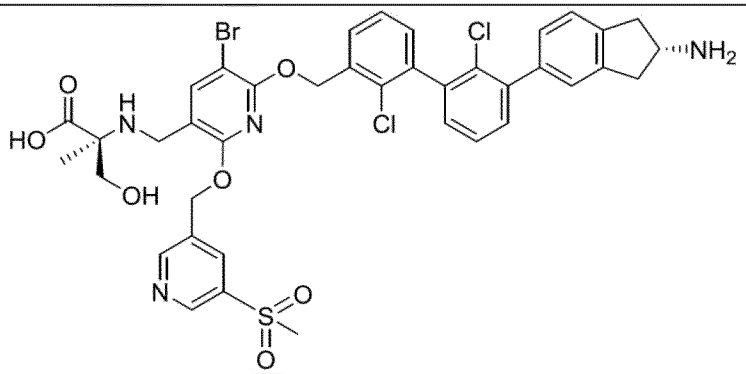
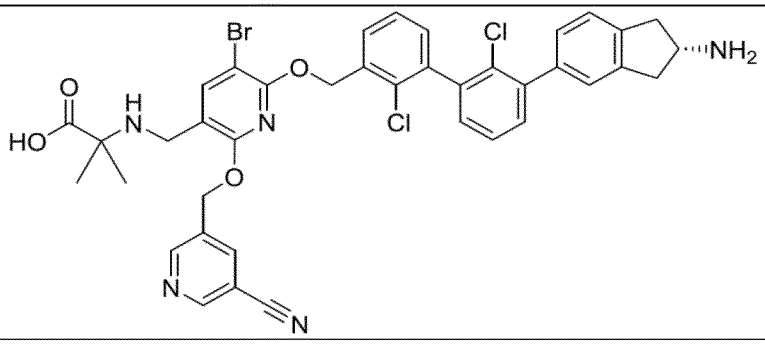
實例編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)
514		869.62
515		892.19
516		872.26
517		818.12

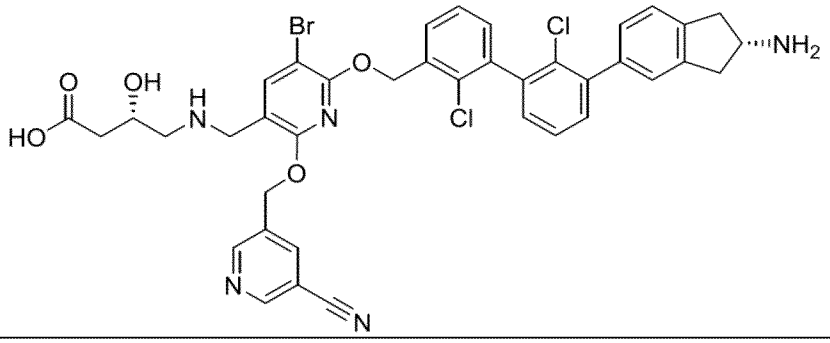
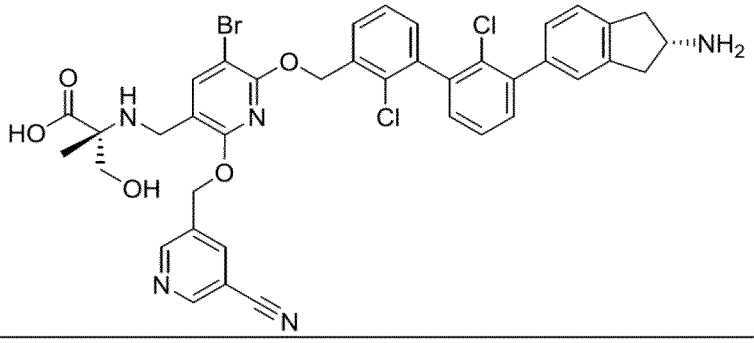
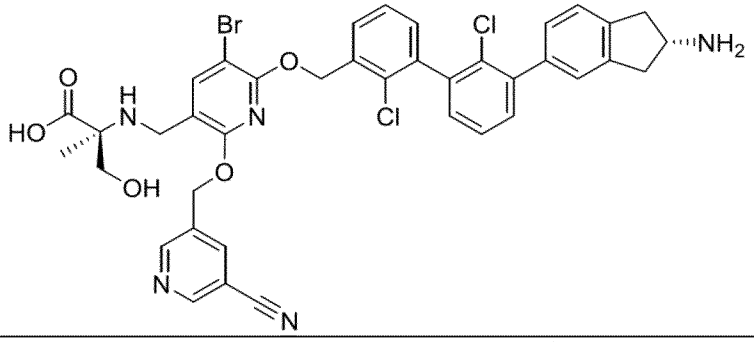
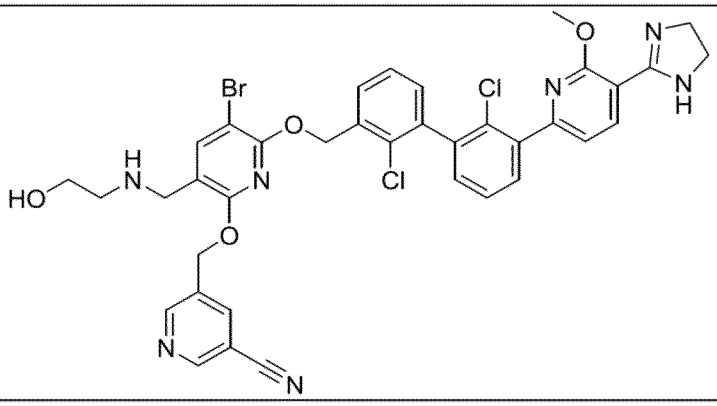
實例編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)
518		818.1
519		830.12
520		830.07
521		858.05

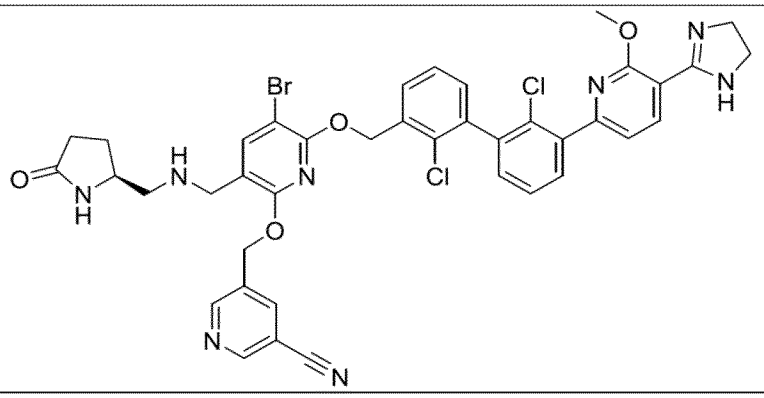
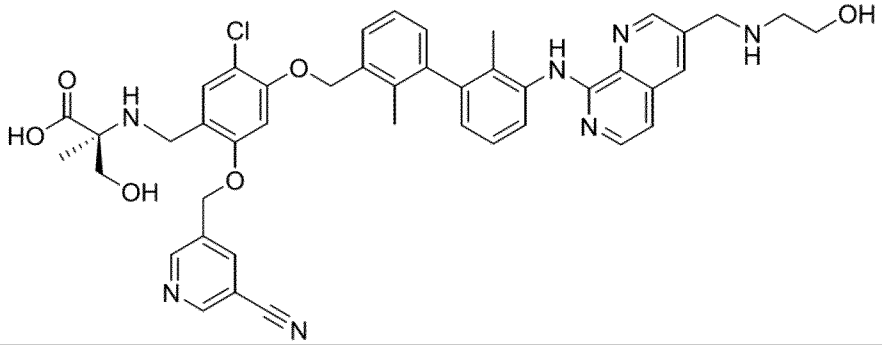
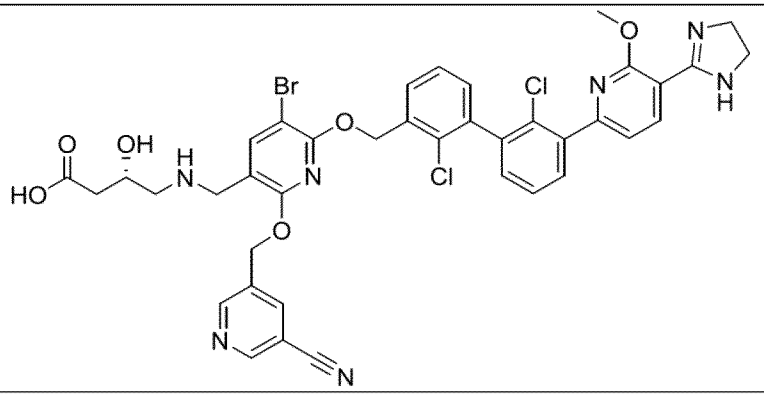
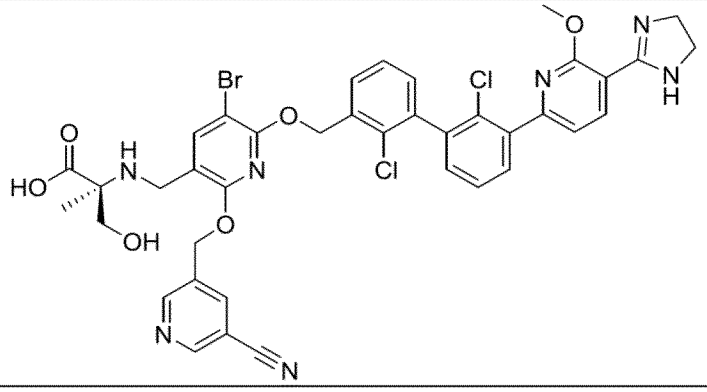
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H$^+$)
522		810.01
523		767.16
524		796.09
525		782.06
526		784.1

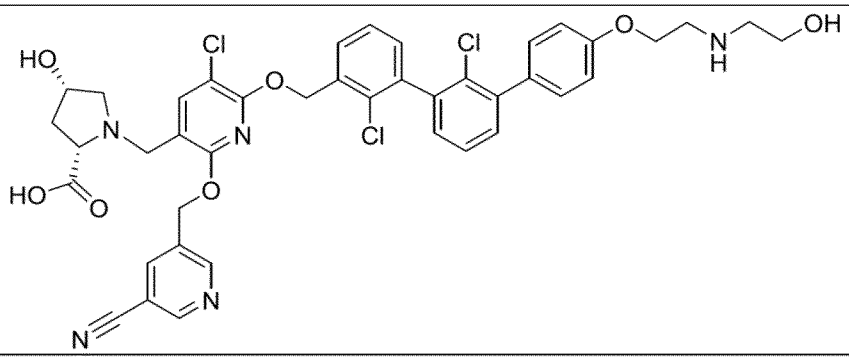
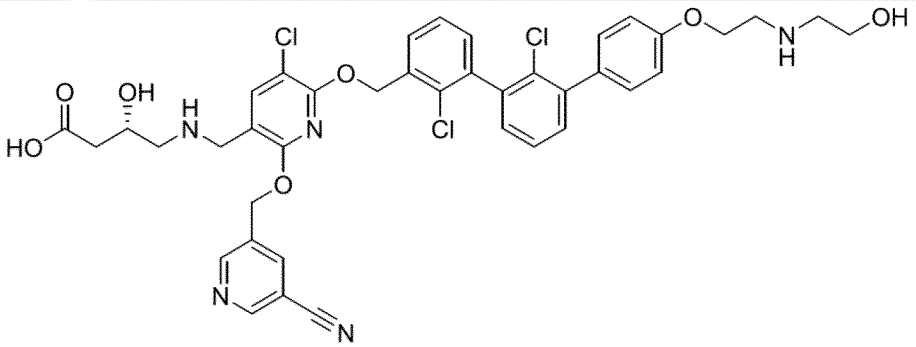
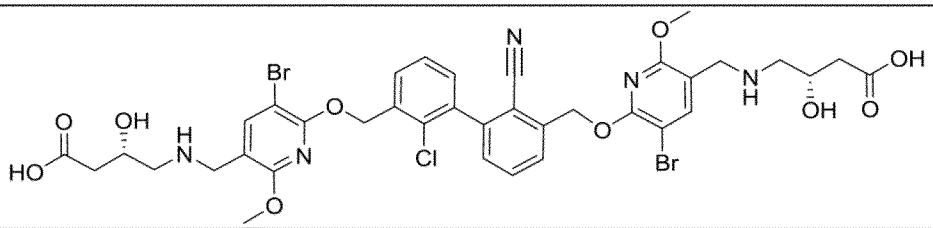
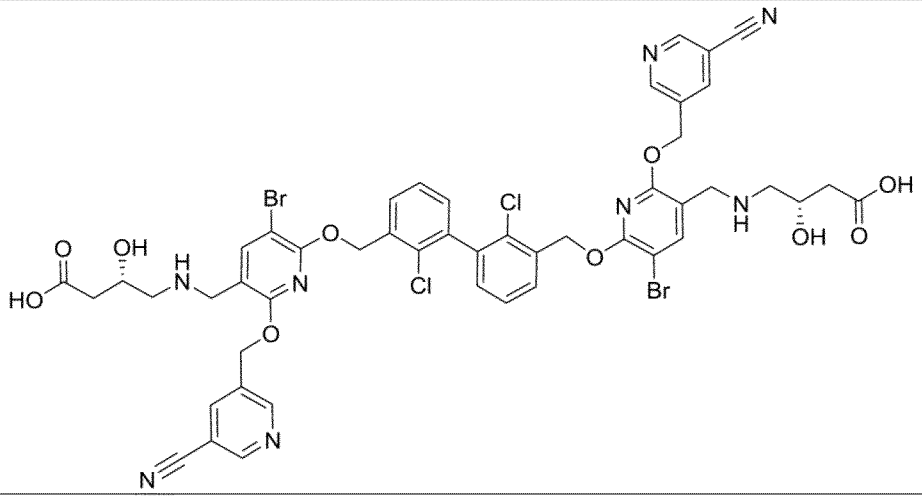
實例編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)
527		768.05
528		770.07
529		756.04
540		869.99
541		900.02

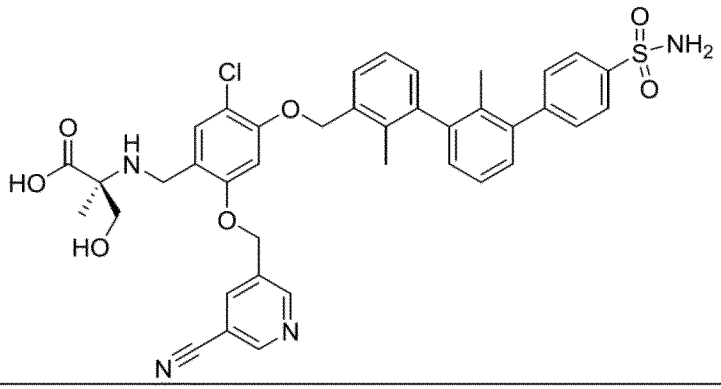
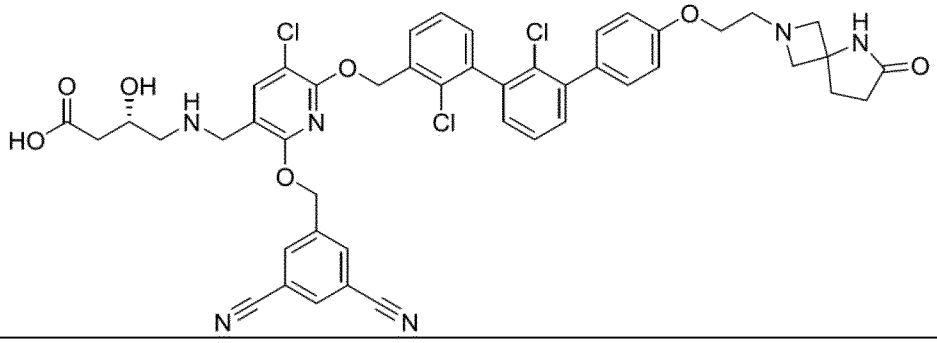
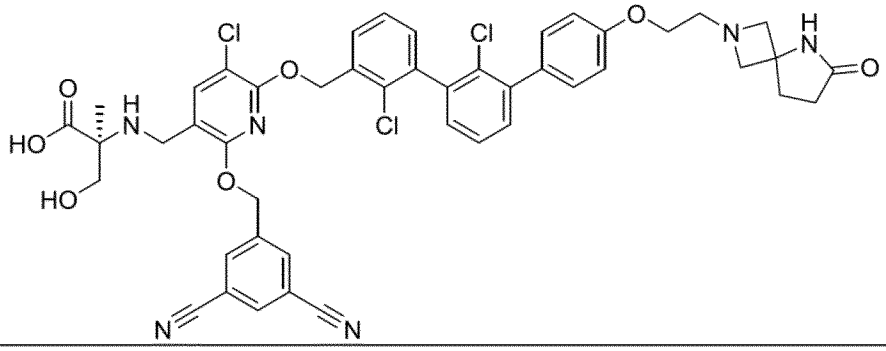
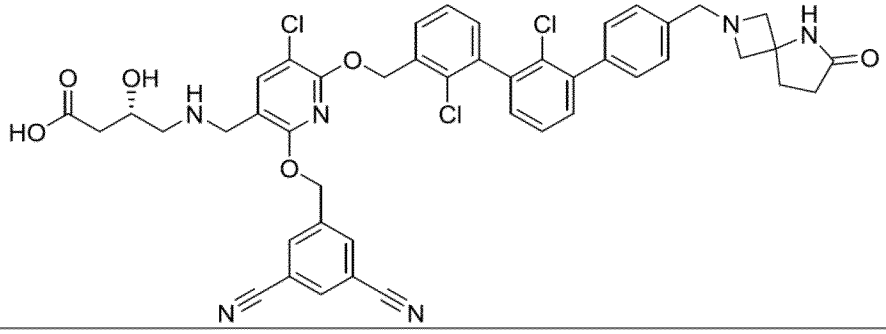
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H$^+$)
542		797.93
543		858.11
544		867.01
545		840.91
546		857

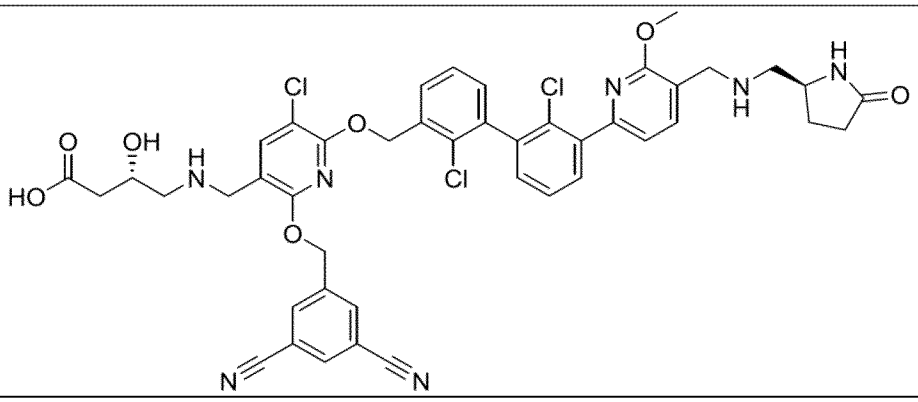
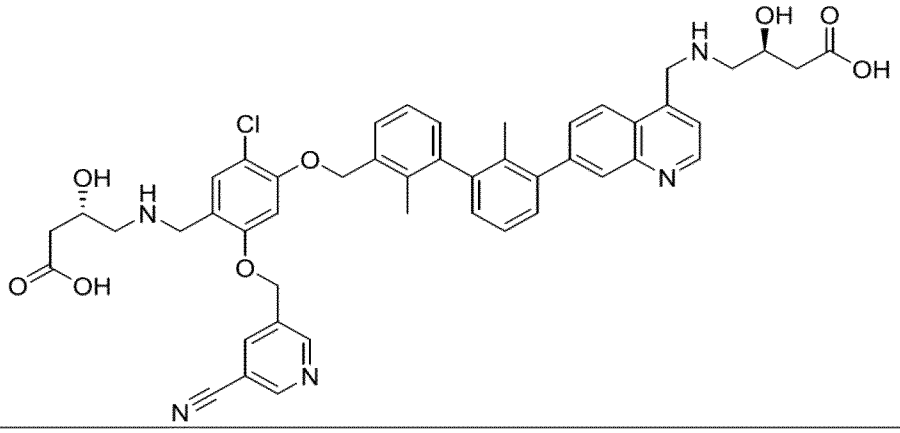
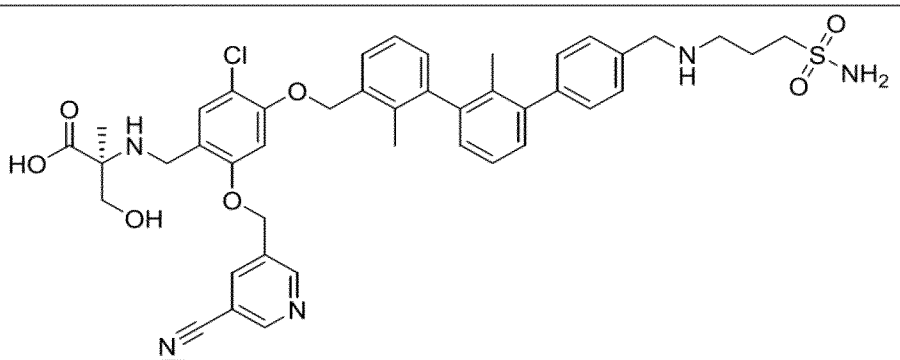
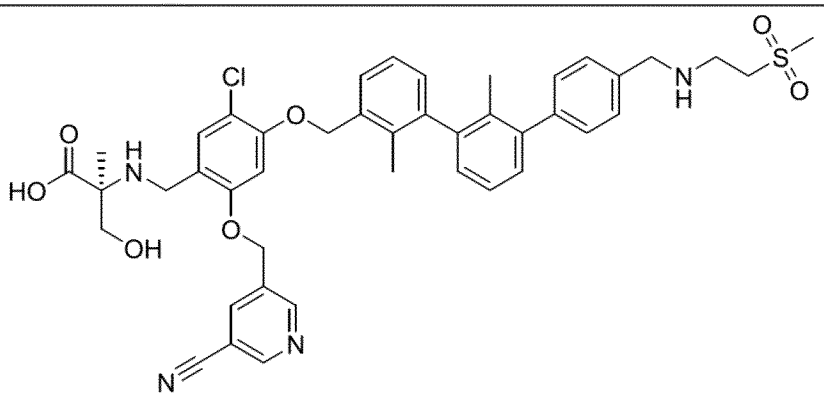
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H$^+$)
547		856.96
548		701.85
549		701.78
550		856.88
551		787.9

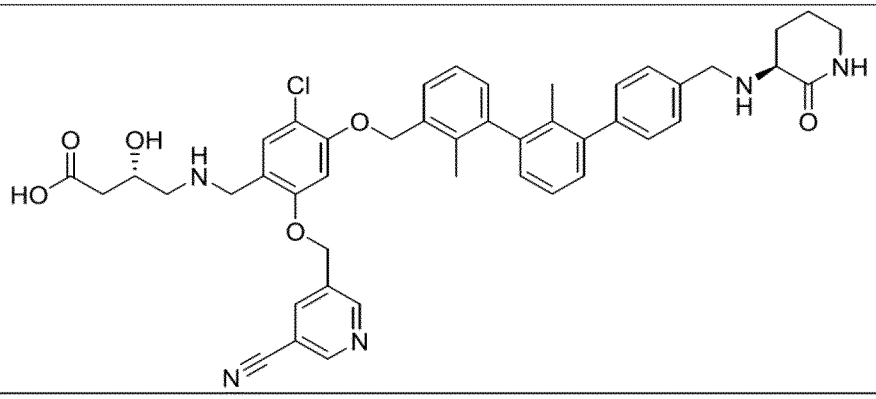
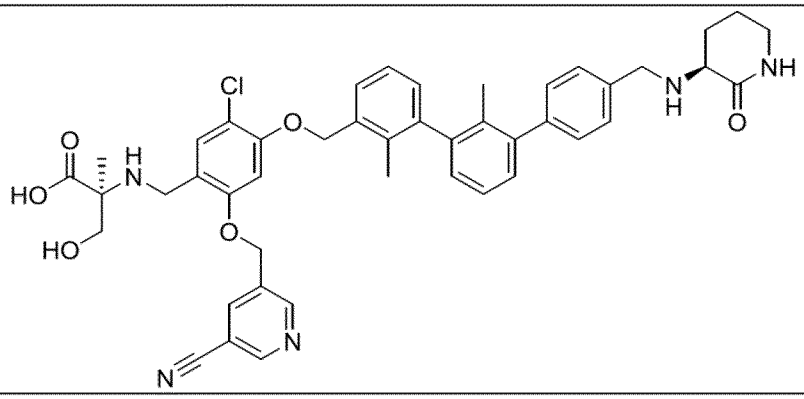
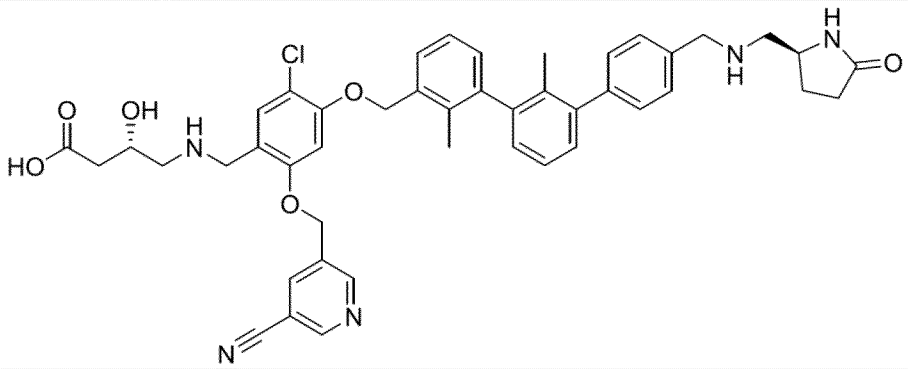
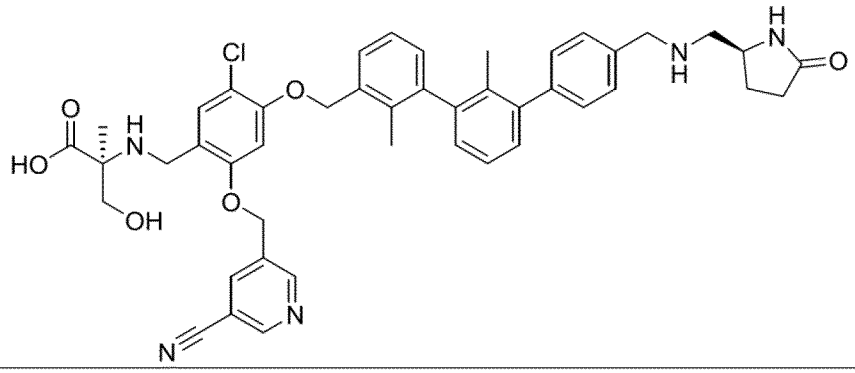
實例編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)
552		803.99
553		803.91
554		803.85
555		788.07

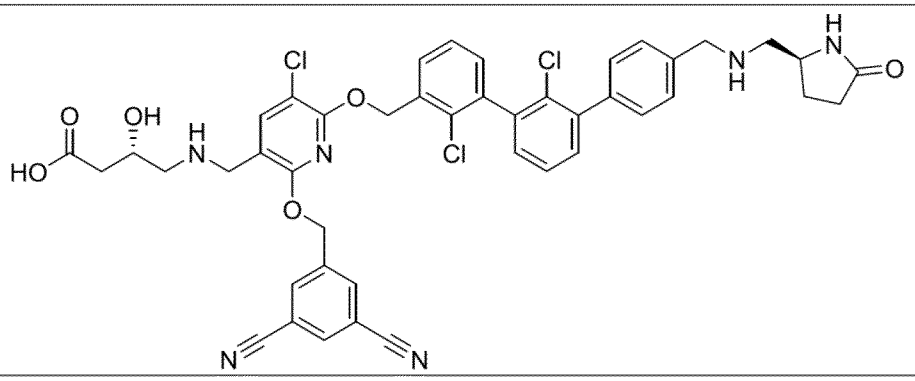
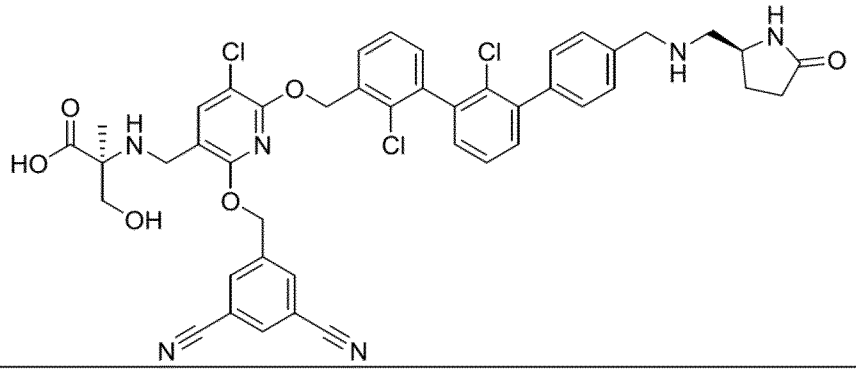
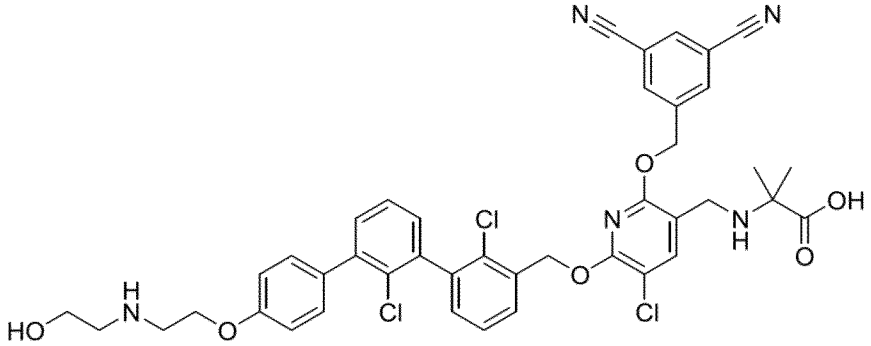
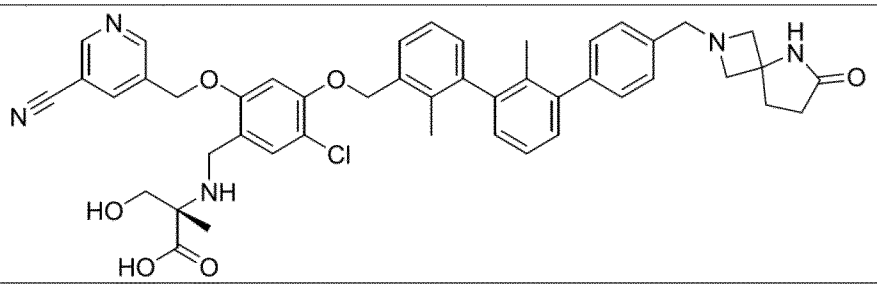
實例編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)
556		843.19
557		803.28
558		846.09
559		848.05

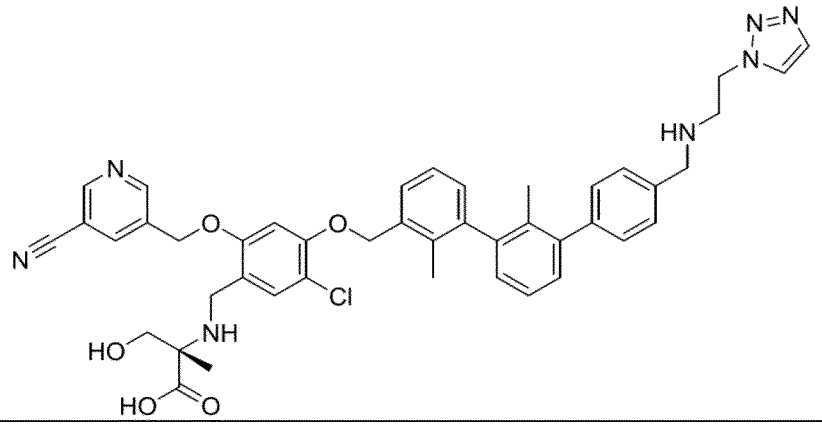
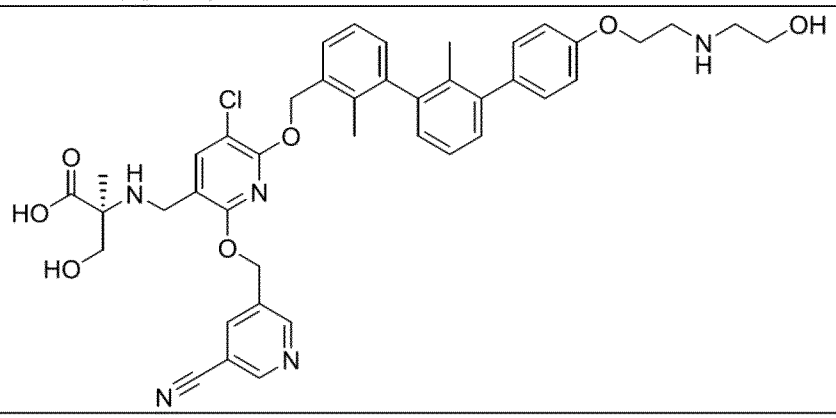
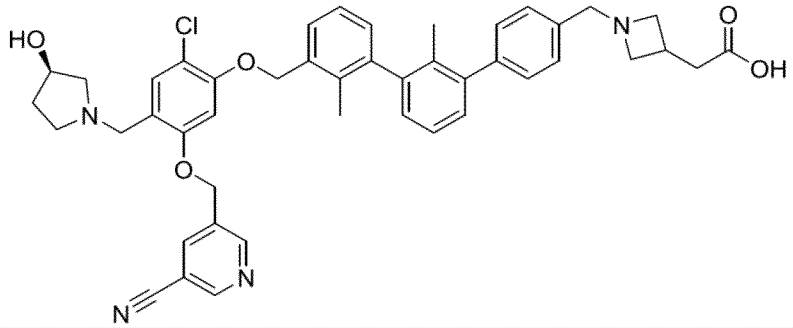
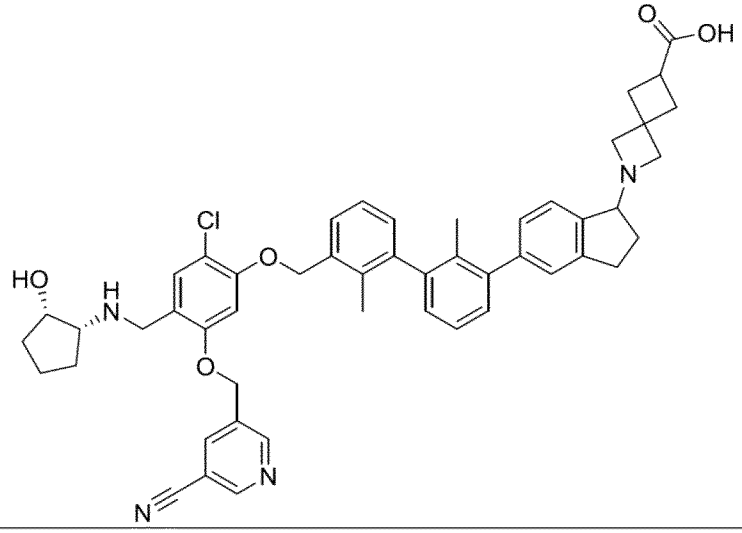
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H$^+$)
560		818.05
561		808.02
562		907.7
563		1120.94

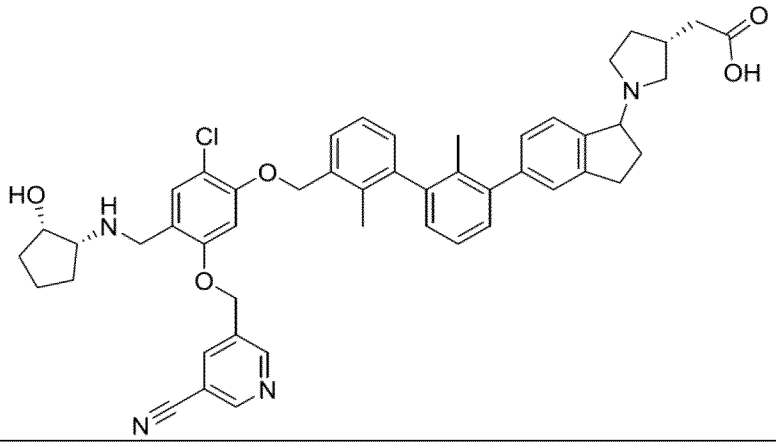
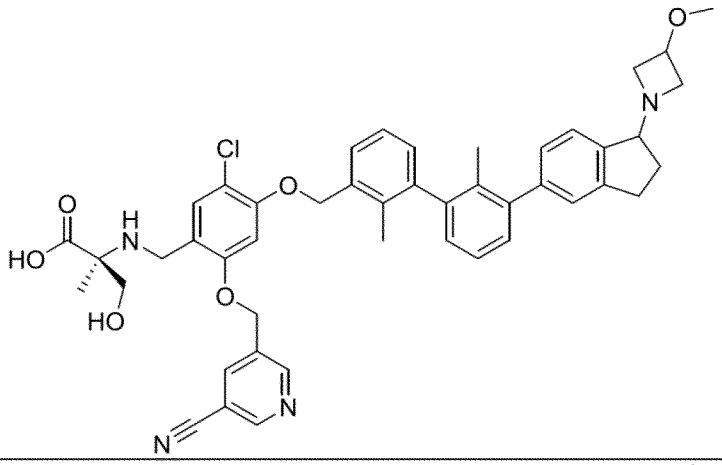
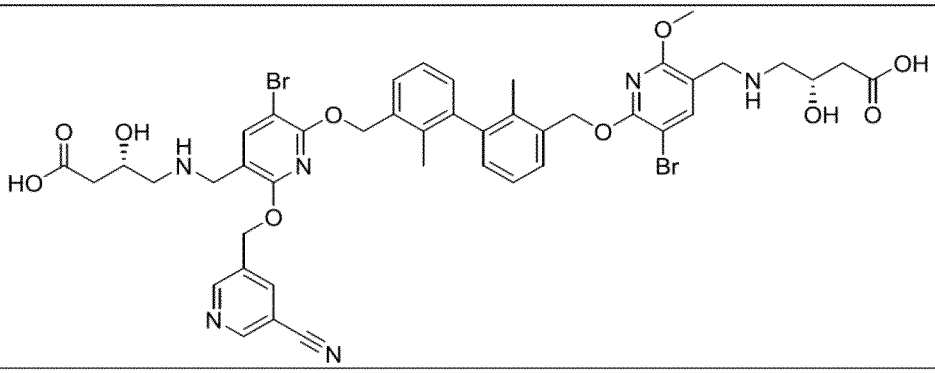
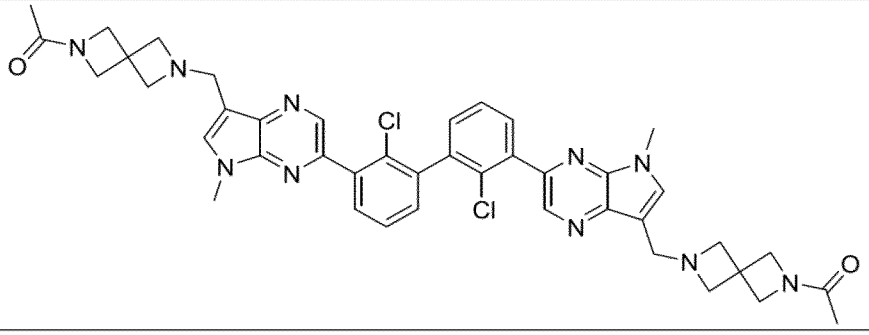
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H$^+$)
564		741.2
565		895.02
566		894.96
567		867.01

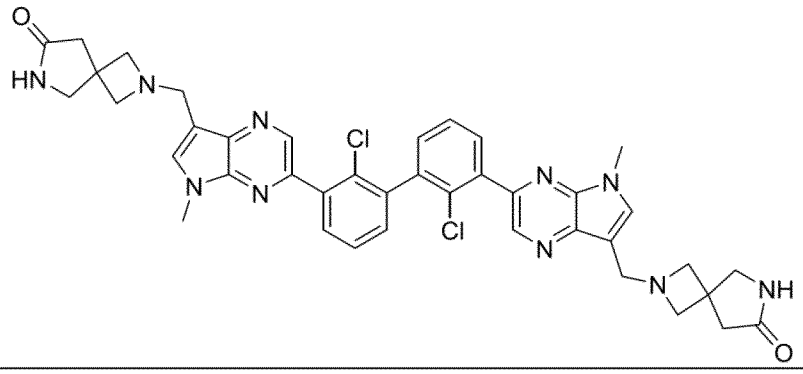
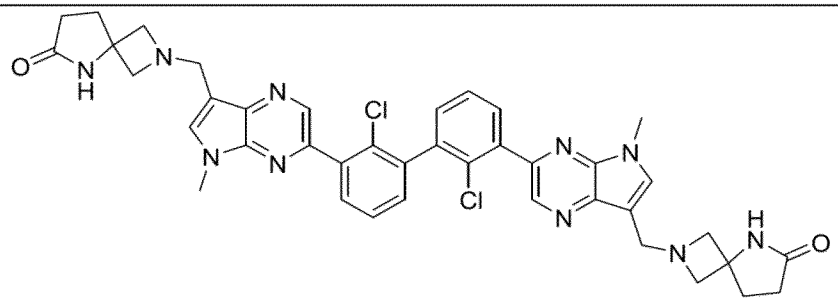
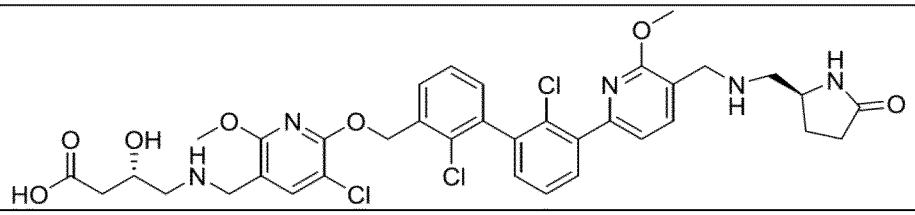
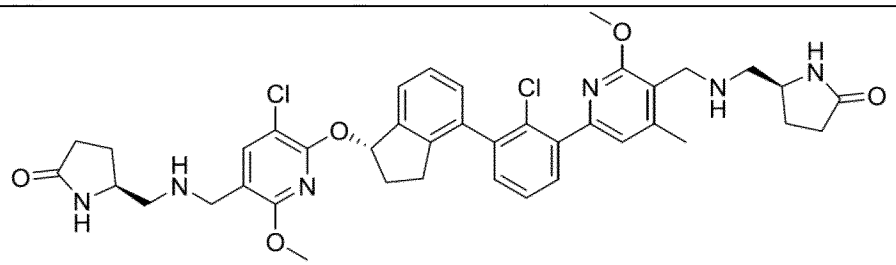
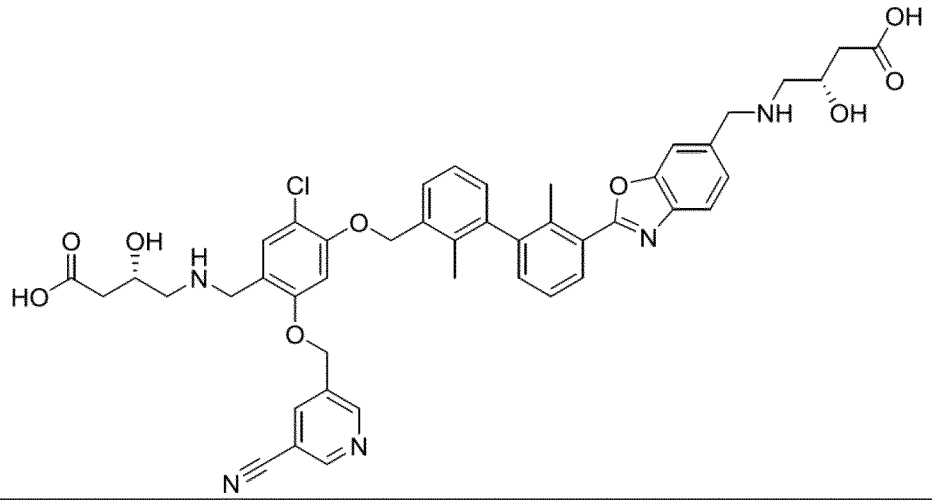
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H$^+$)
568		856.21
569		844.15
570		812.06
571		797.05

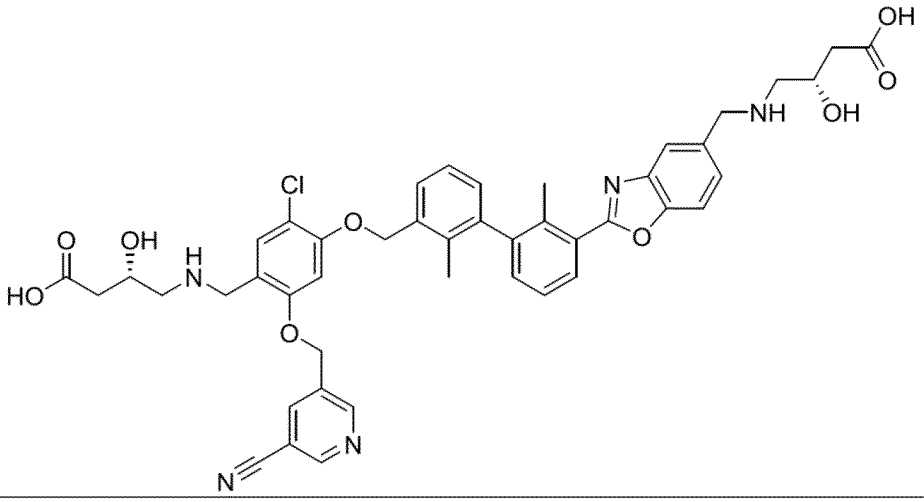
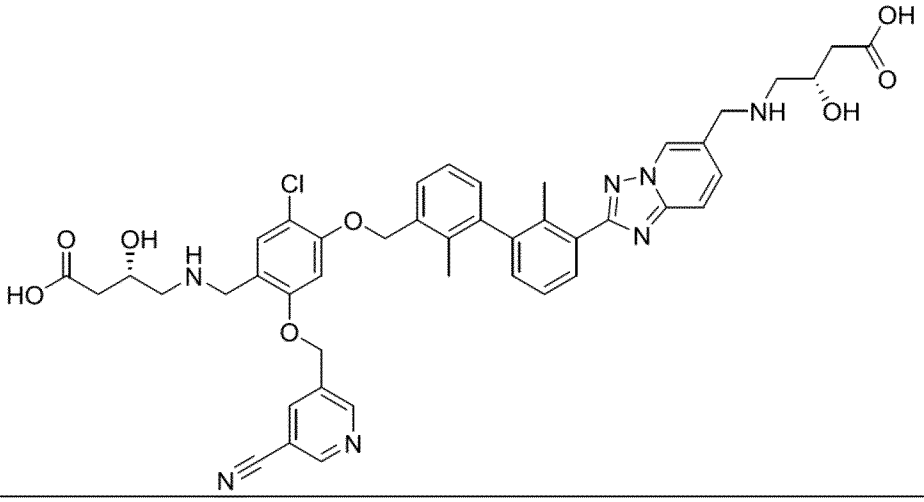
實例編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)
572		788.16
573		788.12
574		788.12
575		788.17

實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H$^+$)
576		855.06
577		853.03
578		814
579		800.2

實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H$^+$)
580		786.1
581		766.2
582		757.3
583		823.2

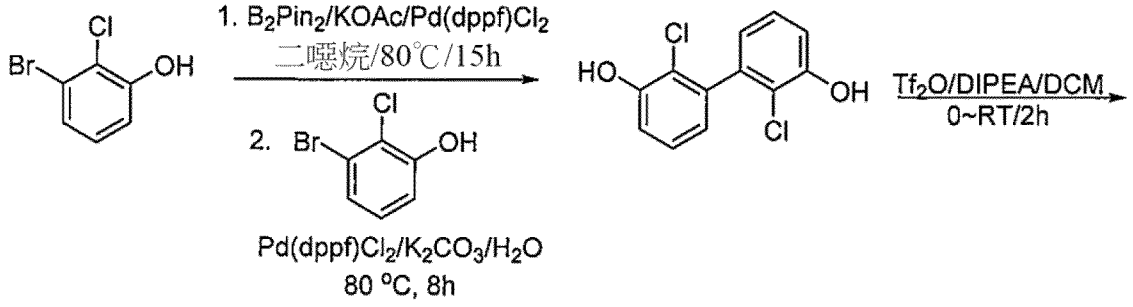
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
584		811
585		787.1
586		977.2
587		789.2

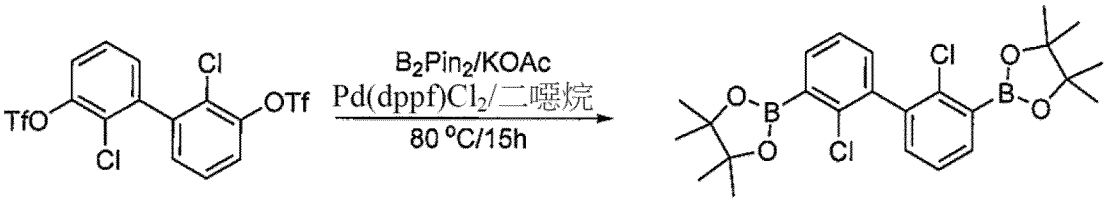
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H$^+$)
588		761.136
589		761.195
590		757.9
591		758.9
592		834.1

實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H$^+$)
593		834.2
595		835.1

【1698】

中間物58：2,2'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷





【1699】將3-溴-2-氯苯酚(73.5 g，0.355 mol，1.0當量)、B_2Pin_2 (98 g，0.391 mol，1.1當量)、KOAc (96.7 g，0.987 mol，2.78當量)及$Pd(dppf)Cl_2$-DCM (25.97 g，35.5 mmol，0.1當量)懸浮於二噁烷(1.2 L)中，在氮氣正壓下在80℃下攪拌15小時。使所得混合物冷卻至環境溫度，且過濾。用二噁烷(500 mL)洗滌濾餅。合併濾液。

【1700】向上文所製備之濾液中添加3-溴-2-氯苯酚(73.5 g，0.355 mol，1.0當量)、K_2CO_3 (122 g，0.888 mol，2.5當量)及$Pd(dppf)Cl_2$-DCM (8.8 g，10.65 mmol，0.03當量)。將反應物在氮氣正壓下在80℃下攪拌8小時。使所得混合物冷卻至環境溫度，且過濾。用二噁烷(500 mL)洗滌濾餅。合併且濃縮濾液。用乙酸乙酯(2 L)溶解殘餘物。用水、鹽水洗滌溶液，經硫酸鈉乾燥，且濃縮。藉由矽膠層析(PE:EA = 5:1)來純化粗物質，得到2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二醇。

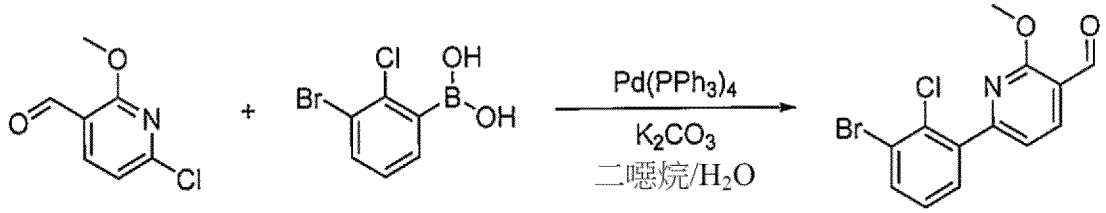
【1701】在0℃下向化合物**2** (63.8 g，0.251 mol，1.0當量)及DIPEA (121.5 g，0.944 mol，3.76當量)於DCM (2 L)中之溶液中逐滴緩慢添加Tf_2O (166 g，0.590 mol，2.35當量)。隨後使反應物升溫至室溫，

且攪拌2小時。反應溶液之pH大於7。添加水(2 L)。分離各層，且用$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌有機相，且經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。藉由矽膠層析用PE/DCM/EtOAc (1:1:0 - 1:1:0.2)溶離來純化粗物質，得到雙(三氟甲磺酸)2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二酯。

【1702】 將雙(三氟甲磺酸)2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二酯(150 g，0.289 mol，1.0當量)、Bin_2Pin_2 (180 g，0.722 mol，2.5當量)、KOAc (113 g，1.156 mol，4.0當量)及$Pd(dppf)Cl_2$-DCM (31.72 g，0.0434 mol，0.15當量)於二噁烷(1.5 L)中之混合物在氮氣正壓下在80℃下攪拌15小時。使所得混合物冷卻至環境溫度。添加DCM (1.5 L)，且將混合物在室溫下攪拌15分鐘。過濾混合物，且用DCM (500 mL)洗滌濾餅。合併且濃縮濾液。藉由矽膠層析(PE:EA，10:1 - 5:1)來純化粗物質，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.63 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.46 - 7.30 (m, 4H), 1.34 (s, 24H)。

【1703】

中間物59：6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基菸鹼醛

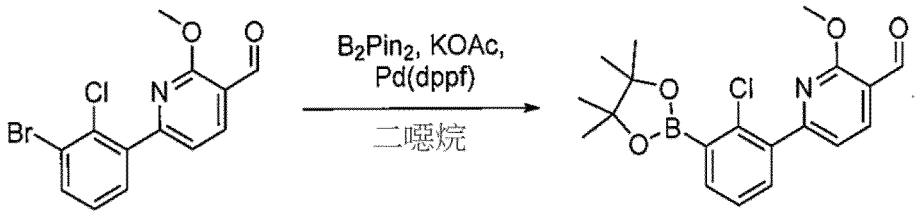


【1704】 將6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(1.2 g，7.01 mmol)、(3-溴-2-氯苯基)硼酸 (1.5 g，6.38 mmol)、碳酸鉀(1.76 g，12.75 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0) (0.37 g，0.32 mmol)懸浮於30 mL二噁烷與水之10:1混合物中。用氬氣對混合物進行鼓泡持續10分鐘，且在95℃加熱板中加熱3小時。使溶液冷卻至室溫，且用二氯甲烷(100 mL)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)稀釋。分離有機層，且用二氯甲烷(50 mL)萃取水層1次。經Na_2SO_4乾燥經

合併之有機物，過濾，濃縮，且經由管柱層析使用二氯甲烷溶離劑來純化(乾式負載，若不使用DCM，則出現溶解度問題)。濃縮含有產物之溶離份，得到混雜有未反應之6-氯-2-甲氧基菸鹼醛的粗黃色固體。壓碎該黃色固體，且用Et_2O稀釋，音波處理，且過濾。用Et_2O洗滌濾液2次，得到6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基菸鹼醛。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.31 (m, 2H), 4.04 (s, 3H)。

【1705】

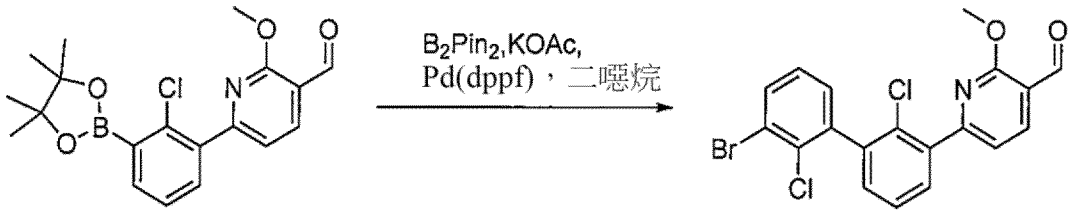
中間物60：6-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)-2-甲氧基菸鹼醛



【1706】將6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基菸鹼醛(720 mg，2.2 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼烷(615.85 mg，2.43 mmol)、乙酸鉀(605.85 mg，6.17 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(182.27 mg，0.22 mmol)懸浮於20 mL二噁烷中。用氬氣對所得懸浮液進行鼓泡持續5分鐘。密封反應物，且在95℃下攪拌6小時。用EtOAc稀釋反應物，且經由矽藻土柱塞過濾。濃縮濾液，且藉由矽膠層析用溶離EtOAc (0-10%)/己烷來純化，得到6-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)-2-甲氧基菸鹼醛。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.88 - 7.61 (m, 2H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。

【1707】

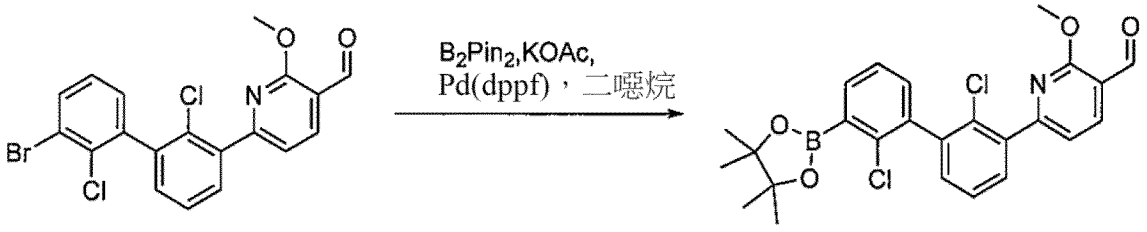
中間物61：6-(3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛



【1708】將6-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-2-甲氧基菸鹼醛 (400 mg，1.07 mmol)、碳酸鉀(354.57 mg，2.57 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(88.5 mg，0.11 mmol)及1,3-二溴-2-氯苯 (578.84 mg，2.14 mmol)懸浮於10 mL二噁烷:水之9:1混合物中。用氬氣對所得懸浮液進行鼓泡持續10分鐘，密封，且在95℃下攪拌4小時。使懸浮液冷卻，且用EtOAc稀釋。用水及鹽水洗滌有機層。經Na_2SO_4乾燥經合併之有機物，濃縮，且藉由矽膠層析用己烷/EtOAc (0-10%)溶離來純化。收集溶離份，得到6-(3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.29 (m, 4H), 4.07 (s, 3H)。

【1709】

中間物62：6-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛

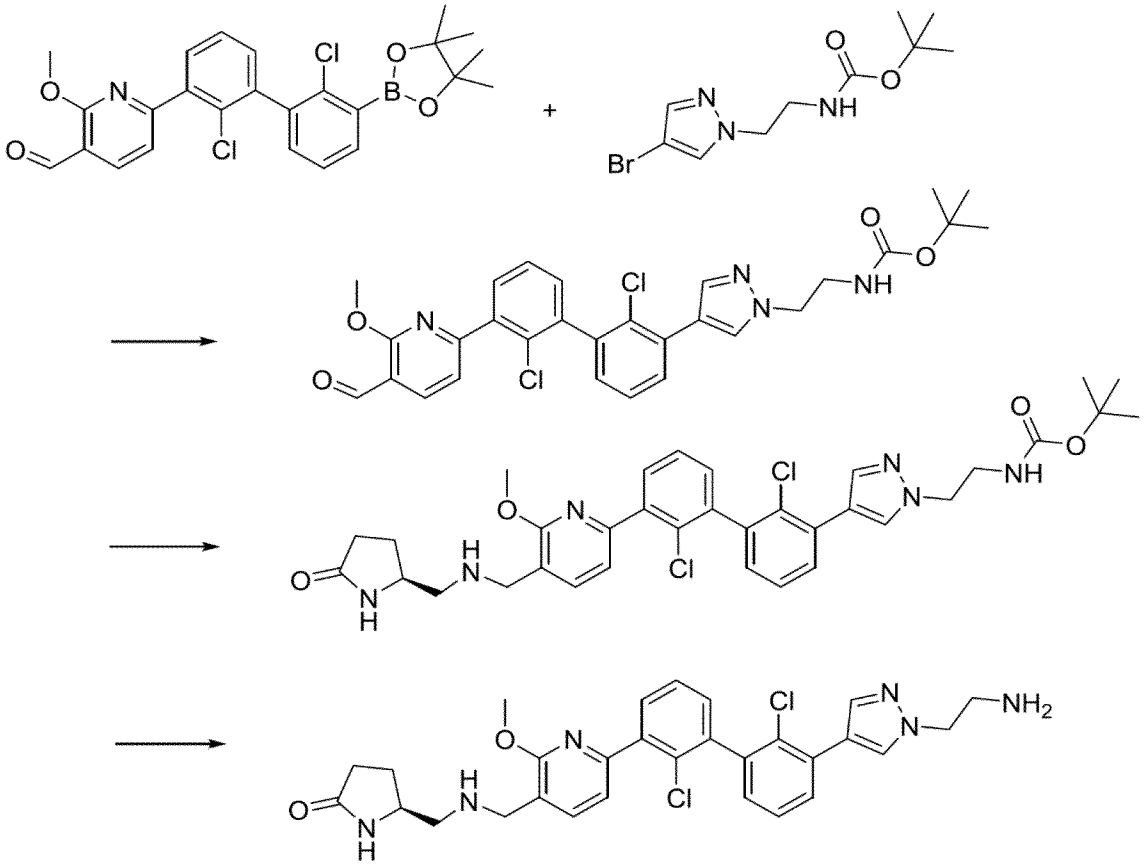


【1710】將6-(3'-溴-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛

(200 mg，0.46 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼烷(127.81 mg，0.5 mmol)、乙酸鉀(125.73 mg，1.28 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(37.83 mg，0.05 mmol)懸浮於5 mL二噁烷中。用氬氣對所得懸浮液進行鼓泡持續5分鐘。密封反應物，且在95℃下攪拌4小時。用EtOAc稀釋反應物，且經由矽藻土柱塞過濾。濃縮濾液，且藉由矽膠層析用EtOAc (0-10%)/己烷溶離來純化，得到6-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 15.5, 7.2, 1.9 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 4H), 4.07 (s, 3H), 1.33 (s, 12H)。

【1711】

實例596：(S)-5-((((6-(3'-(1-(2-胺基乙基)-1H-吡唑-4-基)-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【1712】 用氬氣吹掃(2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(290 mg，1 mmol)、6-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(484 mg，1 mmol)、DMF (3 mL)及2N碳酸鉀(0.5 mL)之混合物持續10分鐘。隨後添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物(41 mg，0.05 mmol)。將所得混合物在90℃下攪拌1小時。在冷卻之後，將混合物分配於乙酸乙酯與含3% LiCl之水之間。獲取且濃縮乙酸乙酯層。藉由Combiflash (70% EtOAc/己烷)來純化殘餘物，得到(2-(4-(2,2'-二氯-3'-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯。$[M+H]^+$ 566.9。

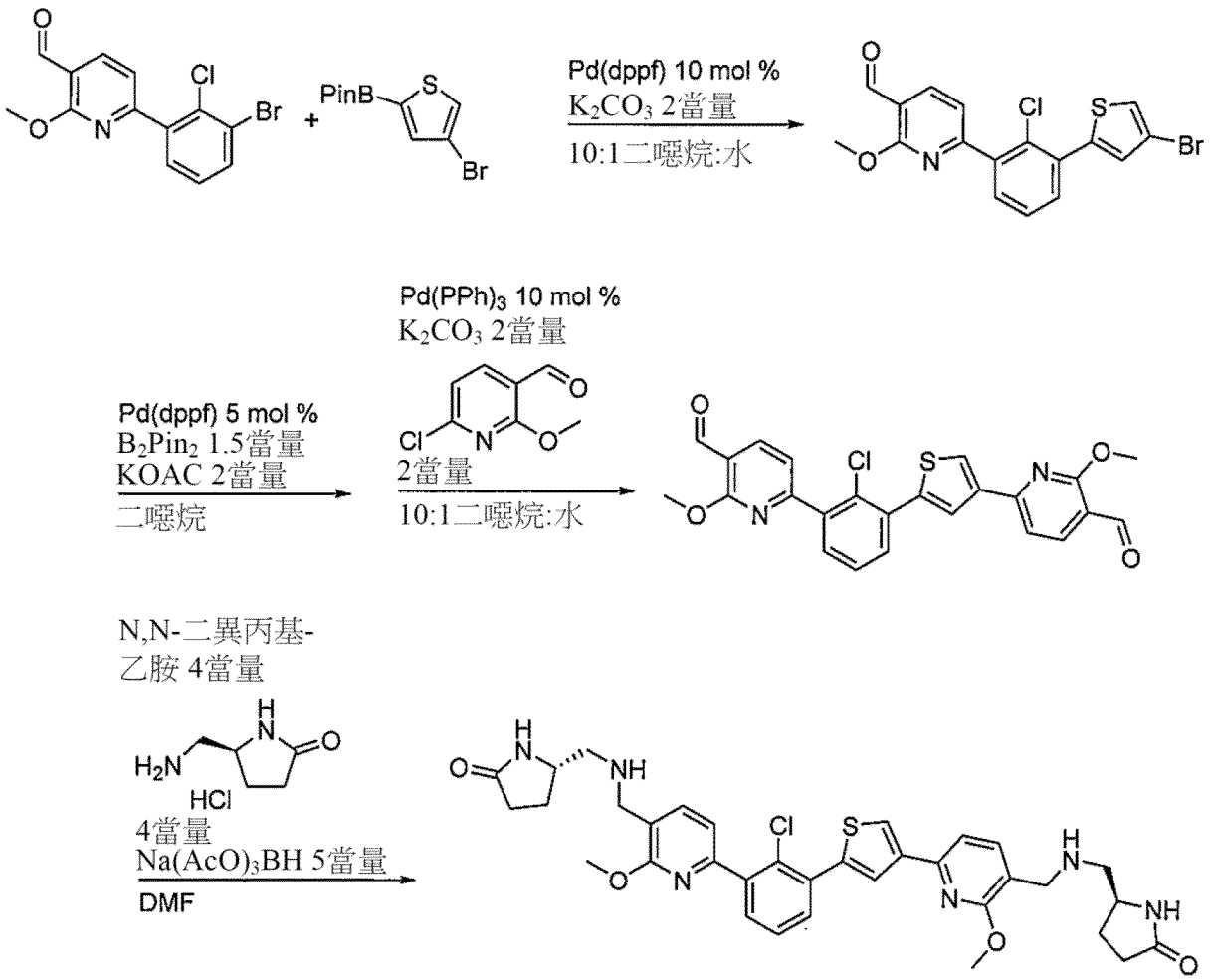
【1713】 隨後使用(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮及三乙醯氧基硼氫化鈉使(2-(4-(2,2'-二氯-3'-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-

基)-1H-吡唑-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯經過還原性胺化，得到(S)-(2-(4-(2,2'-二氯-3'-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯。$[M+H]^+$ 664.8。

【1714】 向(S)-(2-(4-(2,2'-二氯-3'-(6-甲氧基-5-((((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(100 mg，0.15 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1 mL)。在於室溫下攪拌30分鐘之後，濃縮混合物，且藉由逆相HPLC來純化殘餘物，得到呈雙三氟乙酸鹽鹽形式之(S)-5-((((6-(3'-(1-(2-胺基乙基)-1H-吡唑-4-基)-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 2H), 4.34 (dd, J = 2.6 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.06 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.25 (dd, J = 6.2, 4.2 Hz, 2H), 2.52 - 2.30 (m, 3H), 1.99 - 1.84 (m, 1H)。$[M+H]^+$ 565.1。

【1715】

實例597：(S)-5-((((6-(2-氯-3-(4-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩-2-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【1716】向裝配有攪拌棒之40 mL反應小瓶中裝入2-(4-溴噻吩-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(0.150 g)、6-(3-溴-2-氯苯基)-2-甲氧基菸鹼醛(0.203 g)、Pd(dppf) (0.018 g)及碳酸鉀(0.143 g)。隨後藉由注射器添加DriSolv 1,4-二噁烷(5 mL)及蒸餾水(0.5 mL)，且藉由在混合同時使氬氣鼓泡5分鐘來使混合物脫氣。隨後用隔膜蓋密封反應小瓶，且使用加熱塊將反應物加熱至85℃，藉由LC/MS監測反應。在起始物質完全消耗後，添加飽和NaCl水溶液，且用乙酸乙酯萃取反應混合物三次。收集有機層，移除揮發物，且藉由矽膠管柱層析來純化粗混合物。LCMS m/z 410.00 M+1。

【1717】向裝配有攪拌棒之40 mL螺帽小瓶中裝入6-(3-(4-溴噻吩-2-基)-2-氯苯基)-2-甲氧基菸鹼醛(0.070 g)、雙(頻哪醇根基)二硼(0.065

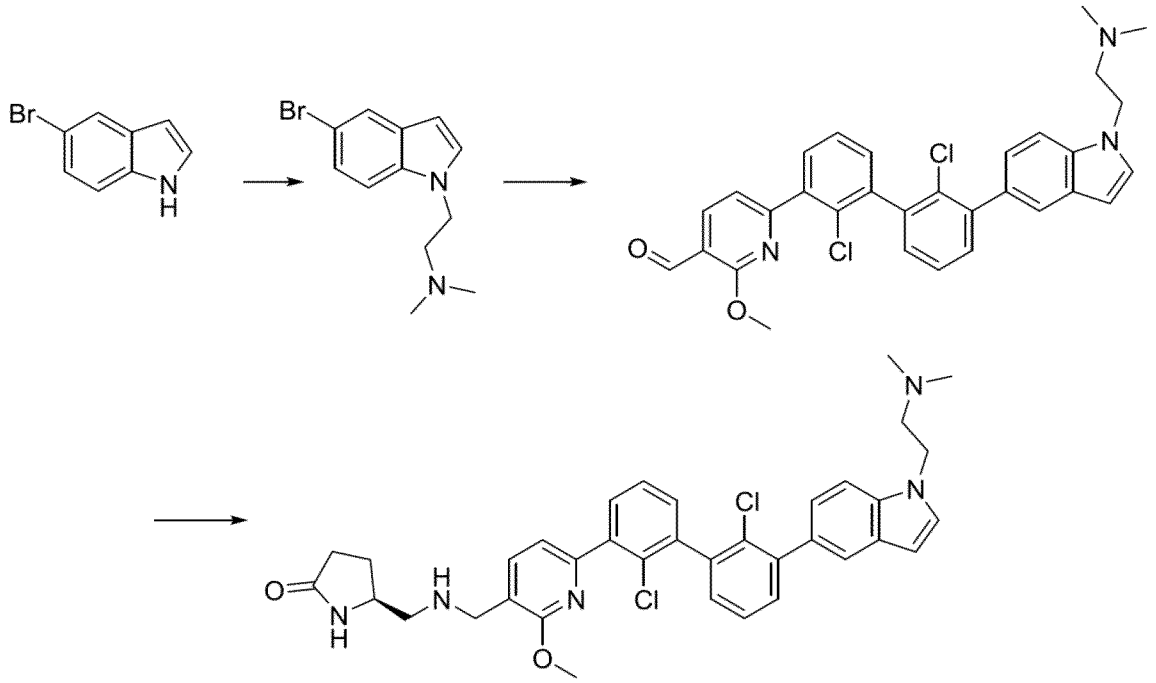
g)、乙酸鉀(0.034 g)及Pd(dppf) (0.007 g)。隨後藉由注射器添加DriSolv 1,4-二噁烷(2 mL)，且藉由在混合同時使氬氣鼓泡通過5分鐘來使混合物脫氣。隨後密封小瓶，且將混合物加熱至85℃，藉由LC/MS監測反應，且在起始物質完全消耗後，粗混合物不經任何純化即用於下一反應(硼酸酯中間物LCMS m/z 456.128 M+1)。向先前反應物中添加6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(0.059 g)、$Pd(PPh_3)_4$ (0.020 g)、碳酸鉀(0.047 g)及蒸餾水(0.2 mL)，藉由在混合同時使氬氣鼓泡通過5分鐘來使混合物脫氣。用隔膜蓋密封反應小瓶，且使用加熱塊將混合物加熱至85℃，藉由LC/MS監測反應。在芳基硼酸酯完全消耗後，以與初始反應體積相等之體積向反應混合物中添加NaCl飽和水溶液。用乙酸乙酯萃取所得混合物三次，收集有機層，在真空中移除揮發物，且藉由矽膠管柱層析來純化。LCMS m/z 465.100 M+1。

【1718】向裝配有攪拌棒之20 mL反應小瓶中裝入6-(2-氯-3-(4-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)噻吩-2-基)苯基)-2-甲氧基菸鹼醛(0.028 g)、(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(0.036 g)、N,N-二異丙基-乙胺(0.042 mL)及二甲基甲醯胺(1 mL)，且使其混合0.5小時。隨後添加三乙醯氧基-硼氫化鈉(0.064 g)，且使反應物混合隔夜。次日，用三氟乙酸(1.205 mmol)使反應淬滅，過濾，用1:4 DMF/水溶液稀釋，且藉由HPLC來純化，得到(S)-5-((((6-(2-氯-3-(4-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩-2-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.23 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz,

1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.23 (m, 4H), 4.18 - 3.99 (m, 8H), 3.28 - 3.14 (m, 3H), 2.49 - 2.31 (m, 6H), 1.99 - 1.82 (m, 2H)。ES/MS m/z: 661.281 M+1。

【1719】

實例598：(S)-5-((((6-(2,2'-二氯-3'-(1-(2-(二甲胺基)乙基)-1H-吲哚-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮



【1720】在室溫下向5-溴代吲哚(200 mg)於DMF中之攪拌溶液中添加NaH (2.2當量)。在氣體逸出停止之後，添加(2-氯乙基)二甲胺鹽酸鹽(1.2當量)。攪拌反應物，直至藉由LC/MS觀測到完全消耗為止。隨後用水稀釋反應物，且用3 × 5 mL EtOAc萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，且在真空中濃縮。使粗物質經過管柱層析(0% - 10% MeOH/DCM + 0.1% NEt_3)，得到2-(5-溴-1H-吲哚-1-基)-N,N-二甲基乙-1-胺。

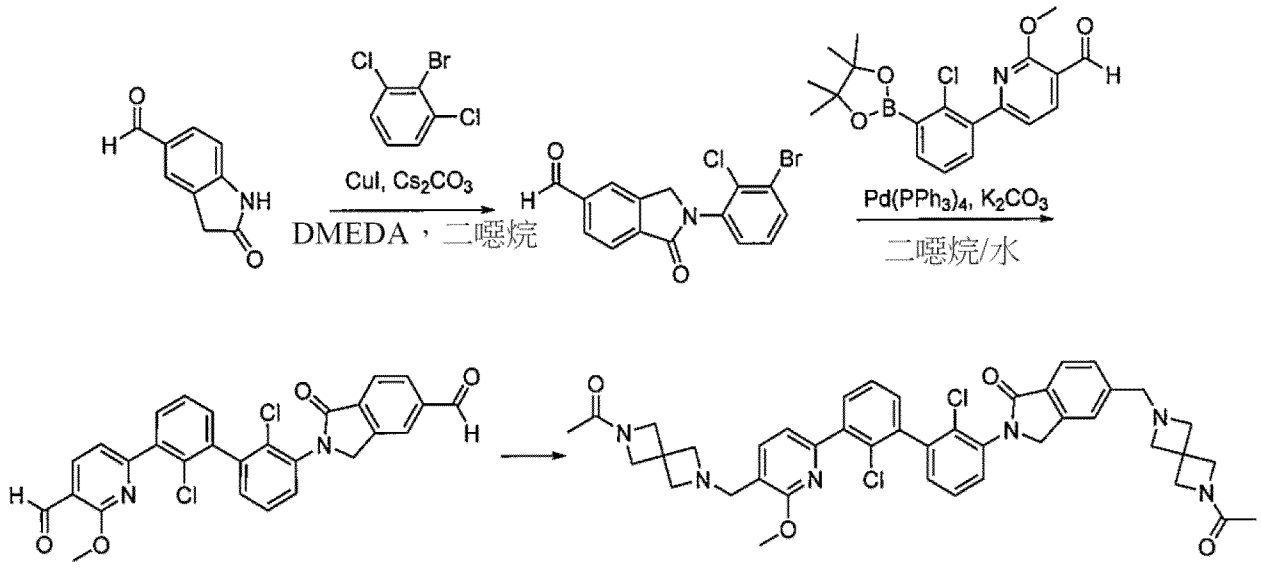
【1721】將2-(5-溴-1H-吲哚-1-基)-N,N-二甲基乙-1-胺(1.2當量)、$Pd(PPh_3)_4$ (0.1當量)、K_2CO_3 (2.0當量)及6-(2,2'-二氯-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(40 mg，1.0當量)

置放於小瓶中。向小瓶中裝入攪拌棒且密封。經由注射器添加二噁烷(1 mL)及水(0.25 mL)。隨後使小瓶經過4個循環之抽空後接用氬氣回填。隨後將反應容器加熱至90℃持續2小時。LC/MS指示頻哪醇硼酸酯完全消耗。隨後用水(3 mL)稀釋反應混合物，且用3 × 5 mL EtOAc萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，且在真空中濃縮。使粗物質經過管柱層析(0% - 10% MeOH/DCM + 0.1% NEt_3)，得到6-(2,2'-二氯-3'-(1-(2-(二甲胺基)乙基)-1H-吲唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛。

【1722】 向裝有6-(2,2'-二氯-3'-(1-(2-(二甲胺基)乙基)-1H-吲唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基菸鹼醛(20 mg，1.0當量)、(S)-5-(胺基甲基)吡咯啶-2-酮鹽酸鹽(3.0當量)及三乙胺(3.0當量)之小瓶中添加0.75 mL DMF。向此漿液中添加氰基硼氫化鈉(5.0當量)。在根據LC/MS起始物質完全消耗後，用5:1 DMF/水溶液將反應混合物稀釋至總體積為4 mL。藉由逆相HPLC來純化得到呈雙三氟乙酸鹽形式之(S)-5-((((6-(2,2'-二氯-3'-(1-(2-(二甲胺基)乙基)-1H-吲唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮。ES/MS (m/z, $M+H^+$): 642.2。

【1723】

實例599：5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)甲基)-2-(3'-(5-((6-乙醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3-基)異吲唑啉-1-酮



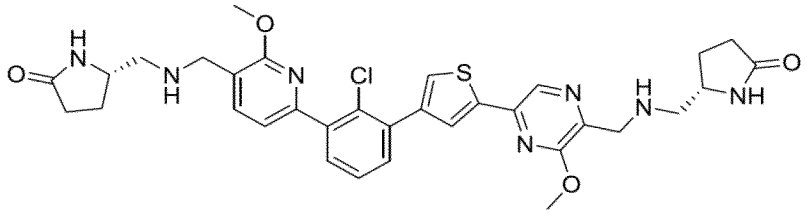
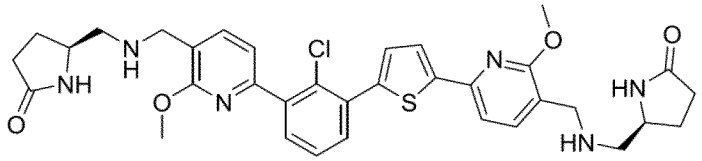
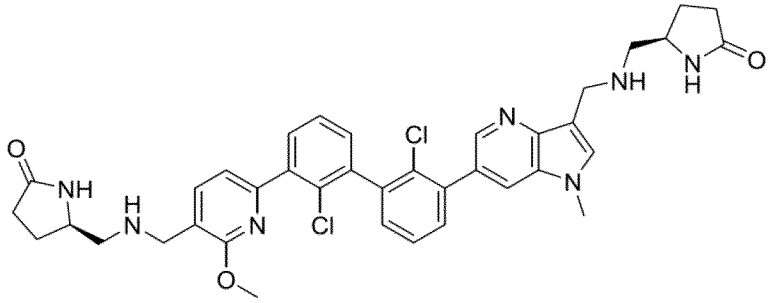
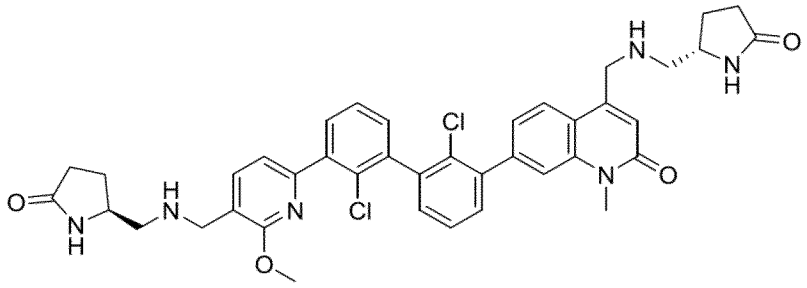
【1724】 向含有2-側氧基吲哚啉-5-甲醛**1** (500 mg，3.1 mmol)之燒瓶中添加1,3-二溴-2-氯苯(1677.51 mg，6.21 mmol)以及碳酸銫(2022 mg，6.21 mmol)、99% N,N'-二甲基乙二胺(0.34 mL) 3.1 mmol)及二噁烷(15 mL)。在用氮氣沖洗反應物若干次之後，用N_2鼓泡通過所得懸浮液來對反應物進行鼓泡持續30分鐘，之後添加碘化銅(I) (295 mg，1.55 mmol)。將回流冷凝器與燒瓶連接，且將反應混合物在105℃下加熱隔夜。使混合物冷卻至室溫，且過濾。用乙酸乙酯(40 mL)及水(20 mL)稀釋濾液，且分離各層。用乙酸乙酯(50 mL)萃取水層，且用鹽水(20 mL)洗滌經合併之有機層，且經硫酸鈉乾燥。藉由過濾移除乾燥劑。在減壓下濃縮濾液，且藉由急驟管柱層析(二氧化矽，80:20己烷/EtOAc)來純化所得殘餘物，得到2-(3-溴-2-氯苯基)-1-側氧基異吲哚啉-5-甲醛。MS (ESI+) m/z 352.1 (M+H)。

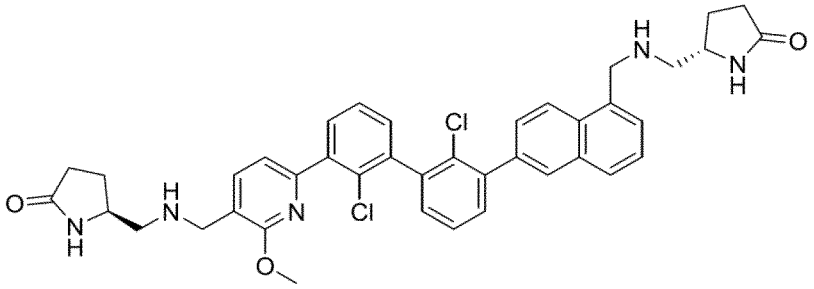
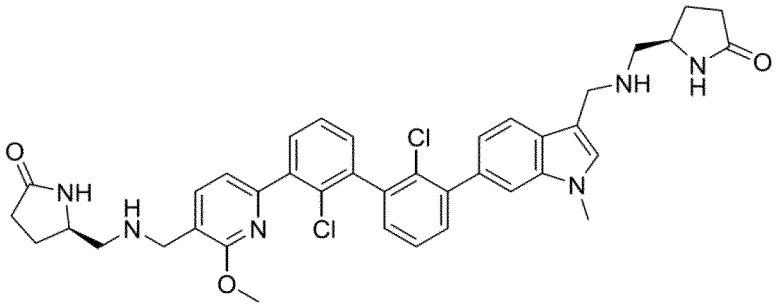
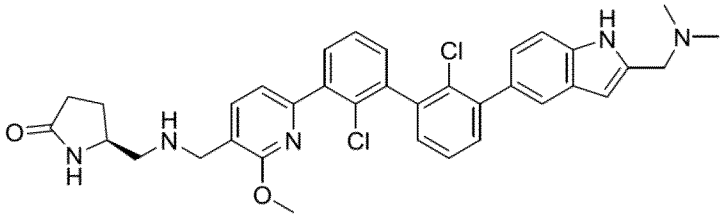
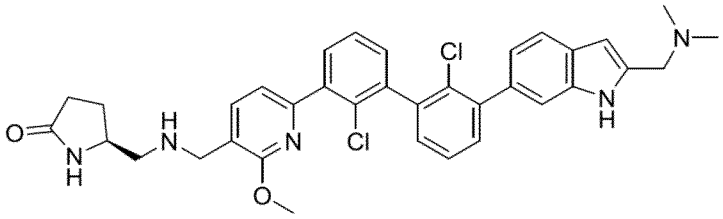
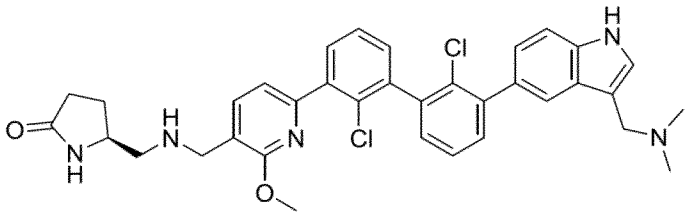
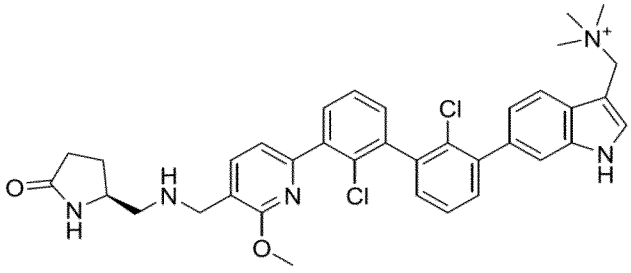
【1725】 向微波小瓶中置放2-(3-溴-2-氯苯基)-1-側氧基異吲哚啉-5-甲醛(250 mg，0.71 mmol)、6-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-2-甲氧基菸鹼醛(293 mg，0.78 mmol)、碳酸鉀(197 mg，1.43 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (82 mg，0.07 mmol及二噁烷/水(4:1，

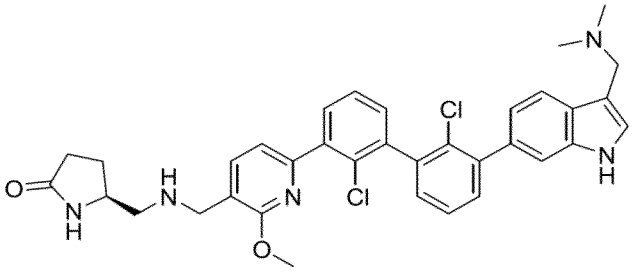
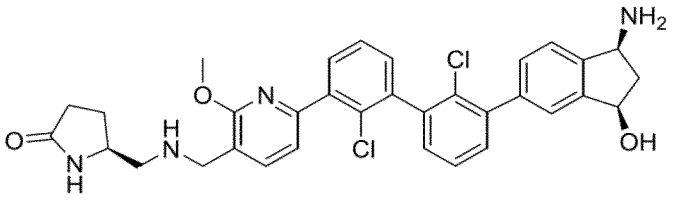
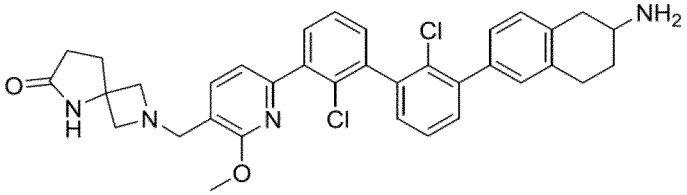
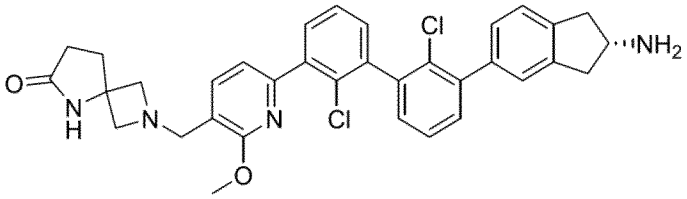
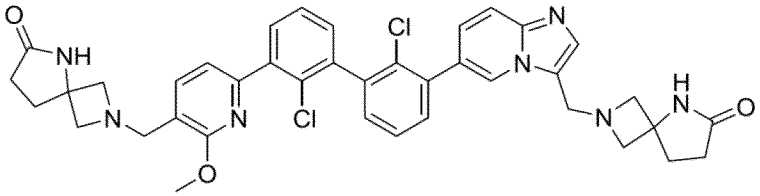
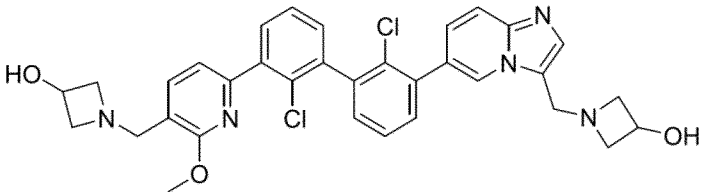
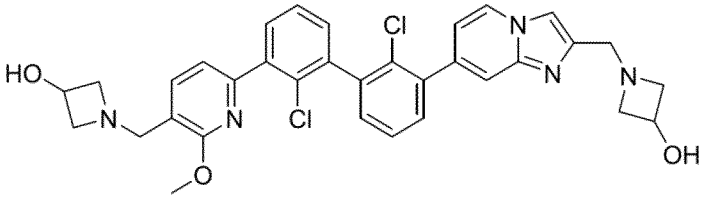
10 mL)。用N_2沖洗混合物，且將其在110℃下加熱1小時。用EtOAc及水稀釋混合物。分離有機層，用鹽水洗滌，且經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在之前減壓下濃縮，且藉由急驟管柱層析(二氧化矽，80:20己烷/EtOAc)來純化所得殘餘物，得到2-(2,2'-二氯-3'-(5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-甲醛。MS (ESI+) m/z 517.31 (M+H)。

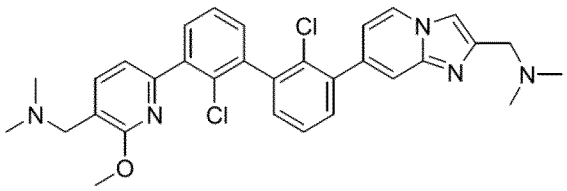
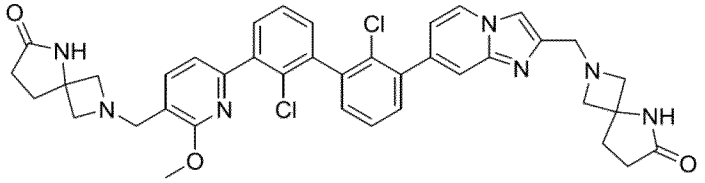
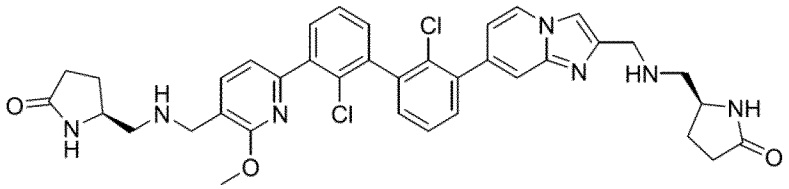
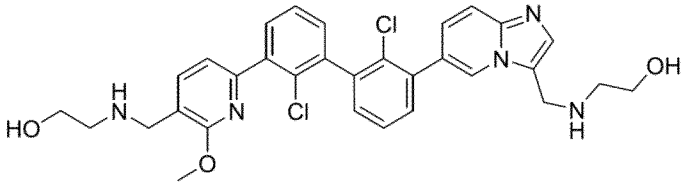
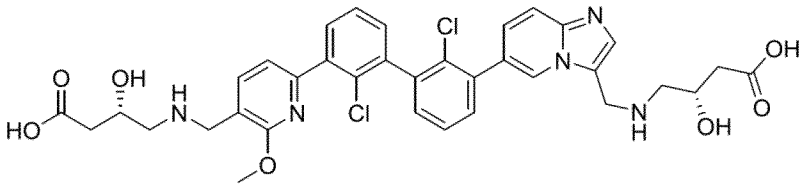
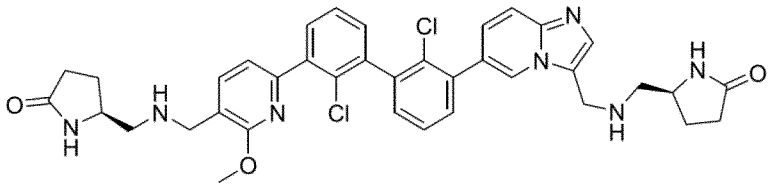
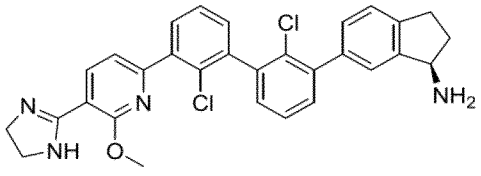
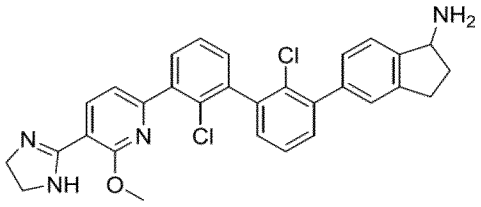
【1726】使用還原性胺化條件A (DCM/MeOH，隨後$Na(OAc)_3BH$及AcOH)後接HPLC純化來獲得標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (ddd, J = 6.0, 2.9, 1.7 Hz, 2H), 7.67 - 7.39 (m, 6H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.47 - 4.36 (m, 18H), 4.16 (s, 5H), 4.08 (s, 3H), 1.84 (s, 6H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ -77.63。MS (ESI+) m/z 765.15 (M+H)。

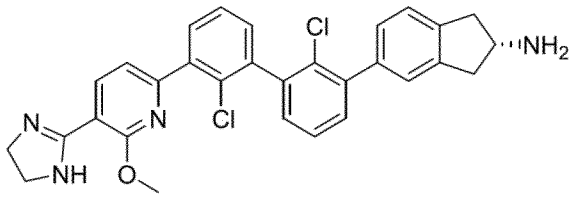
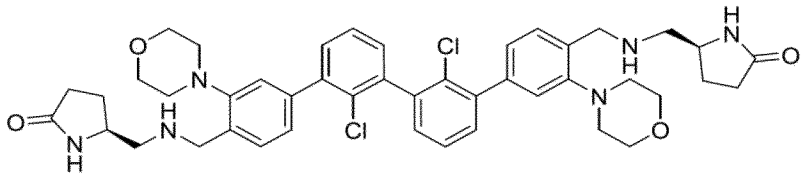
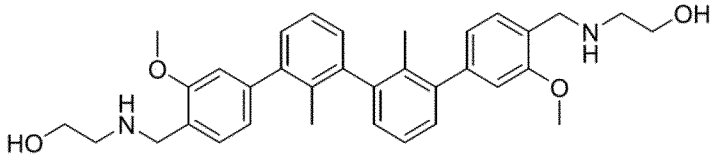
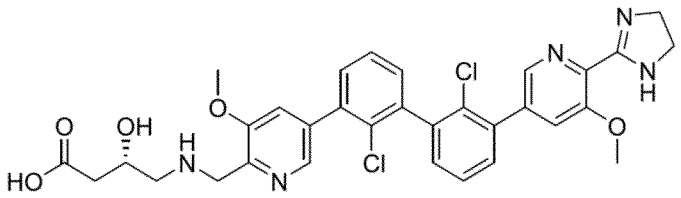
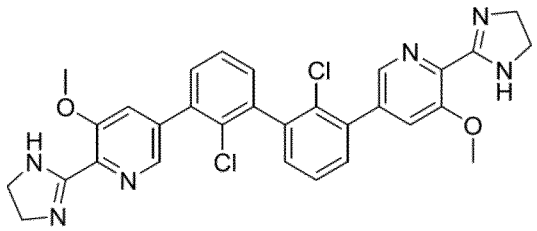
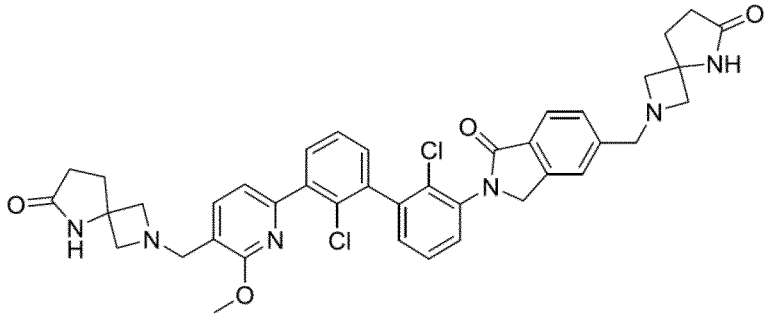
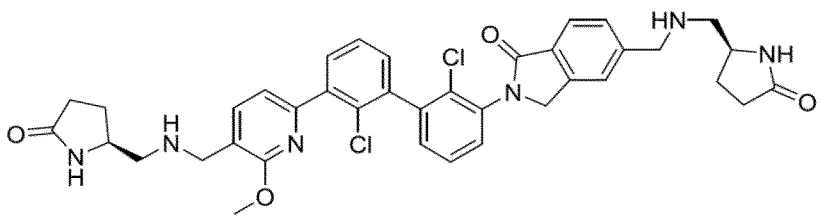
【1727】根據本文所描述之程序按需要使用適當起始物質及適當保護基化學來製備以下化合物。

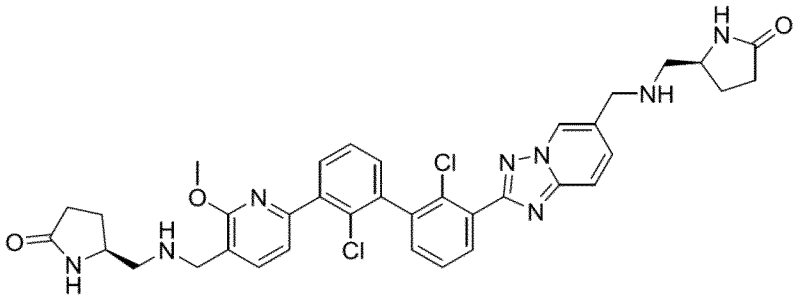
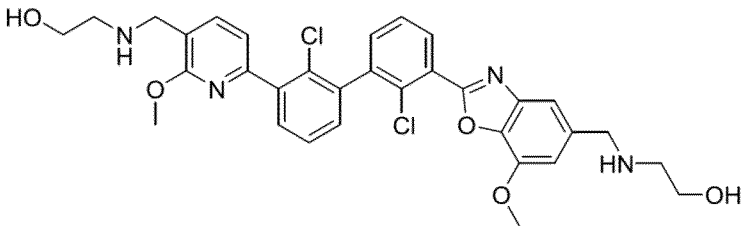
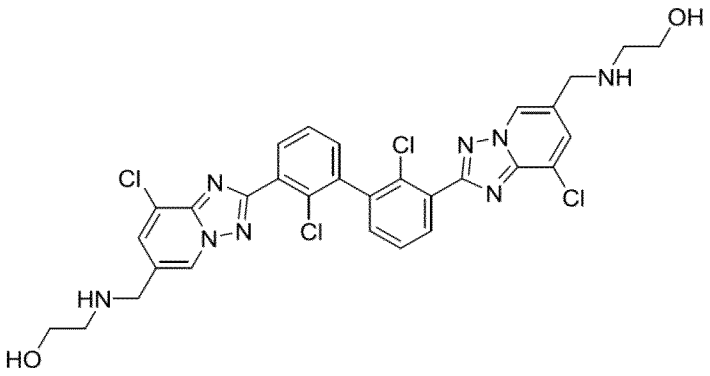
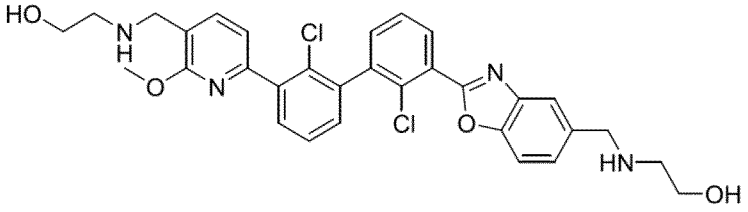
實例編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)
600		662.264
601		660.809
602		712.3
603		739.3

實例編號	結構	ES/MS (m/z, $M+H^+$)
604		708.2
605		711.4
606		628.2
607		628.2
608		628.2
609		642.2 (M^+)

實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H$^+$)
610		628.9
611		603.2
612		613.1
613		599
614		722.2
615		616.1
616		616.1

實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H$^+$)
617		560.2
618		722.2
619		698.2
620		592.1
621		708.1
622		698.1
623		530
624		529.9

實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H$^+$)
625		529.6
626		797.65
627		541.2
629		636.33
630		573.27
631		737.16
632		713.12

實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H$^+$)
633		699.1
634		623.0
635		673.2
636		593.0

【1728】 下文展示用於選擇化合物之NMR資料。

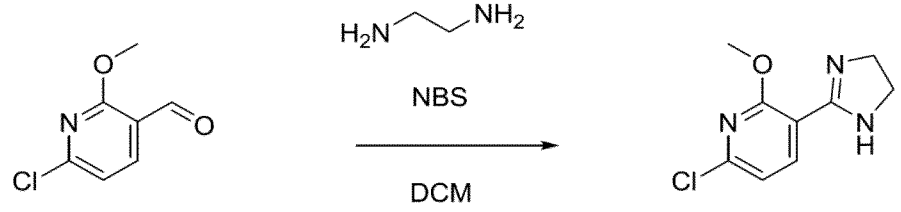
實例編號	NMR
600	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.70 (s, 1H), 8.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 13.5, 7.5, 1.9 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.51 - 4.28 (m, 4H), 4.10 (d, J = 18.6 Hz, 7H), 2.51 - 2.28 (m, 6H), 2.04 - 1.83 (m, 2H).
601	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.46 (m, 3H), 7.41 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 24.8, 2.6 Hz, 4H), 4.20 - 4.01 (m, 7H), 3.01 (s, 1H), 2.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.55 - 2.32 (m, 5H), 2.03 - 1.84 (m, 2H).

602	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.63 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (q, J = 3.8, 3.0 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 7.7, 4.7, 2.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.29 - 3.21 (m, 3H), 2.49 - 2.30 (m, 6H), 1.92 (ddd, J = 10.5, 6.5, 2.8 Hz, 2H).
603	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 4H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.74 - 4.66 (m, 2H), 4.35 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.10 (s, 5H), 3.80 (s, 3H), 3.49 - 3.34 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 6.2, 4.2 Hz, 2H), 2.52 - 2.31 (m, 6H), 2.02 - 1.86 (m, 2H).
605	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.42 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 6.4, 3.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 4.56 - 4.45 (m, 2H), 4.35 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.09 - 3.97 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.25 (ddd, *J* = 13.4, 6.0, 3.4 Hz, 4H), 2.38 (dtd, *J* = 16.9, 10.8, 9.9, 6.6 Hz, 7H), 1.99 - 1.84 (m, 2H).
611	^{1}H (MeOH-d$_4$, 400 MHz, d): 7.87 (d, 1H); 7.63 (dd, 1H); 7.62 - 7.57 (m, 3H); 7.54 - 7.45 (m, 3H); 7.42 - 7.33 (m, 4H); 5.25 (t, 1H); 4.70 (t, 1H); 4.35 (m, 2H); 4.09 (s, 3H); 4.05 (m, 2H); 3.25 (m, 2H); 3.04 (dt, 1H); 2.50 - 2.30 (m, 2H); 2.02 - 1.85 (m, 2H).
619	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.61 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 3H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.07 (dt, J = 13.3, 7.1 Hz, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 4H), 2.52 - 2.28 (m, 6H), 2.05 - 1.84 (m, 2H).
631	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 - 7.40 (m, 8H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.53 (d, J = 31.4 Hz, 4H), 4.37 (d, J = 19.8 Hz, 8H), 4.08 (s, 3H), 3.37 - 3.28 (m, 2H), 2.50 (q, J = 6.4, 4.8 Hz, 4H), 2.44 - 2.35 (m, 4H).
633	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.15 (s, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 4H), 7.61 (s, 2H), 6.55 (s, 2H), 3.75 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.30 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 2.87 (qd, J = 12.9, 5.9 Hz, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.27 - 2.08 (m, 7H), 1.77 (h, J = 8.8, 7.8 Hz, 3H), 1.17 (s, 2H).
634	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.21 - 8.15 (m, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.69 (dd, J = 10.7, 5.4 Hz, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.99 (s, 2H).
635	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.21 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 14.8, 7.5 Hz, 3H), 6.55 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.57 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.05 (s, 2H), 2.87 (s, 2H).

636	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.96 (s, 2H), 8.83 (s, 2H), 8.19 (dd, J = 6.1, 3.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 10.3, 8.1 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 6.7, 3.7 Hz, 3H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.70 (dt, J = 12.1, 5.1 Hz, 4H), 3.05 (d, J = 33.0 Hz, 4H).

【1729】

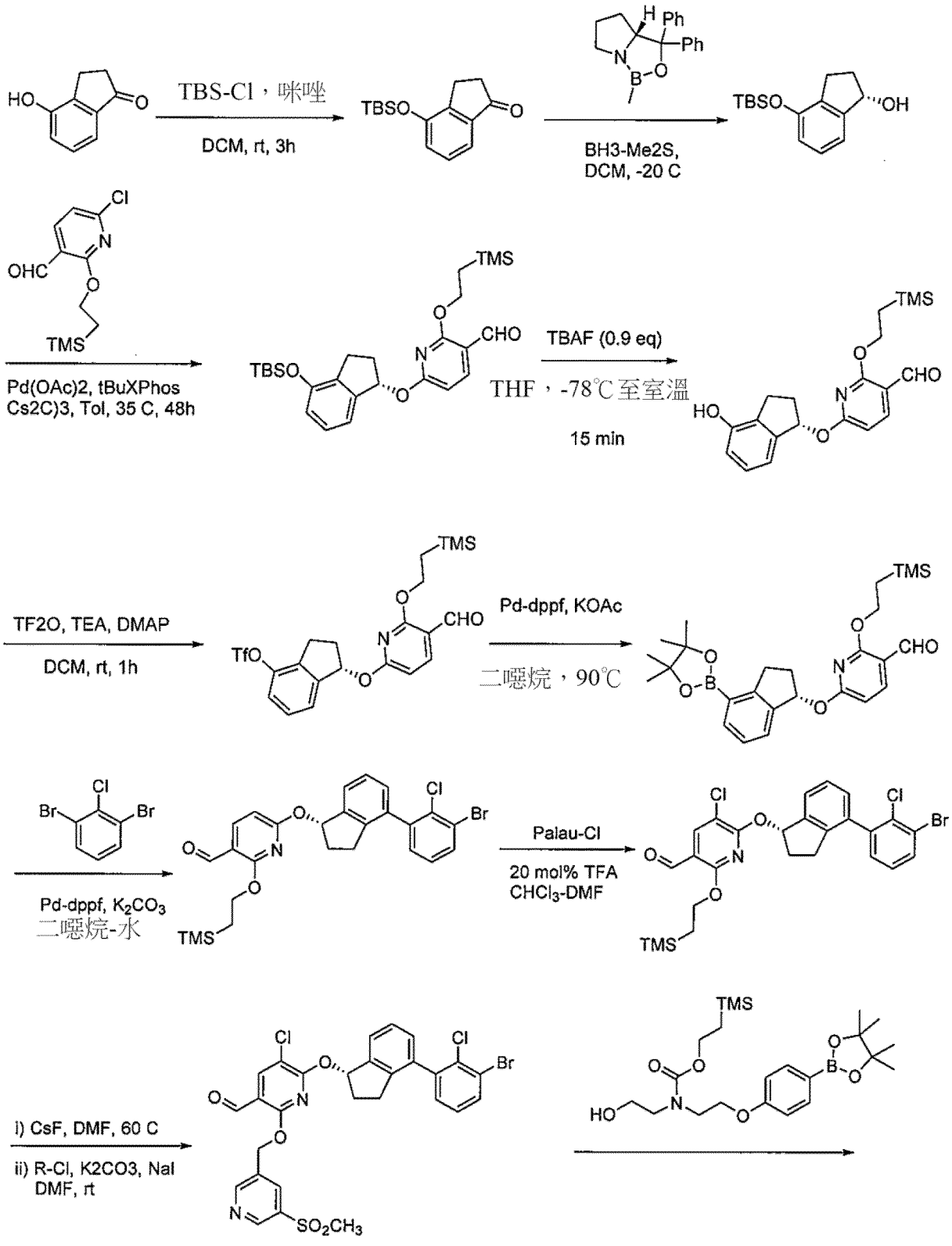
中間物63：6-氯-3-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基吡啶

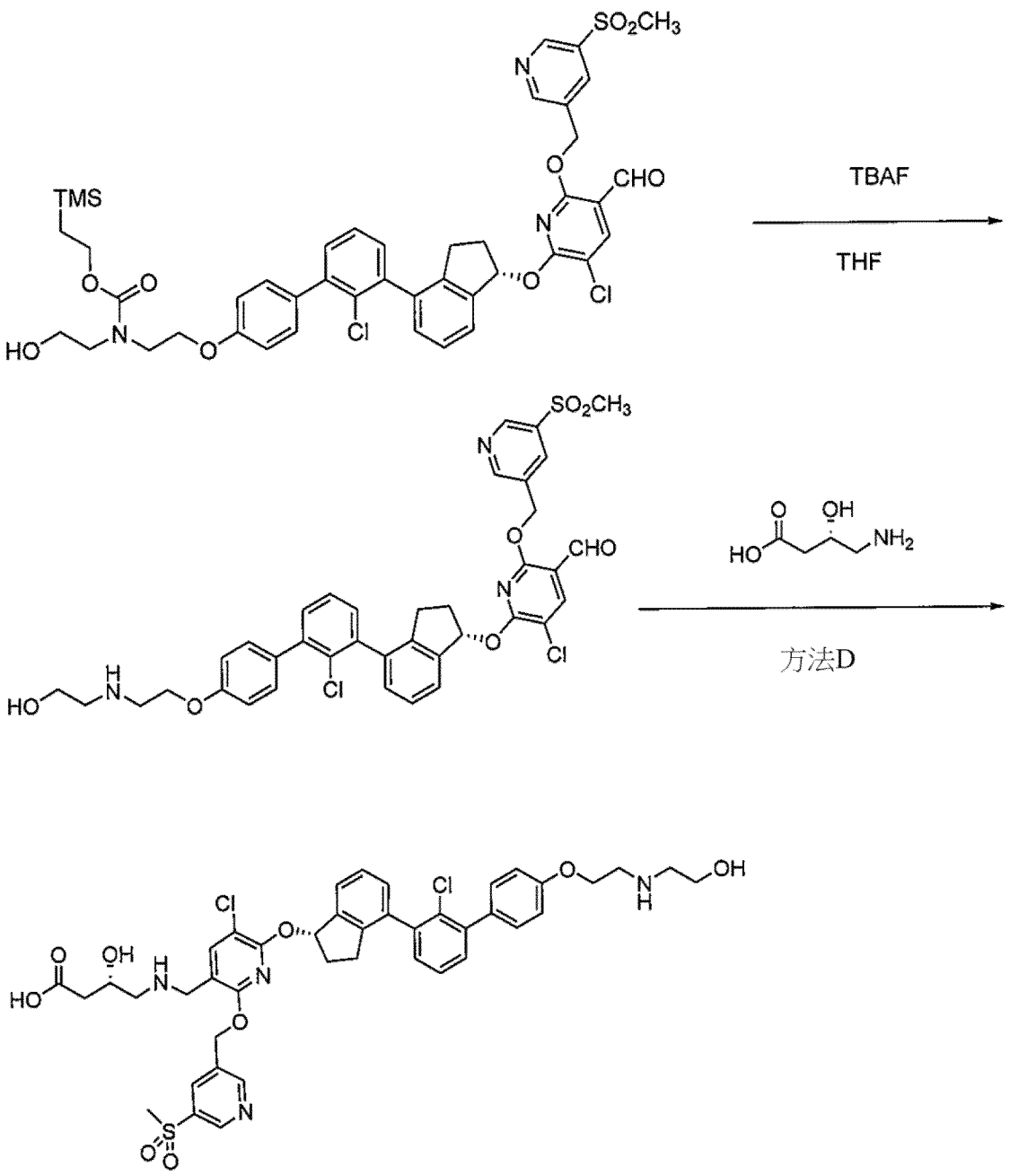


【1730】在0℃下向醛(3.5 g，20.4 mmol)於60 mL DCM中之溶液中逐滴添加乙二胺(1.50 mL，22.44mmol)。將溶液在0℃下攪拌30分鐘，隨後一次性添加N-溴丁二醯亞胺(3.99 g，22.44 mmol)，且攪拌反應混合物16小時，同時逐漸升溫至環境溫度。將反應物溶解於DCM中，且與1:1硫代硫酸鈉飽和溶液及碳酸鈉飽和溶液一起劇烈攪拌15分鐘。稍後用$MgSO_4$乾燥有機物，過濾，且濃縮，得到6-氯-3-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基吡啶。

【1731】

實例637：(S)-4-(((5-氯-6-(((S)-4-(2-氯-4'-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-3-羥基丁酸


TBS-Cl，咪唑
DCM, rt, 3h
BH3-Me2S,
DCM, -20 C
Pd(OAc)2, tBuXPhos
Cs2C)3, Tol, 35 C, 48h
TBAF (0.9 eq)
THF，-78℃至室溫
15 min
TF2O, TEA, DMAP
DCM, rt, 1h
Pd-dppf, KOAc
二噁烷，90℃
Pd-dppf, K2CO3
二噁烷-水
Palau-Cl
20 mol% TFA
CHCl3-DMF
i) CsF, DMF, 60 C
ii) R-Cl, K2CO3, NaI
DMF, rt



【1732】 向4-羥基-茚滿-1-酮於CH_2Cl_2 (500 mL)中之溶液中添加咪唑。攪拌混合物5分鐘，向其中分批添加第三丁基二甲基矽烷基氯，同時在冰浴中冷卻。將混合物在室溫下攪拌16小時，且用EtOAc稀釋。用檸檬酸、水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(己烷-EA)來純化粗殘餘物，得到4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-茚滿-1-酮。1H NMR (400MHz, CDCl3): δ 7.27 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 7.15 (t, 1H, J= 7.5 Hz), 6.89 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 2.93 (t, 2H, J= 5.7

Hz), 2.57 (t, 2H, J= 5.7 Hz), 0.81 (s, 9H), 0.15 (s, 6H)。

【1733】 在N_2下向3000 mL rbf中添加(R)-(+)-2-甲基-CBS-噁唑硼啶(8.397 g，30.29 mmol)、甲苯(30 mL)及硼烷-二甲基硫醚(105.35 mL、1111 mmol)。將反應物在室溫下攪拌10分鐘，隨後用DCM (240 mL)稀釋，且冷卻至-20℃。歷經30分鐘逐滴添加4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(53.0 g，202 mmol)於DCM (240 mL)中之溶液，同時將反應溫度維持在-10±5℃下。攪拌反應物2小時。藉由逐滴添加MeOH (500 mL)使反應淬滅。移除冷卻浴，且使反應物升溫至室溫。使用短程蒸餾設備蒸餾出約一半反應物體積。隨後在減壓下蒸發所有剩餘溶劑，得到固體，藉由矽膠管柱層析用EA-己烷溶離來對其進行純化，得到(S)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇。ES/MS m/z: [M-OH]+ = 247。1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.13 (dt, J = 15.3, 0.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.23 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.00 (ddd, J = 16.2, 8.6, 4.7 Hz, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.46 (dddd, J = 13.1, 8.3, 6.9, 4.7 Hz, 1H), 1.92 (dddd, J = 13.6, 8.6, 6.3, 5.2 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.20 (d, J = 1.8 Hz, 6H)。

【1734】 藉由使N_2劇烈鼓泡通過溶液持續10分鐘來使(S)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(6.0 g，22.7 mmol)及6-氯-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(11.7 g，45.4 mmol)於甲苯(40 mL)中之溶液脫氣。隨後添加$Pd(OAc)_2$ (1.02 g，4.54 mmol)、t-BuXPhos (3.85 g，9.07 mmol)及碳酸銫(29.5 g，90.8 mmol)，且再繼續鼓泡5分鐘。隨後在N_2下將反應物在35℃下攪拌48小時。使反應物冷卻至室溫，且用DCM稀釋。經由矽藻土過濾，且直接負載在矽膠管柱上，用己烷-DCM溶

離，得到(S)-6-((4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛。1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.29 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.10 (dt, J = 15.5, 0.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 - 6.72 (m, 1H), 6.50 - 6.41 (m, 2H), 5.68 - 5.53 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.07 (ddd, J = 16.3, 8.8, 5.2 Hz, 1H), 2.86 (ddd, J = 16.3, 8.6, 5.5 Hz, 1H), 2.51 (dddd, J = 13.9, 8.6, 7.1, 5.3 Hz, 1H), 2.14 (dddd, J = 13.9, 8.7, 5.5, 4.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.23 (s, 6H)。

【1735】將(S)-6-((4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(4.69 g，9.66 mmol)溶解於50 mL THF中，且冷卻至-78℃。逐滴添加TBAF (9.66 mL，9.66 mmol)，且歷經30分鐘使反應物升溫至0℃，得到深橙色溶液。逐滴添加AcOH (0.552 mL，9,655 mmol)，移除大部分顏色。用EtOAc及pH 5檸檬酸鹽緩衝液稀釋。乾燥(Na_2SO_4)且濃縮有機層。藉由矽膠層析來純化，得到(S)-6-((4-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛。1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.23 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 - 6.96 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 7.1, 4.2 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 3.10 (ddd, J = 14.5, 8.7, 5.4 Hz, 1H), 2.89 (ddd, J = 15.8, 8.7, 5.2 Hz, 1H), 2.66 (dddd, J = 14.0, 8.6, 7.0, 5.4 Hz, 1H), 2.26 (dddd, J = 13.9, 8.7, 5.2, 4.2 Hz, 1H), 0.91 (s, 2H), 0.08 (s, 9H)。

【1736】用吡啶(2.76 mL，34 mmol)、DMAP (164 mg，1.3 mmol)及TEA (3.75 mL，27 mmol)處理(S)-6-((4-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(5.00 g，13 mmol)於55 mL DCM中之溶液，使其冷卻至-78℃，且用Tf_2O (2.50 mL，15 mmol)逐滴處理。攪拌15分鐘，隨後使其升溫至室溫。在1小時之後，用EtOAc稀釋反應物，用檸檬酸溶液洗滌，用Na_2SO_4乾燥，且濃縮。藉由二氧化矽層析(己烷-DCM)來純化，得到(S)-三氟甲磺酸1-((5-甲醯基-6-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-酯(6.42 g，產率94%)。[M+H] = 503.7。1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.25 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 7.1, 5.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 4.60 (td, J = 8.2, 1.2 Hz, 2H), 3.27 (ddd, J = 16.6, 8.9, 5.1 Hz, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 1H), 2.72 (dddd, J = 13.7, 8.5, 7.1, 5.1 Hz, 1H), 2.29 (dddd, J = 13.8, 8.8, 6.1, 4.9 Hz, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.24 - 1.18 (m, 2H), 0.07 (s, 9H)。^{19}F NMR δ -74.10。

【1737】將(S)-6-((4-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(6.42 g，0.13 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉) (3.89 g，15 mmol)、Pd-dppf (0.932 g，1.27 mmol)及KOAc (3.75 g，38 mmol)於55 mL二噁烷中之溶液在90℃下攪拌隔夜。用EtOAc稀釋反應物，經由矽藻土過濾，且濃縮。藉由二氧化矽層析(DCM-己烷)來純化源於濾液之物質，得到(S)-6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛。1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.24 (d, J = 0.9 Hz, 1H),

8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 7.1, 4.3 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 3.36 (ddd, J = 17.2, 8.7, 5.7 Hz, 1H), 3.15 (ddd, J = 17.2, 8.7, 5.6 Hz, 1H), 2.60 (dddd, J = 14.1, 8.6, 7.1, 5.6 Hz, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 1.34 (s, 12H), 1.31 - 1.18 (m, 2H), 0.07 (s, 9H)。

【1738】 將(S)-6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(3.20 g，6.71 mmol)、1,3-二溴-2-氯苯(5.44 g，20.1 mmol)、Pd-dppf (0.490 g，0.67 mmol)及K_2CO_3 (2.34 g，17 mmol)於60 mL二噁烷及6 mL水中之溶液在90℃下攪拌5小時。用EtOAc稀釋反應物，用$MgSO_4$乾燥，且經由矽藻土過濾，且濃縮。藉由二氧化矽層析(DCM-己烷)來純化源於濾液之物質，得到(S)-6-((4-(3-溴-2-氯苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛。1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.24 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.13 (m, 3H), 6.59 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.62 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.82 (tq, J = 16.5, 8.5, 6.8 Hz, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 1.30 - 1.18 (m, 3H), 0.07 (s, 9H)。

【1739】 用Palau-Cl (2-氯-1,3-雙(甲氧基羰基)胍(Baran CBMG Reagent) 631 mg，3.01 mmol)及呈DMF中10%溶液形式之TFA (37 μL，0.48 mmol)處理(S)-6-((4-(3-溴-2-氯苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(1.31 g，2.41 mmol)於6 mL氯仿及3 mL

DMF中之溶液。將反應物在室溫下攪拌16小時，隨後用DCM稀釋，且用10 mL飽和硫代硫酸鹽及20 mL $NaHCO_3$處理。在劇烈攪拌10分鐘之後，分離有機層，用$MgSO_4$乾燥，過濾，且濃縮。藉由管柱層析(ISCO，用DCM-己烷溶離)來純化，得到(S)-6-((4-(3-溴-2-氯苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛。亦獲得120 mg起始物質。1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.20 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.58 (d, J = 22.9 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.94 - 2.77 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 1.27 - 1.17 (m, 2H), 0.07 (s, 9H)。

【1740】用CsF (524 mg，3.45 mmol)處理(S)-6-((4-(3-溴-2-氯苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(500 mg，0.86 mmol)於6 mL DMF中之溶液，且在60℃下攪拌1小時。冷卻至0℃，且用K_2CO_3 (357 mg，2.6 mmol)、3-(氯甲基)-5-(甲磺醯基)吡啶鹽酸鹽(251 mg，1.04 mmol)及NaI (130 mg，0.86 mmol)處理。使其升溫至室溫，且攪拌隔夜。將反應物分配於EtOAc與水之間。用2% LiCl洗滌有機層，用硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮。藉由管柱層析(ISCO，用EtOAc-己烷溶離)來純化，得到(S)-6-((4-(3-溴-2-氯苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)菸鹼醛。LCMS-ESI+ (m/z): C28H22BrCl2N2O5S [M+H]+計算值：648.97; 實驗值：648.94。

【1741】用(2-羥基乙基)(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯氧基)乙基)胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(233 mg，0.52 mmol)、

K_2CO_3 (186 mg，1.4mmol)及Pd-dppf (33 mg，0.045 mmol)處理(S)-6-((4-(3-溴-2-氯苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)菸鹼醛(291 mg，0.45 mmol)於5 mL DMF及0.5 mL H_2O中之溶液，且在80℃下攪拌16小時。冷卻至室溫且用EtOAc稀釋，用硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮。藉由管柱層析(ISCO，用EtOAc-己烷溶離)來純化，得到 (S)-(2-((2'-氯-3'-(1-((3-氯-5-甲醯基-6-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)乙基)(2-羥基乙基)胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯。LCMS-ESI+ (m/z): C44H48Cl2N3O9SSi [M+H]+計算值: 892.22; 實驗值: 891.83。

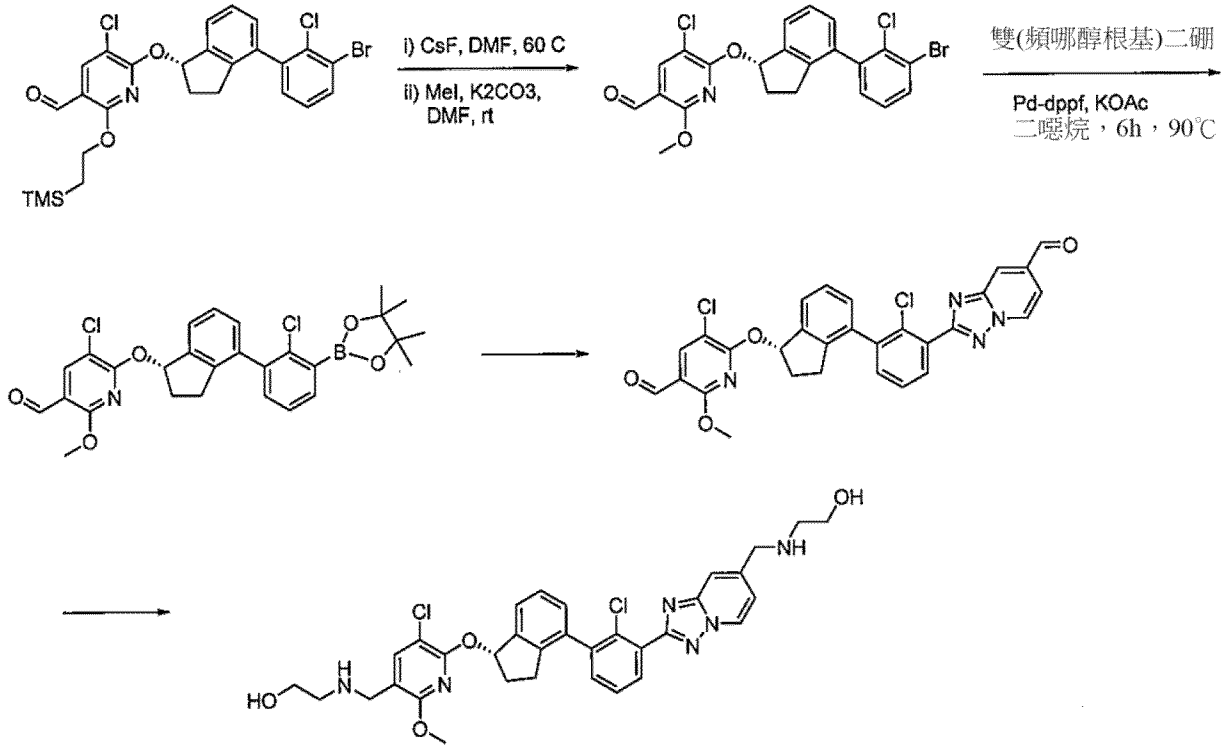
【1742】用含1.0 M TBAF之THF (0.487 mL，0.487 mmol)處理(S)-(2-((2'-氯-3'-(1-((3-氯-5-甲醯基-6-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)乙基)(2-羥基乙基)胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(290 mg，0.32 mmol)於2 mL THF中之溶液且在20℃下攪拌18小時。將反應物分配於EtOAc與水之間。用水洗滌有機層，用硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮，得到(S)-5-氯-6-((4-(2-氯-4'-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)菸鹼醛。LCMS-ESI+ (m/z): C38H36Cl2N3O7S [M+H]+計算值: 748.12; 實驗值: 748.03。

【1743】使用通用還原性胺化程序D由(S)-5-氯-6-((4-(2-氯-4'-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)菸鹼醛製備(S)-4-(((5-氯-6-(((S)-4-(2-氯-4'-(2-((2-羥基乙基)胺基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-((5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-

3-羥基丁酸。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) d 9.03 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (s, 4H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), , 3.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 3.07 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.10 (s, 1H)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{42}H_{45}Cl_2N_4O_9S$ [M+H]+計算值: 851.22; 實驗值: 851.00。

【1744】

實例638：(S)-2-(((2-(2-氯-3-(1-((3-氯-5-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)甲基)胺基)乙-1-醇



【1745】用CsF (419 mg，2.76 mmol)處理 (S)-6-((4-(3-溴-2-氯苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯-2-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)菸鹼醛(400 mg，0.69 mmol)於3 mL DMF中之溶液，且在60℃下攪拌1小時。冷

卻至0℃，且用K_2CO_3 (286 mg，2.07 mmol)及碘甲烷(64 μL，1.04 mmol)處理。使其升溫至室溫，且攪拌2小時。將反應物分配於EtOAc與水之間。用2% LiCl洗滌有機層，用硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮。藉由管柱層析(ISCO，用EtOAc-己烷溶離)來純化得到(S)-6-((4-(3-溴-2-氯苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯-2-甲氧基菸鹼醛。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{22}H_{17}BrCl_2NO_3$ [M+H]+計算值: 491.97; 實驗值: 491.83。

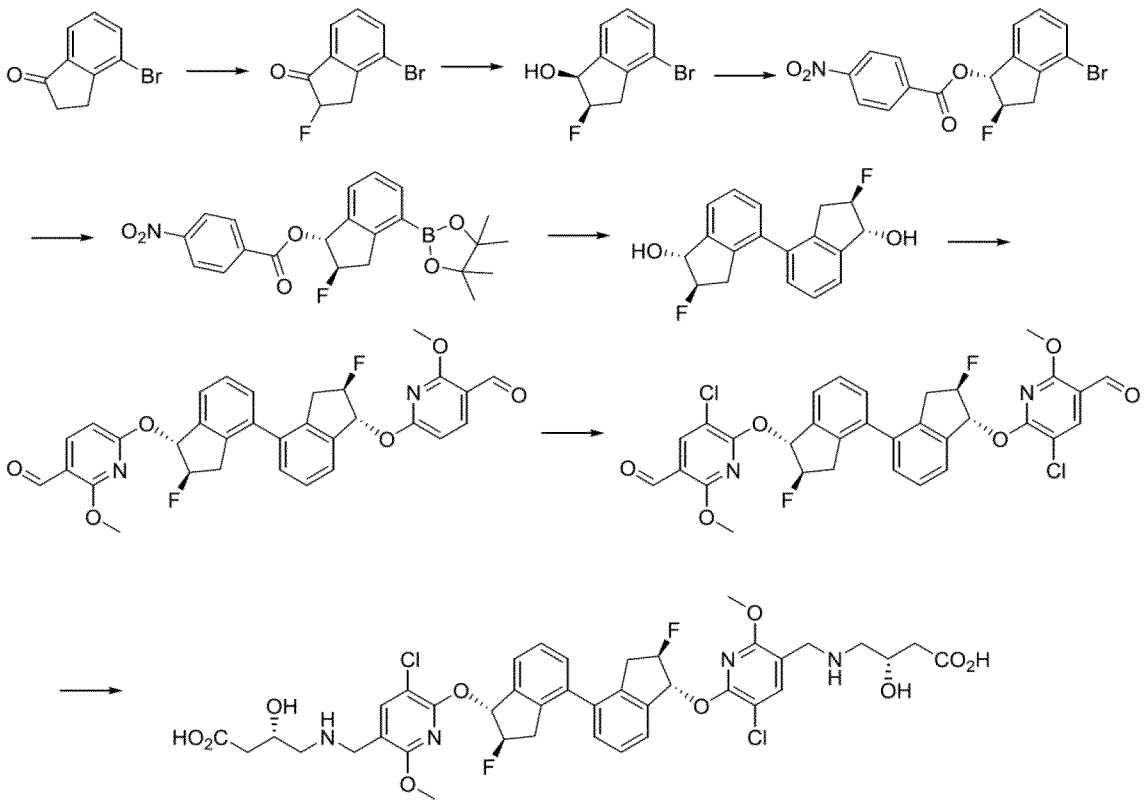
【1746】用頻哪醇二硼(221 mg，0.87 mmol)、Pd-dppf (53 mg，0.073 mmol)及KOAc (213 mg，2.2 mmol)處理(S)-6-((4-(3-溴-2-氯苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯-2-甲氧基菸鹼醛(357 mg，0.72 mmol)於5 mL二噁烷中之溶液，且在90℃下加熱1小時。用EtOAc稀釋反應物，且過濾。藉由管柱層析(ISCO，用EtOAc-己烷溶離)來純化，得到(S)-5-氯-6-((4-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基菸鹼醛。LCMS-ESI+ (m/z): C28H28BCl2NO5 [M+H]+計算值: 540.14; 實驗值: 540.32。

【1747】(S)-5-氯-6-((4-(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基菸鹼醛(45 mg，0.083 mmol)、2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(26 mg，0.115 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (7 mg，0.009 mmol)及碳酸鈉(120 μL，0.24 mmol，2 M水溶液)之溶液。將反應混合物於微波中在110℃下加熱45分鐘。在冷卻至室溫之後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，且用水及鹽水洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層，且過濾。濃縮濾液，且藉由ISCO矽膠層析來純化，得到(S)-2-(2-氯-3-(1-((3-氯-5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛

【1748】 首先將乙醇胺(15 μL，0.25 mmol)溶解於二甲亞碸(3 mL)及乙酸(0.6 mL)中。在攪拌10分鐘之後，隨後逐滴緩慢添加溶解於二甲亞碸(1 mL)中之(S)-2-(2-氯-3-(1-((3-氯-5-甲醯基-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(17 mg，0.03 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4小時，之後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(57 mg，0.27 mmol)。在1小時之後，藉由添加400三氟乙酸使反應淬滅。在逆相HPLC上純化，得到(S)-2-(((2-(2-氯-3-(1-((3-氯-5-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)甲基)胺基)乙-1-醇。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.70 (s, 2H), 8.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.30 (d, J = 21.2 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.68 (dt, J = 9.3, 4.6 Hz, 3H), 3.04 (d, J = 19.4 Hz, 4H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 2.11 (d, J = 19.3 Hz, 1H). ES/MS (m/z, $M+H^+$): 648.9。

【1749】

實例639：(3S,3'S)-4,4'-((((((1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-二氟-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)



【1750】 將4-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(3.00 g，14.2 mmol)、1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷-1,4-二鎓四氟硼酸鹽(6.04 g，17.1 mmol)及硫酸(75.8 μL，1.42 mmol)於甲醇(30 mL)中之攪拌混合物加熱至62℃。在22小時之後，使所得混合物冷卻至室溫。添加乙酸乙酯(50 mL)及乙醚(200 mL)。用水(200 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至10%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到4-溴-2-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-酮。

【1751】 在室溫下向4-溴-2-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(750 mg，3.27 mmol)、甲酸(890 μL、24 mmol)、三乙胺(2.7 mL、20 mmol)及二氯甲烷(400 μL)之攪拌混合物中添加[*N*-[(1*R*,2*R*)-2-(胺基-κ*N*)-1,2-二苯基乙基]-4-甲基苯磺醯胺根基-κ*N*]氯[(1,2,3,4,5,6-η)-1-甲基-4-(1-甲基乙基)苯]-釕(21 mg，0.033 mmol)。在24小時之後，添加乙醚(50 mL)。用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 × 30 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且

在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至30%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到(1S,2R)-4-溴-2-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-醇。

【1752】 在0℃下歷經2分鐘經由注射器向(1S,2R)-4-溴-2-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(455 mg，1.97 mmol)、4-硝基苯甲酸(494 mg，2.95 mmol)及三苯基膦(826 mg，3.15 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之攪拌混合物中添加偶氮二甲酸二異丙酯(572 μL，2.95 mmol)。在5分鐘之後，使所得混合物升溫至室溫。在13小時之後，在減壓下濃縮所得混合物。藉由矽膠急驟管柱層析(0至20%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到(1R,2R)-4-硝基苯甲酸4-溴-2-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-酯。

【1753】 將(1R,2R)-4-硝基苯甲酸4-溴-2-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-酯(287 mg，0.754 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼喃) (230 mg，0.905 mmol)、乙酸鉀(197 mg，2.01 mmol)及雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (28 mg，0.038 mmol)於1,4-二噁烷(7.0 mL)中之劇烈攪拌混合物加熱至95℃。在13小時之後，使所得混合物冷卻至室溫，經由矽藻土過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至12%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到(1R,2R)-4-硝基苯甲酸2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-酯。

【1754】 將(1R,2R)-4-硝基苯甲酸4-溴-2-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-酯(287 mg，0.754 mmol)、(1R,2R)-4-硝基苯甲酸2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-酯(322 mg，0.754 mmol)、飽和碳酸鈉水溶液(943 μL)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (59 mg，0.075 mmol)於1,4-二噁烷(3.0 mL)中之劇烈攪拌混合物加熱至90℃。在5小時之後，使所得混合物冷卻

至室溫，且添加乙酸乙酯(60 mL)。用鹽水與水之混合物(2:1 v:v，30 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至50%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到(1R,1'R,2R,2'R)-雙(4-硝基苯甲酸)2,2'-二氟-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二酯、(1R,1'R,2R,2'R)-4-硝基苯甲酸2,2'-二氟-1'-羥基-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1-酯及(1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-二氟-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二醇。將混合物溶解於四氫呋喃(15 mL)及甲醇(15 mL)中，且在室溫下攪拌。添加氫氧化鈉水溶液(1.0 M，6.0 mL，6.0 mmol)。在20分鐘之後，添加乙酸乙酯(63 mL)及乙醚(63 mL)。依序用水(100 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液與水之混合物(1:1 v:v，100 mL)及水(100 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到(1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-二氟-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二醇。

【1755】將(1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-二氟-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二醇(185 mg，0.612 mmol)、6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(420 mg，2.45 mmol)、碳酸銫(917 mg，2.82 mmol)及[(2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]甲磺酸鈀(II) (97 mg，0.12 mmol)於甲苯(7.0 mL)中之劇烈攪拌混合物加熱至100℃。在14.5小時之後，使所得混合物冷卻至室溫，經由矽藻土過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至30%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到6,6'-(((1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-二氟-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛)。

【1756】在室溫下經由注射器向6,6'-(((1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-二氟-

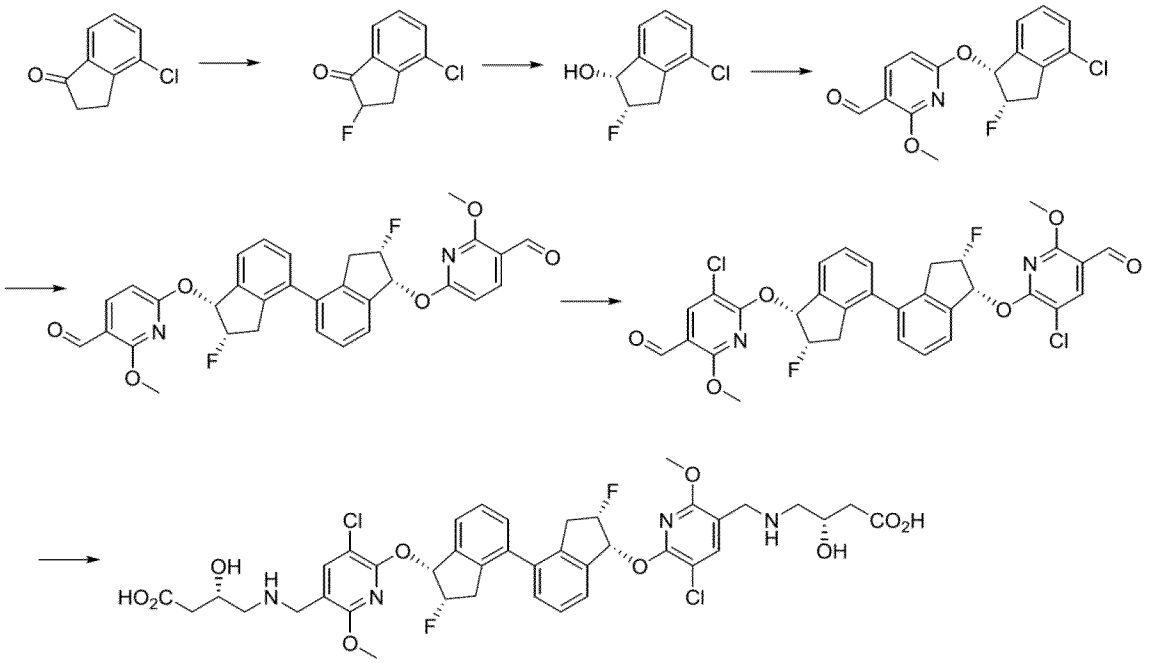
2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛) (103 mg，0.179 mmol)及2-氯-1,3-雙(甲氧基羰基)胍 (82.7 mg，0.394 mmol)於乙腈(8.0 mL)及氯仿(8.0 mL)中之攪拌混合物中添加鹽酸溶液(於1,4-二噁烷中4.0 M，96.3 μL，0.385 mmol)。在40分鐘之後，添加2-氯-1,3-雙(甲氧基羰基)胍(37.6 mg，0.179 mmol)。在1分鐘之後，經由注射器添加鹽酸溶液(於1,4-二噁烷中4.0 M，44.8 μL，0.179 mmol)。在30分鐘之後，添加乙酸乙酯(60 mL)。依序用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至30%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到6,6'-(((1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-二氟-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛)。

【1757】 在室溫下向6,6'-(((1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-二氟-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛) (38 mg，0.060 mmol)、(S)-4-胺基-3-羥基丁酸(85.1 mg，0.715 mmol)及乙酸(0.20 mL)於二甲亞碸(1.5 mL)中之攪拌混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(126 mg，0.596 mmol)。在45分鐘之後，添加三氟乙酸(60 μL)，且藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化所得混合物，得到(3S,3'S)-4,4'-((((((1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-二氟-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)。ES/MS (m/z, $M+H^+$): 847.2。

【1758】

實例640：(3S,3'S)-4,4'-((((((1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-二氟-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二

基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)



【1759】 將4-氯-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(3.00 g，18.0 mmol)、1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷-1,4-二鎓四氟硼酸鹽(7.66 g，21.6 mmol)及硫酸(96.0 μL，1.80 mmol)於甲醇(40 mL)中之攪拌混合物加熱至65℃。在18小時之後，使所得混合物冷卻至室溫。添加乙酸乙酯(50 mL)及乙醚(200 mL)。用水(200 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至10%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到4-氯-2-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-酮。

【1760】 在室溫下向4-氯-2-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(2.64 g，14.3 mmol)、甲酸(3.88 mL、103 mmol)、三乙胺(12 mL、86 mmol)及二氯甲烷(1.5 mL)之攪拌混合物中添加[*N*-[(1*S*,2*S*)-2-(胺基-κ*N*)-1,2-二苯基乙基]-4-甲基苯磺醯胺根基-κ*N*]氯[(1,2,3,4,5,6-η)-1-甲基-4-(1-甲基乙基)苯]-釕(90.9 mg，0.143 mmol)。在18小時之後，添加乙醚(150 mL)。用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 × 90 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至20%乙酸乙酯/己烷)來

純化殘餘物，得到(1R,2S)-4-氯-2-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-醇。

【1761】將(1R,2S)-4-氯-2-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(1.00 g，5.36 mmol)、6-氯-2-甲氧基菸鹼醛(1.10 g，6.43 mmol)、碳酸銫(2.27 g，6.97 mmol)及[(2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]甲磺酸鈀(II)(128 mg，0.161 mmol)於甲苯(8.0 mL)中之劇烈攪拌混合物加熱至105℃。在3.5小時之後，使所得混合物冷卻至室溫，經由矽藻土過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至20%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到6-(((1R,2S)-4-氯-2-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基菸鹼醛。

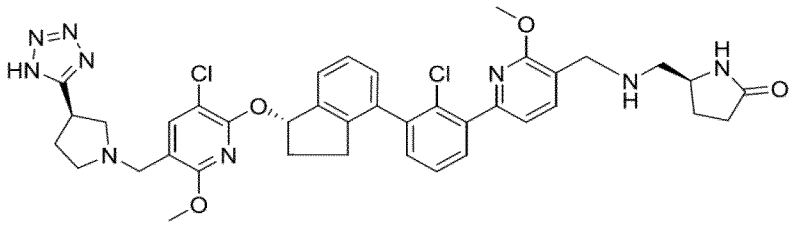
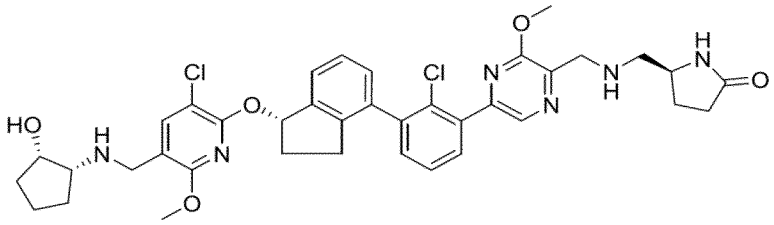
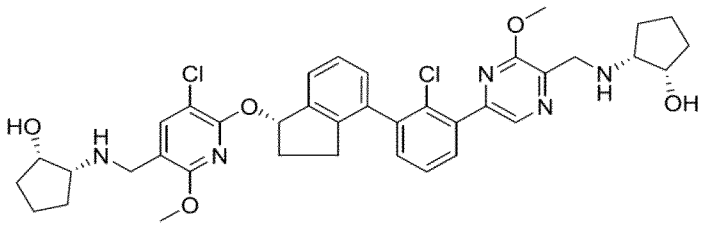
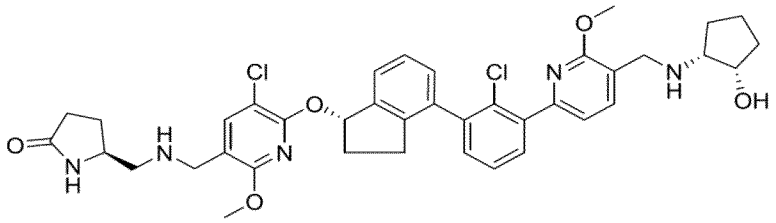
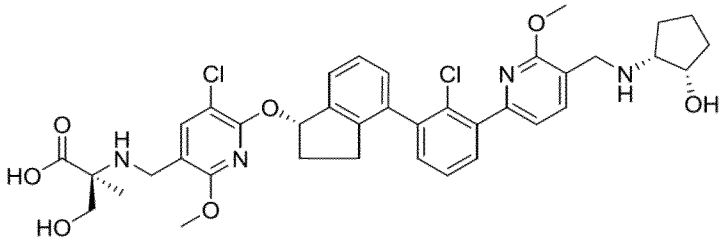
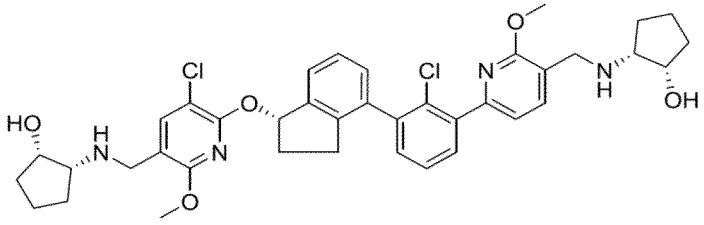
【1762】將6-(((1R,2S)-4-氯-2-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基菸鹼醛(312 mg，0.970 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼喃) (123 mg，0.485 mmol)、飽和碳酸鈉水溶液(1.94 mL)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (76 mg，0.097 mmol)於1,4-二噁烷(9.0 mL)中之劇烈攪拌混合物加熱至100℃。在15小時之後，使所得混合物冷卻至室溫，且添加乙酸乙酯(50 mL)。用鹽水與水之混合物(2:1 v:v，30 mL)洗滌有機層，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至30%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到6,6'-(((1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-二氟-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛)。

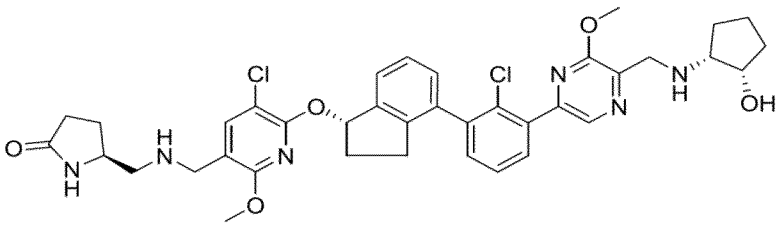
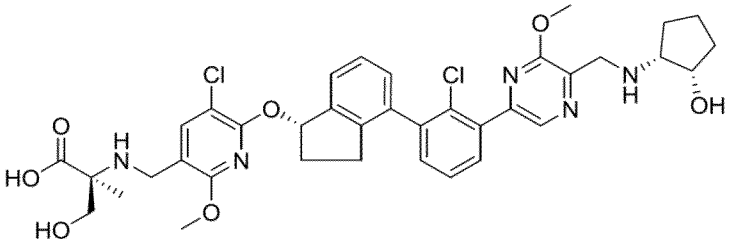
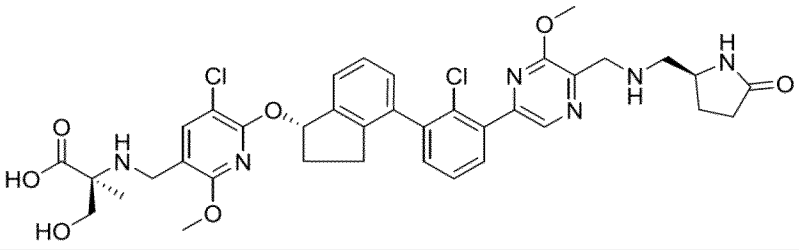
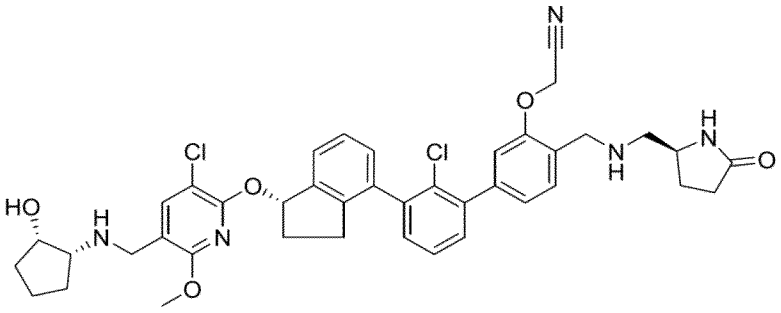
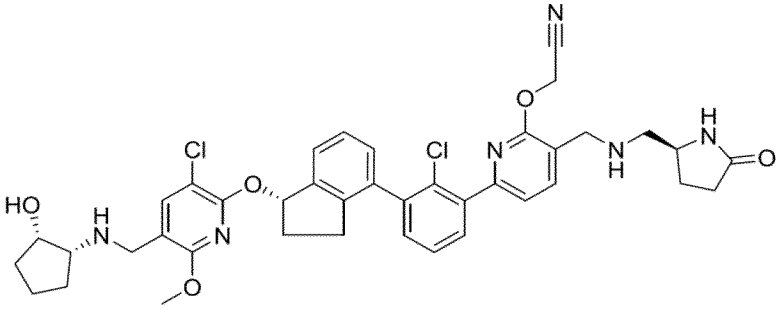
【1763】在室溫下經由注射器向6,6'-(((1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-二氟-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(2-甲氧基菸鹼醛) (144 mg，0.252 mmol)及2-氯-1,3-雙(甲氧基羰基)胍(116 mg，0.555 mmol)於乙腈(8.0 mL)及氯仿(8.0 mL)中之攪拌混合物中添加鹽酸溶液(於

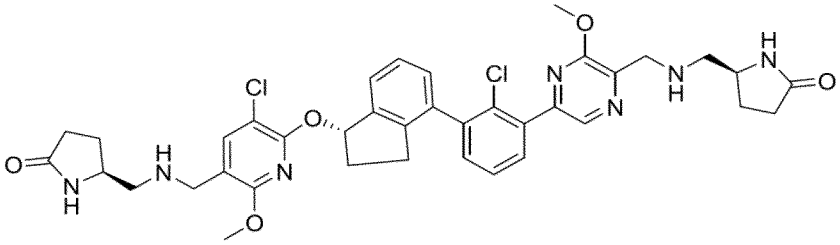
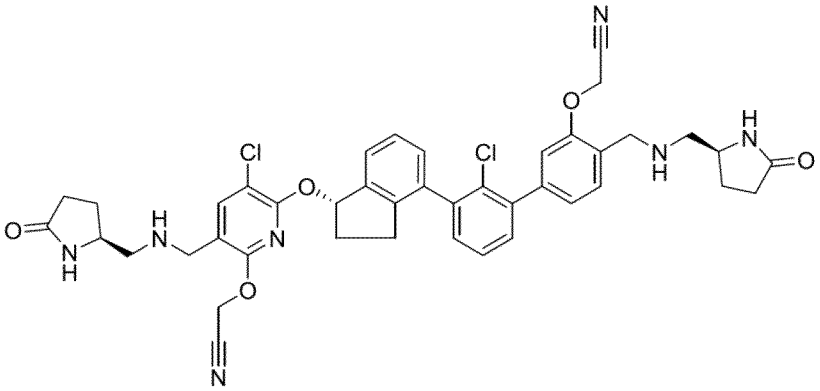
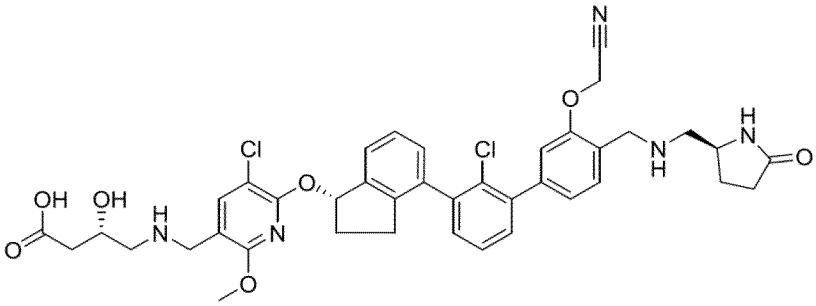
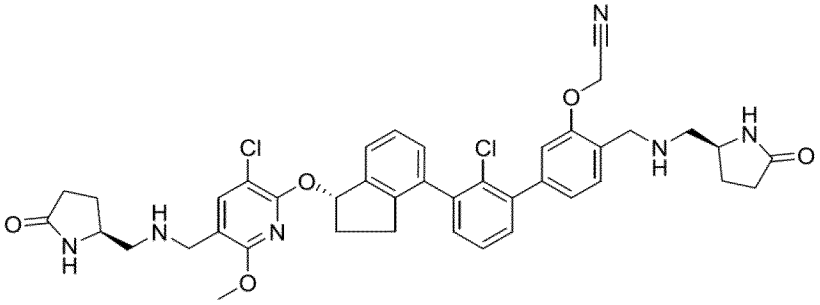
1,4-二噁烷中4.0 M，136 μL，0.542 mmol)。在65分鐘之後，添加2-氯-1,3-雙(甲氧基羰基)胍(29.1 mg，0.139 mmol)。在1分鐘之後，經由注射器添加鹽酸溶液(於1,4-二噁烷中4.0 M，31.5 μL，0.126 mmol)。在15分鐘之後，添加乙酸乙酯(60 mL)。依序用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(0至30%乙酸乙酯/己烷)來純化殘餘物，得到6,6'-(((1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-二氟-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛)。

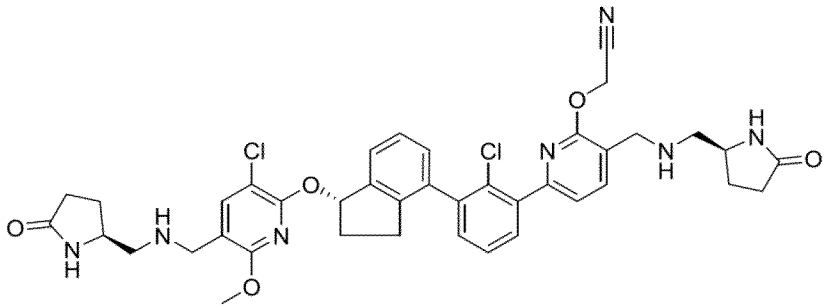
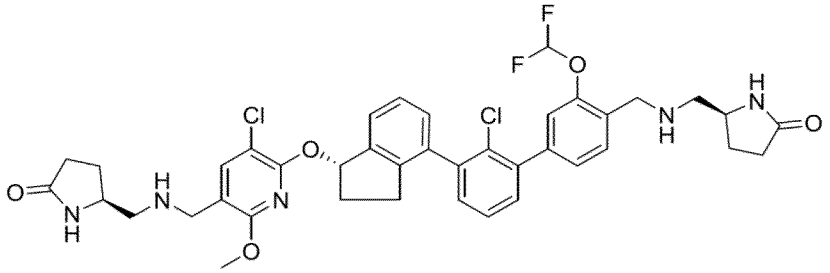
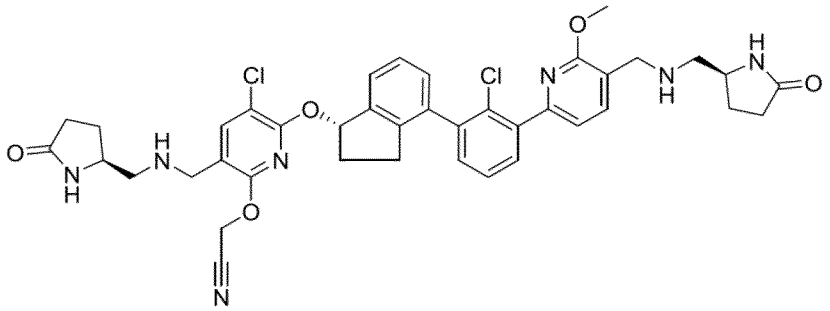
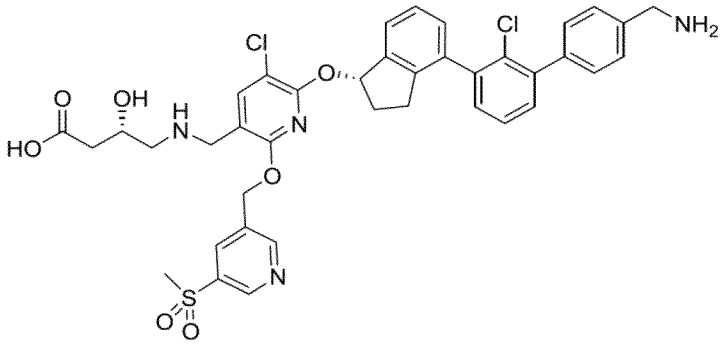
【1764】 在室溫下向6,6'-(((1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-二氟-2,2',3,3'-四氫-1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基菸鹼醛) (140 mg，0.218 mmol)、(S)-4-胺基-3-羥基丁酸(156 mg，1.31 mmol)及乙酸(0.20 mL)於二甲亞碸(1.5 mL)中之攪拌混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(463 mg，2.18 mmol)。在60分鐘之後，添加三氟乙酸(150 μL)，且藉由逆相製備型HPLC (含0.1%三氟乙酸之乙腈/水)來純化所得混合物，得到 (3S,3'S)-4,4'-((((((1R,1'R,2S,2'S)-2,2'- 二 氟 -2,2',3,3'- 四 氫 -1H,1'H-[4,4'-聯二茚]-1,1'-二基)雙(氧基))雙(5-氯-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))雙(亞甲基))雙(氮二基))雙(3-羥基丁酸)。ES/MS (m/z, $M+H^+$): 847.2。

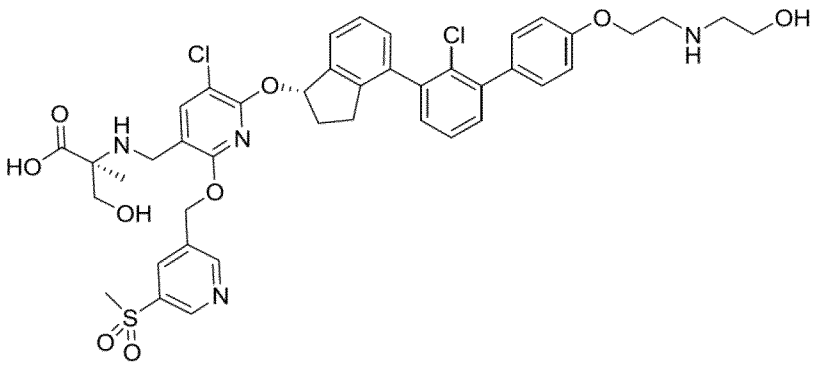
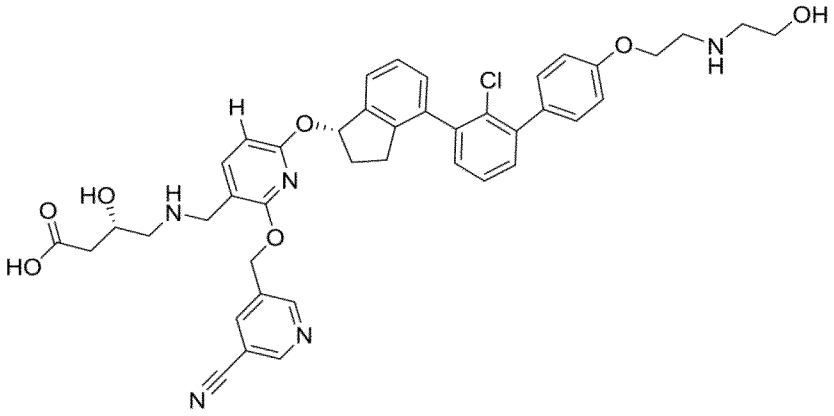
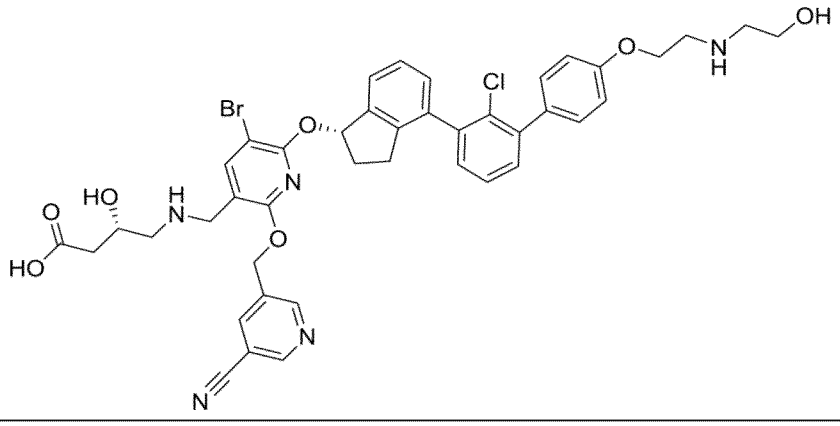
【1765】 根據本文所描述之程序(例如根據實例637或638)按需要使用適當起始物質及適當保護基化學來製備以下化合物。

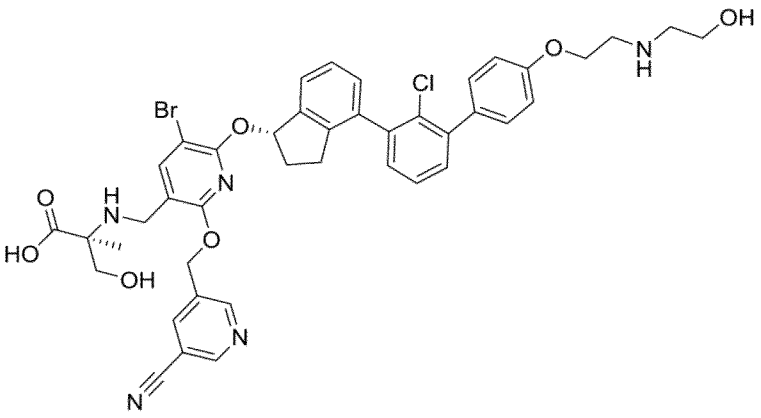
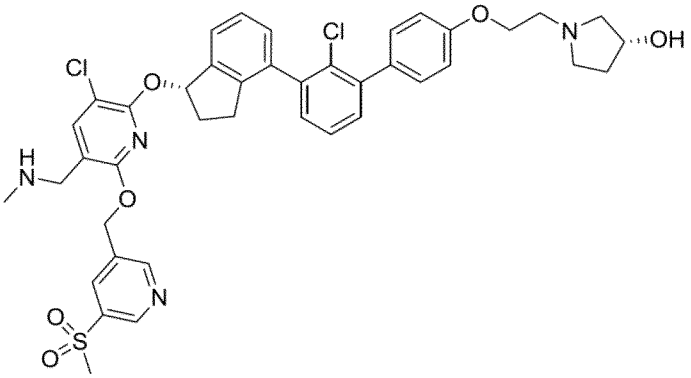
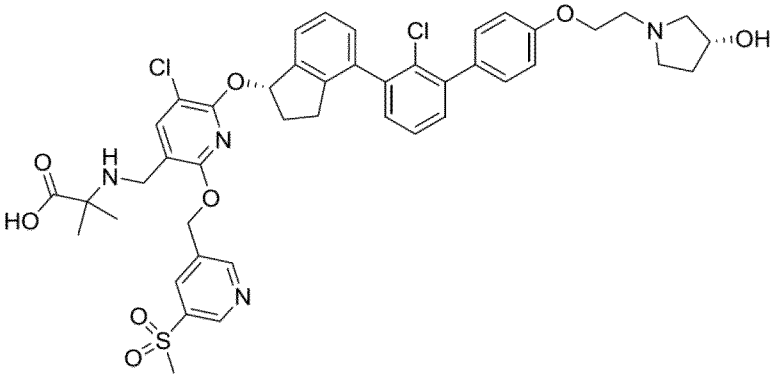
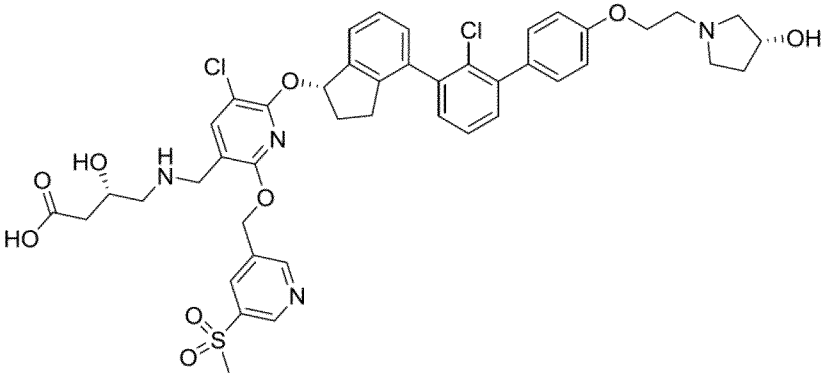
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
641		769.92
642		733.03
643		720.07
644		732.06
645		736.98
646		718.97

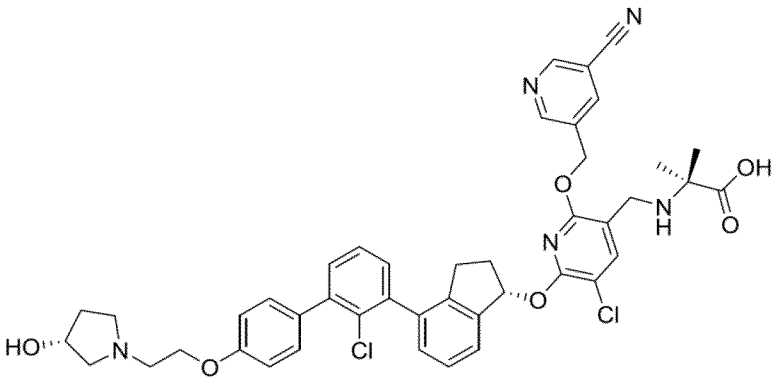
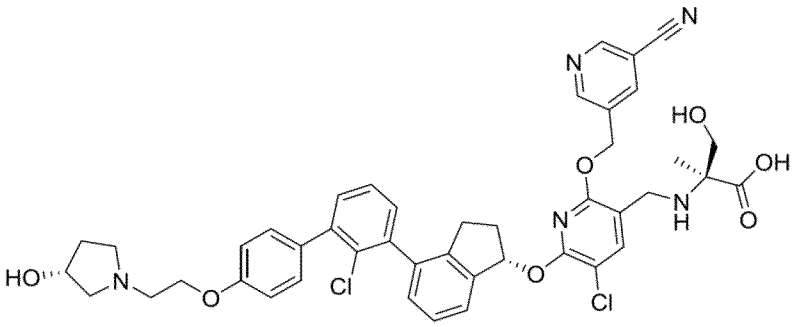
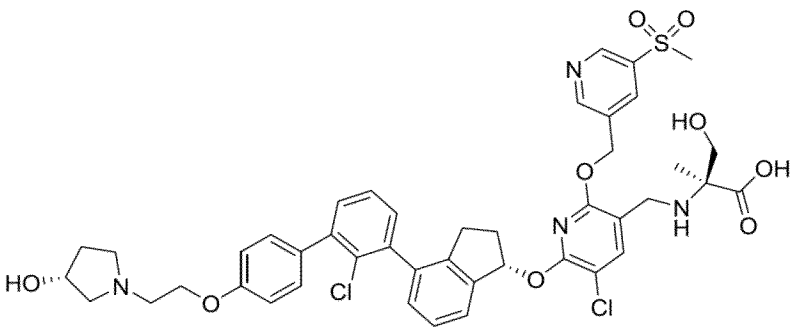
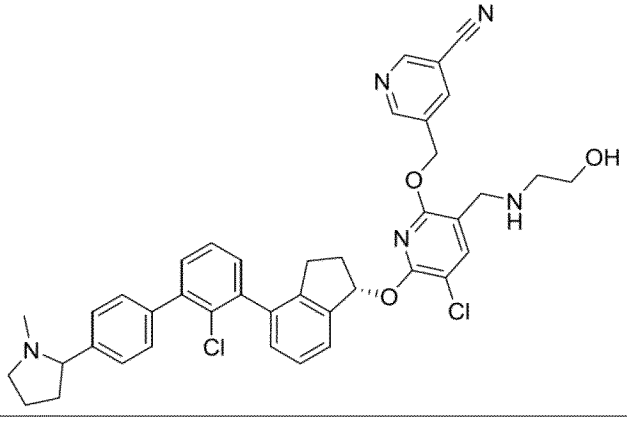
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
647		733.08
648		737.98
649		750.9
650		756.03
651		757

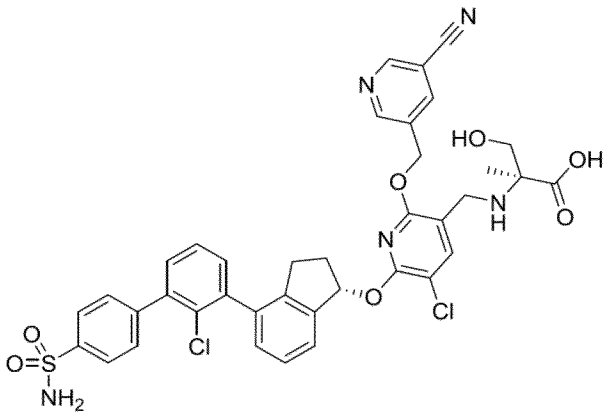
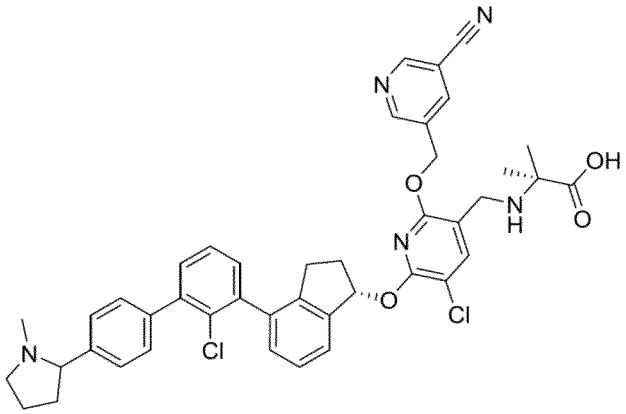
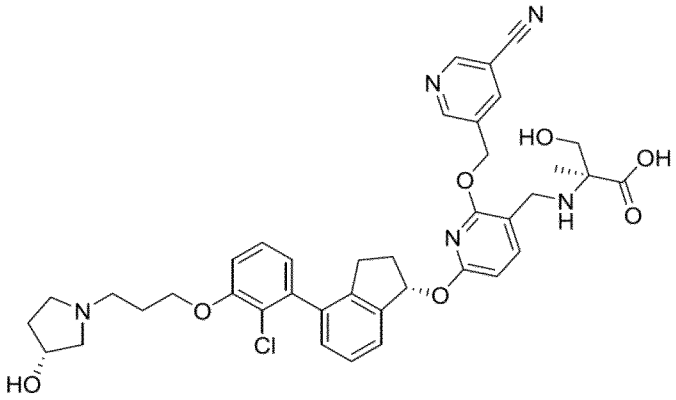
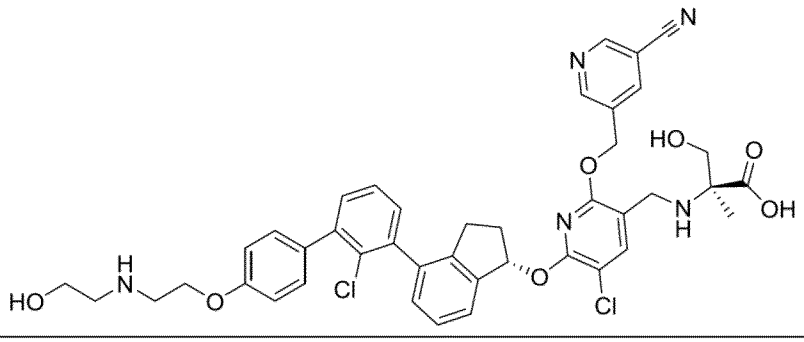
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
652		745.93
653		794.02
654		774
655		769.01

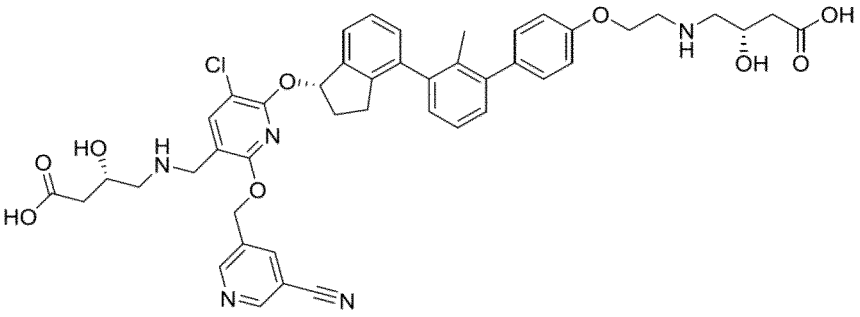
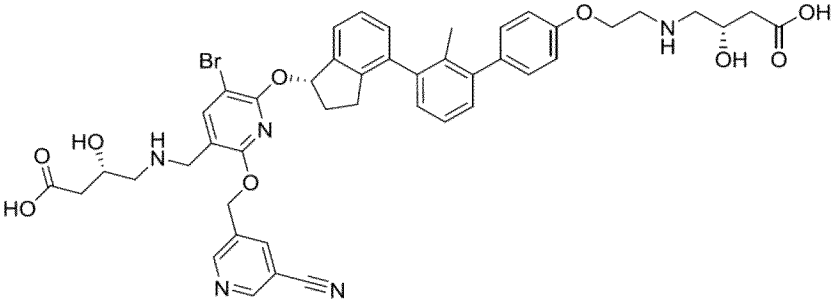
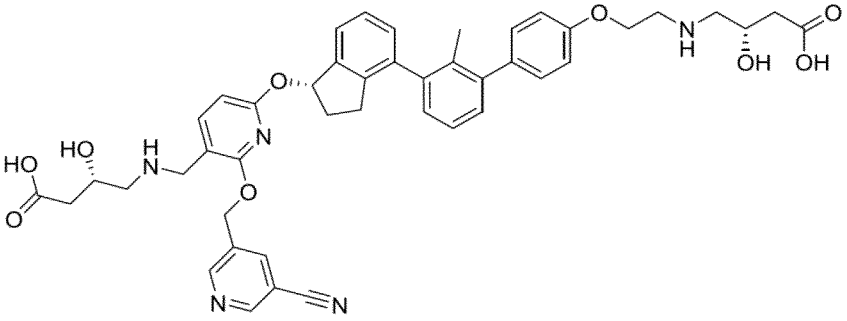
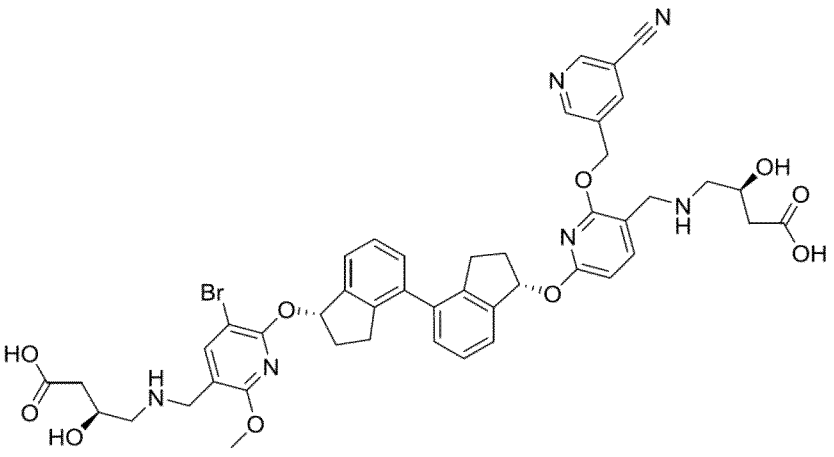
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
656		769.9
657		779.91
658		769.97
659		776.97

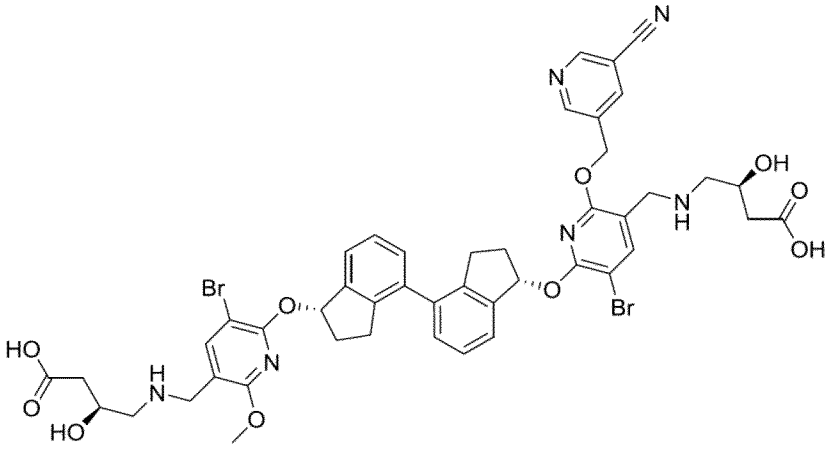
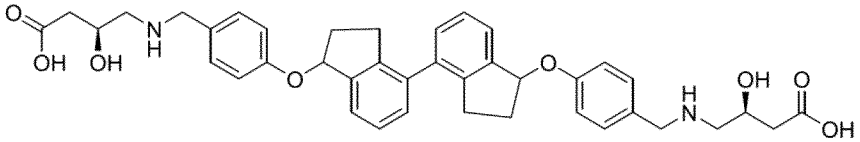
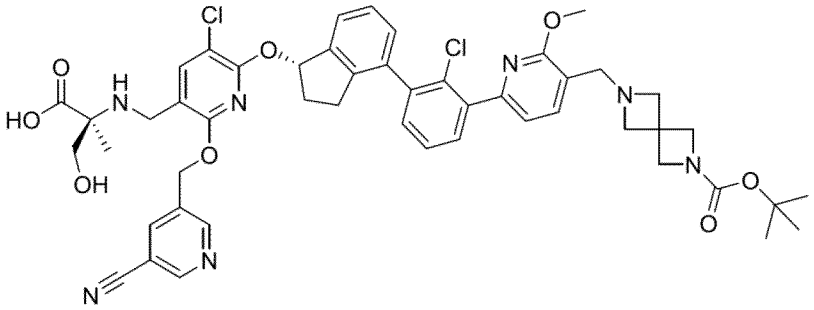
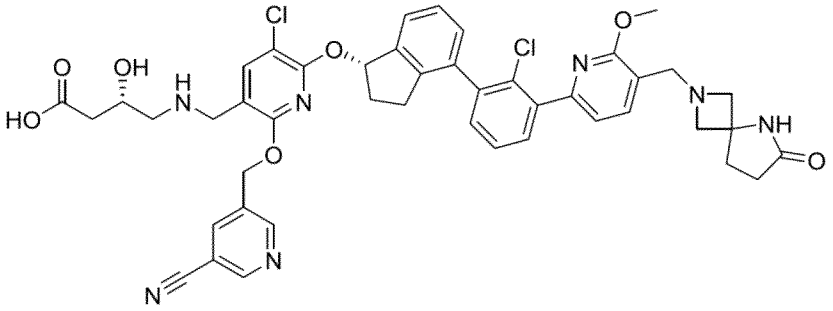
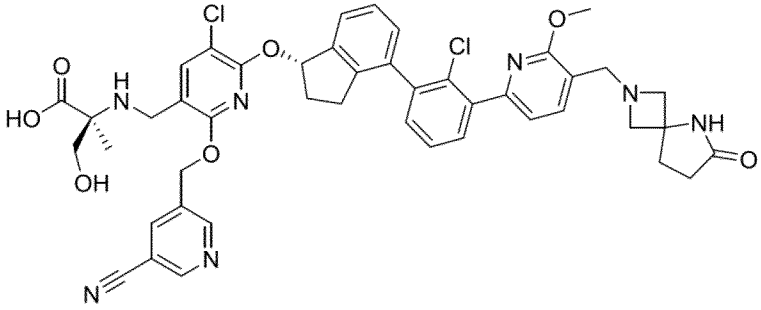
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
660		851.05
661		763.96
662		841.93

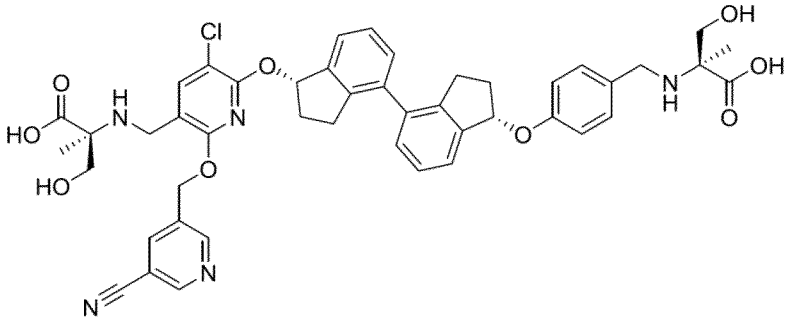
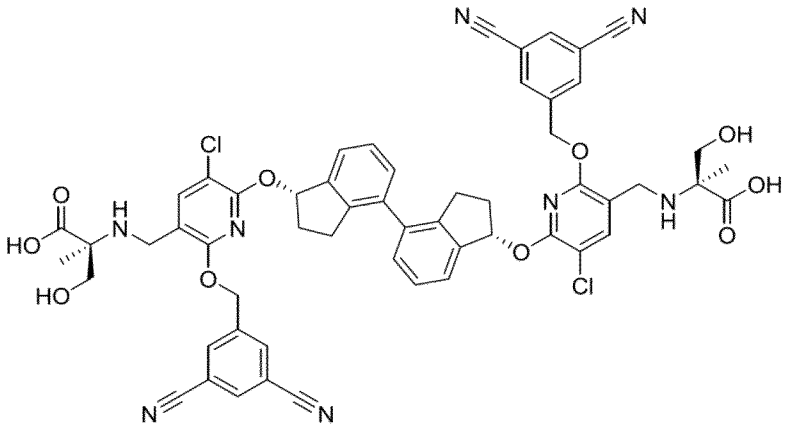
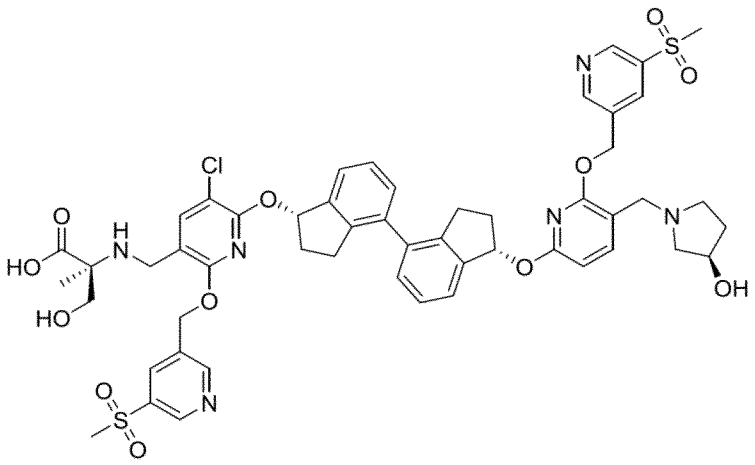
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
663		841.88
664		789.23
665		860.97
666		877.03

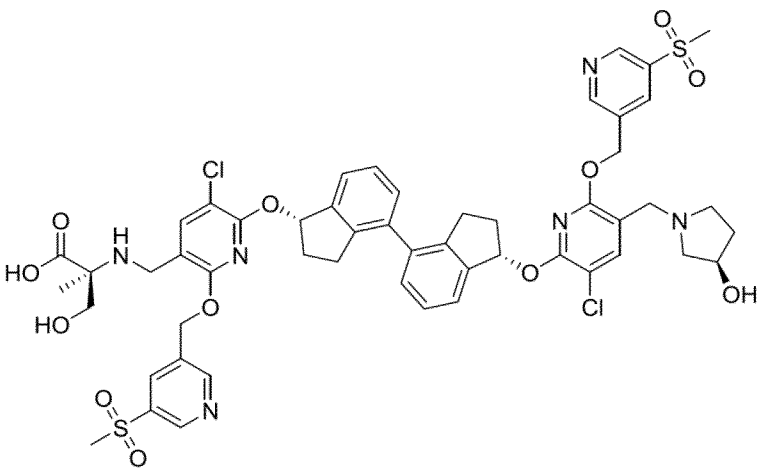
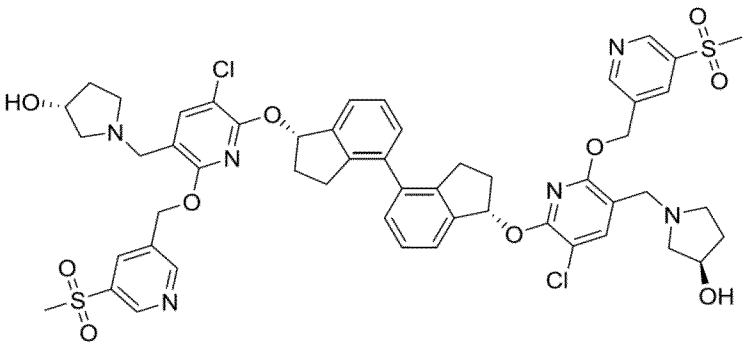
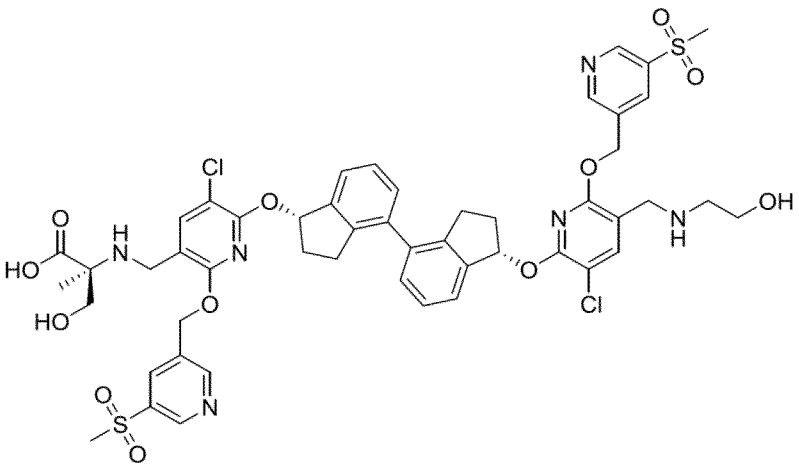
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
667		808.07
668		824.09
669		876.99
670		720.02

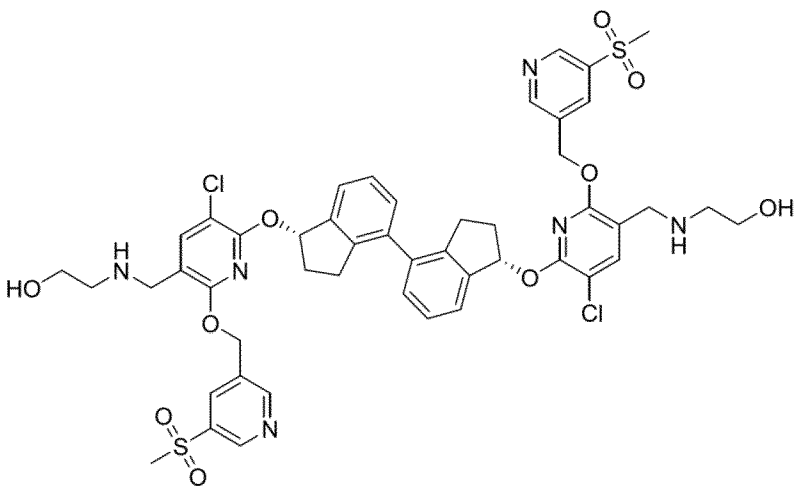
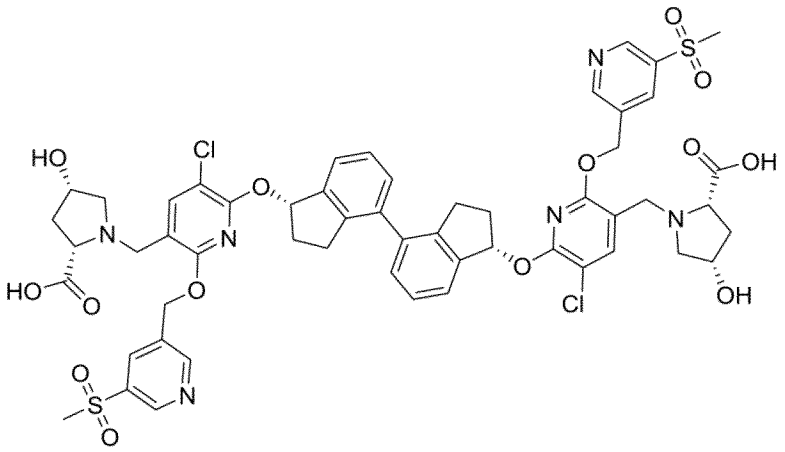
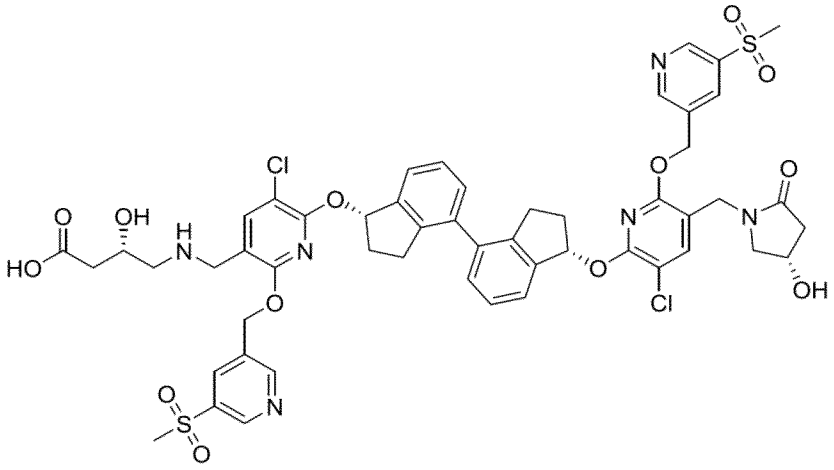
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
671		773.88
672		762.04
673		728.08
674		797.96

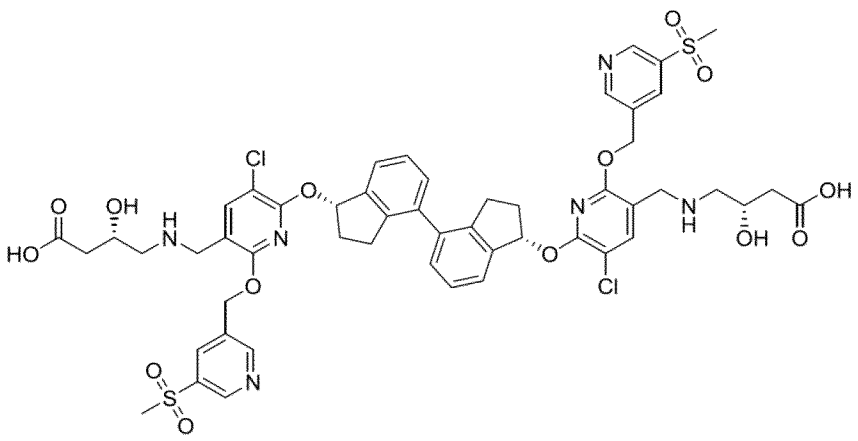
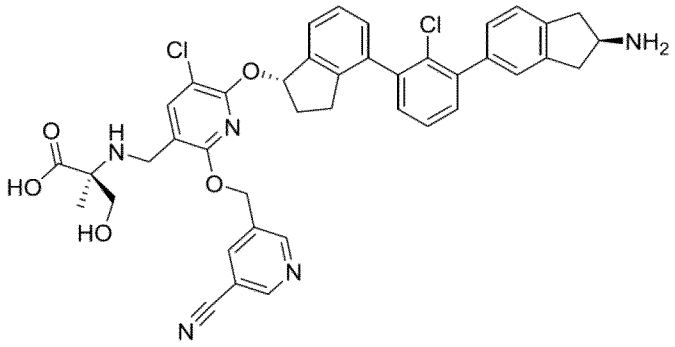
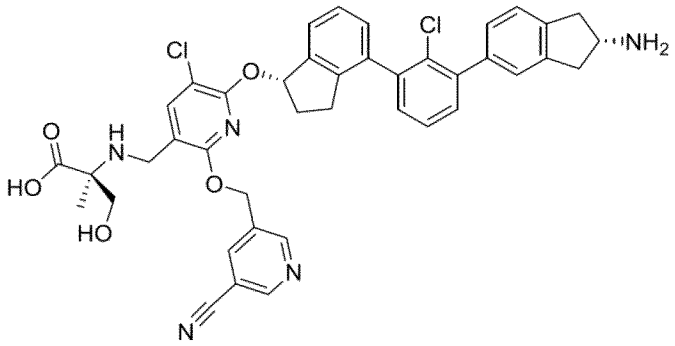
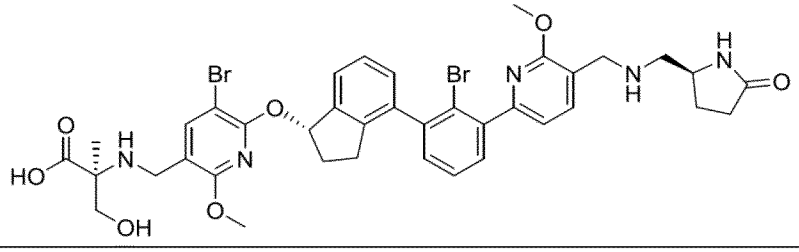
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
675		
676		882.12
677		802.22
678		923.25

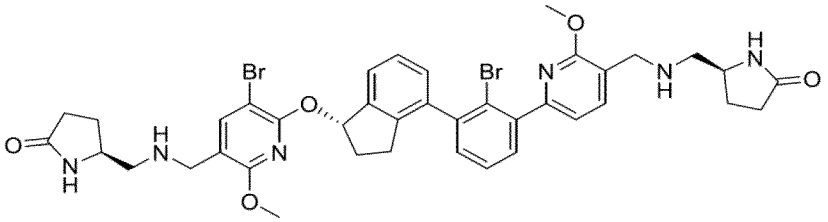
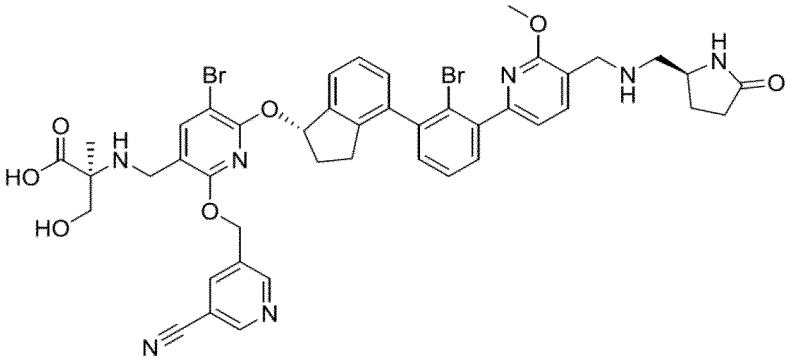
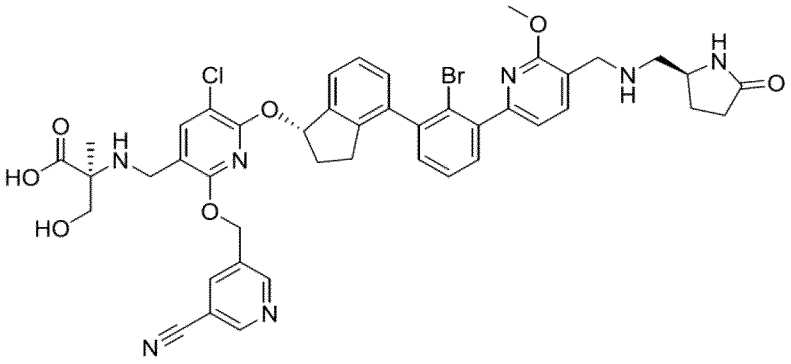
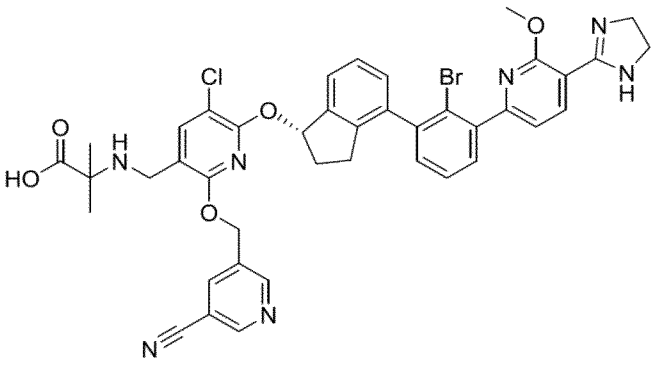
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
679		1003.13
681		679.93
682		936
683		863.9
684		863.9

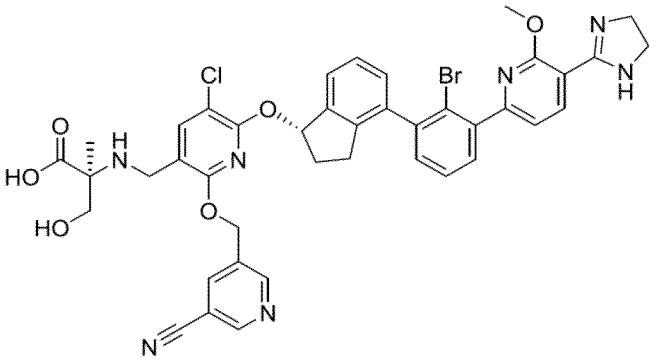
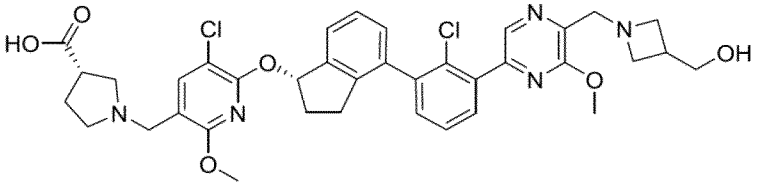
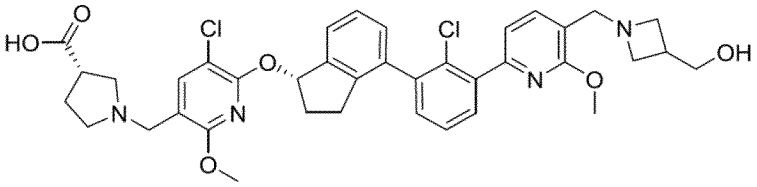
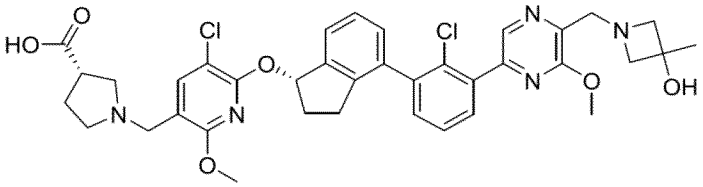
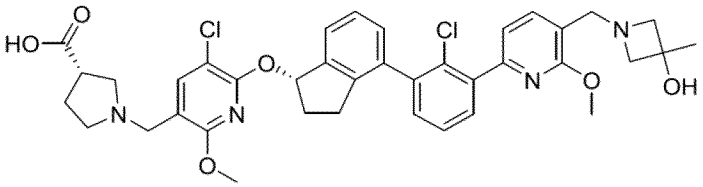
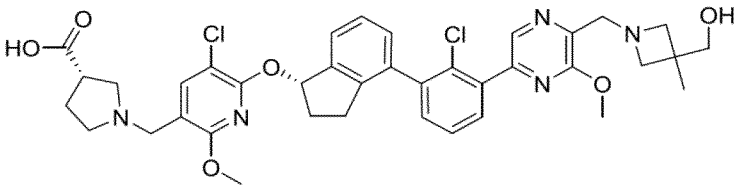
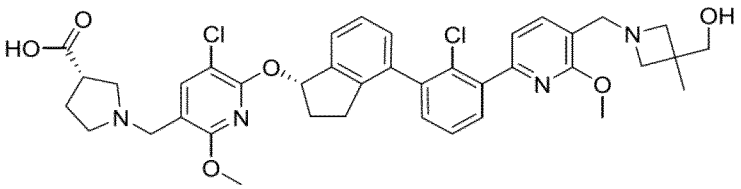
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
685		848
686		1063
687		1056.8

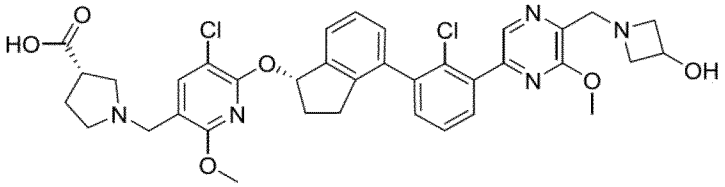
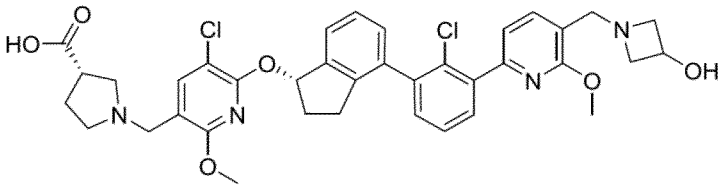
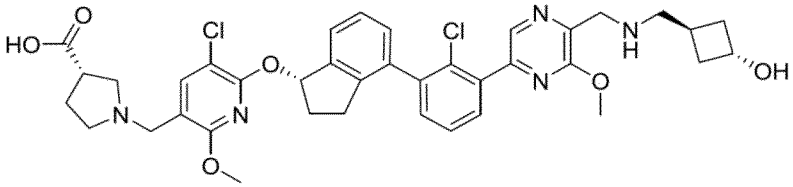
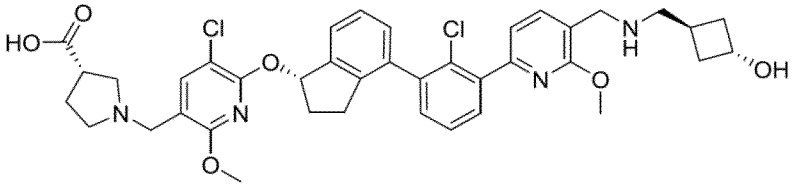
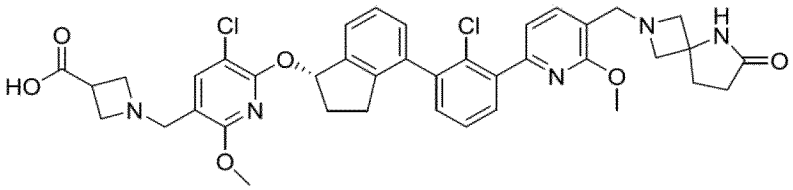
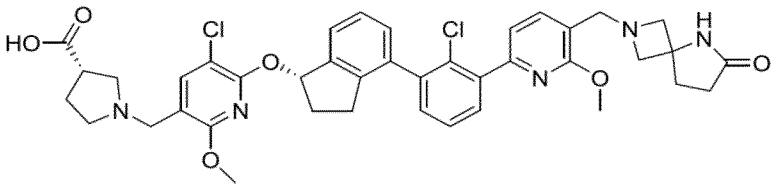
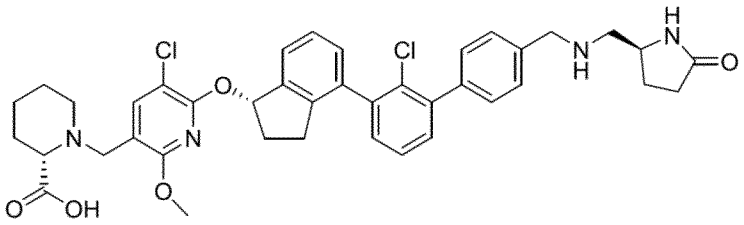
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
688		1088.9
689		1056.8
690		1063.5

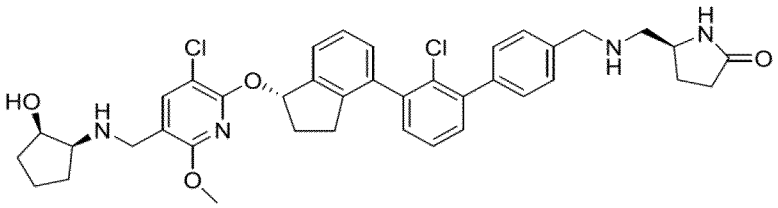
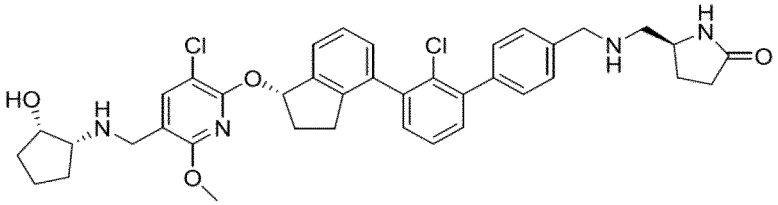
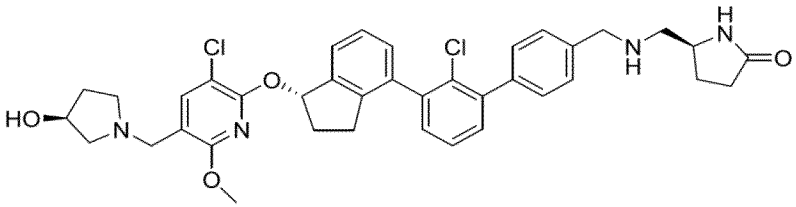
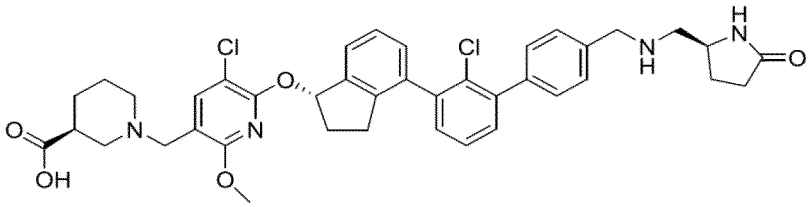
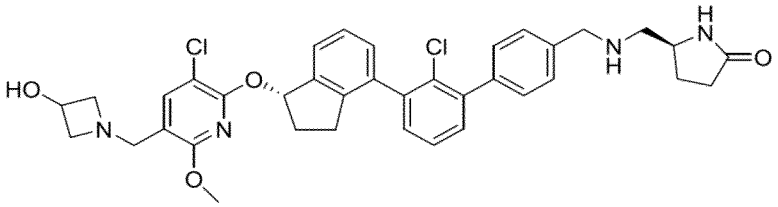
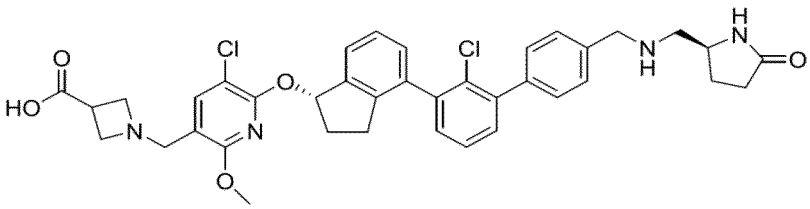
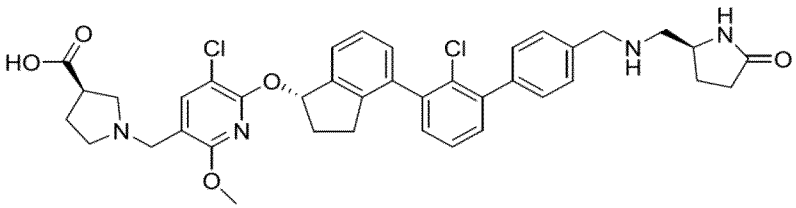
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
691		899.1
692		1121.7
693		1103.5

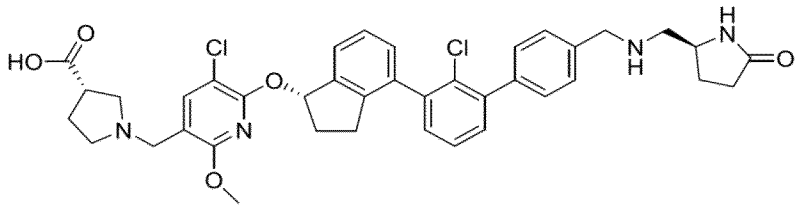
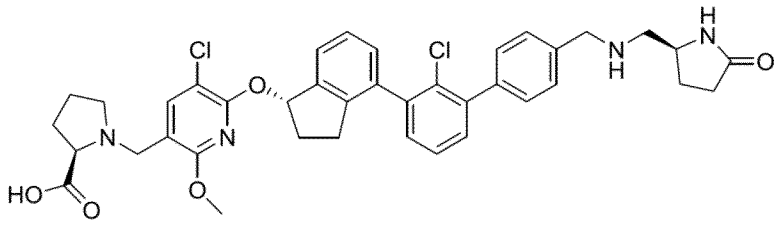
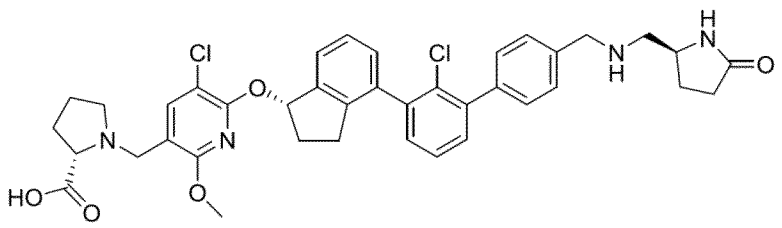
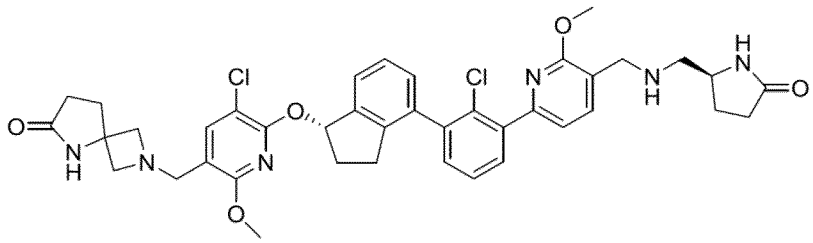
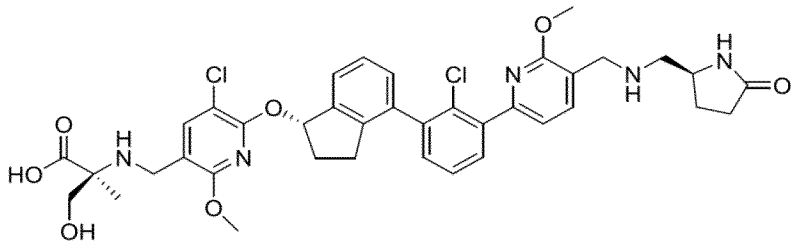
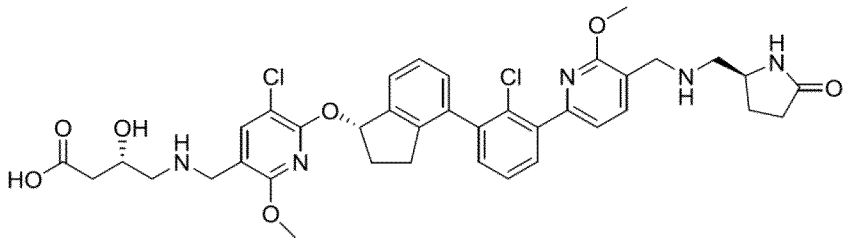
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
694		1121.3
695		751.1
696		750.8
697		860.0 (M+Na)+

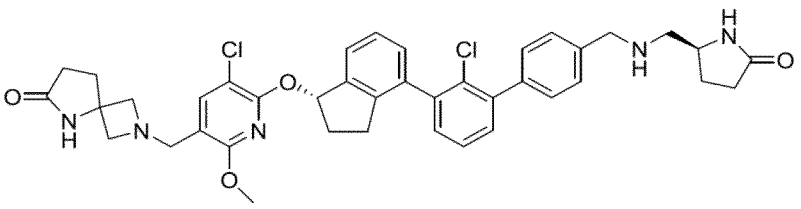
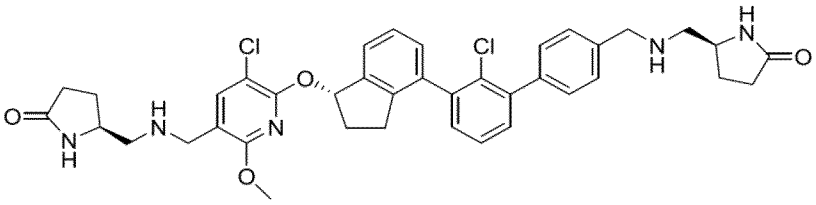
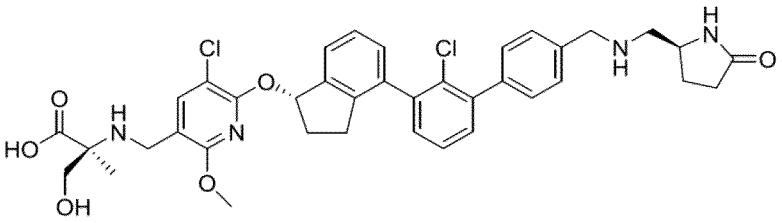
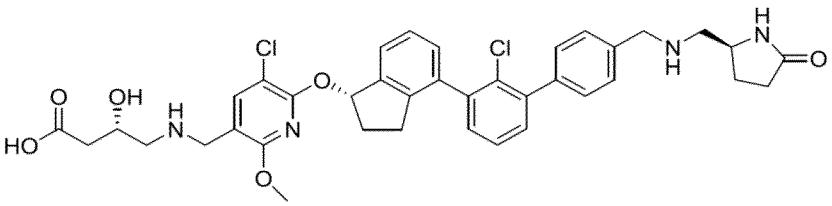
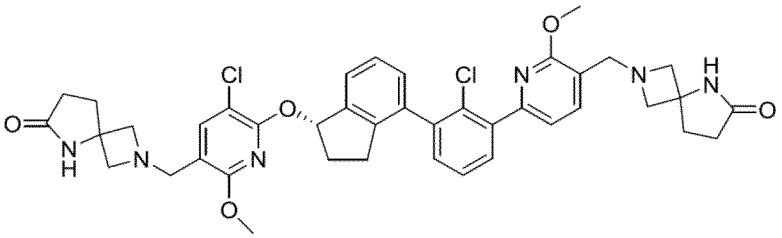
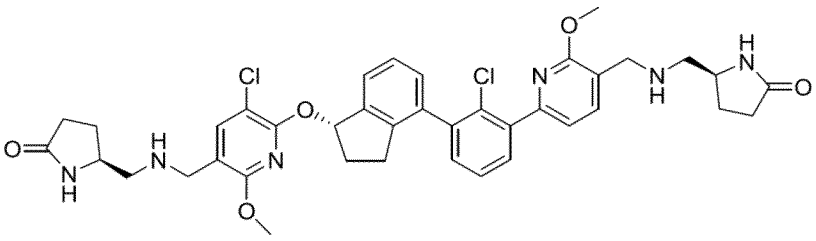
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
698		855.2 (M+Na)+
699		940
700		896.3
701		822.3

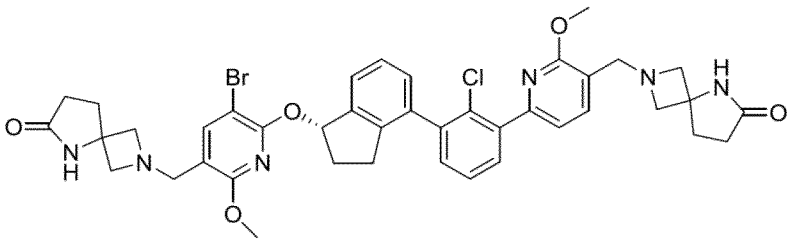
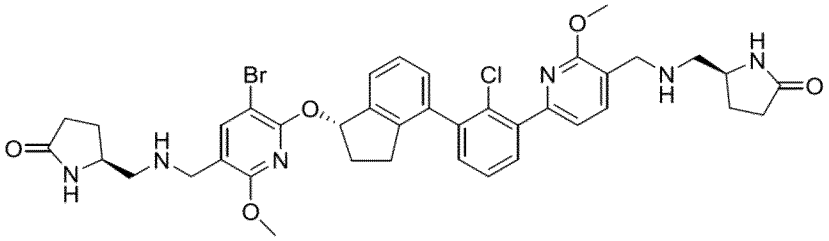
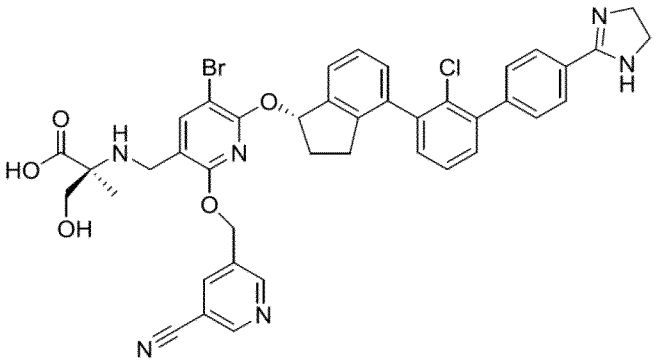
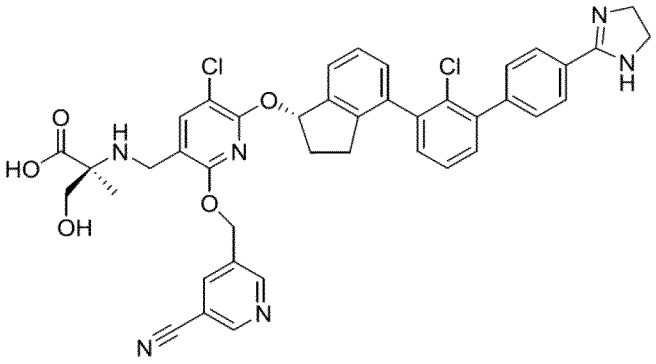
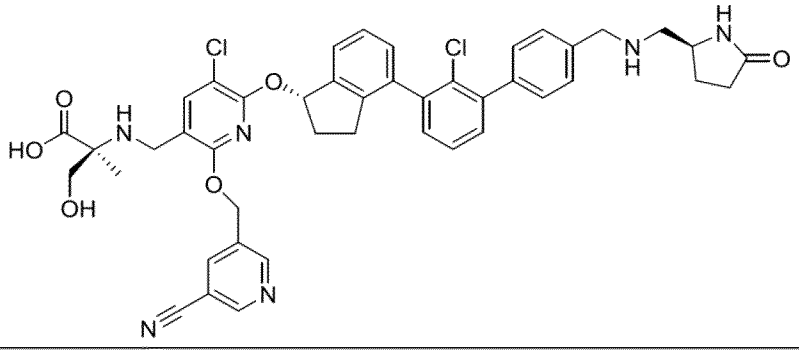
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
702		838.3
703		719.992
704		718.945
705		719.956
706		718.918
707		733.933
708		732.974

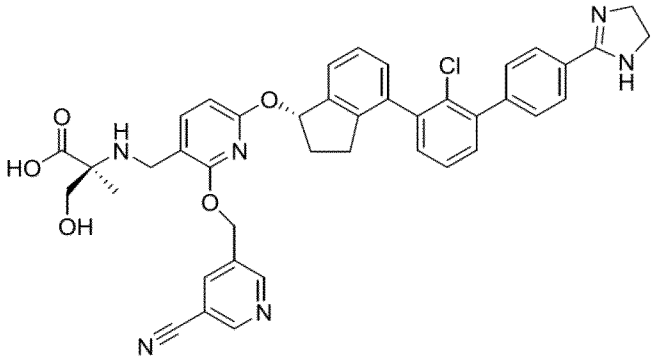
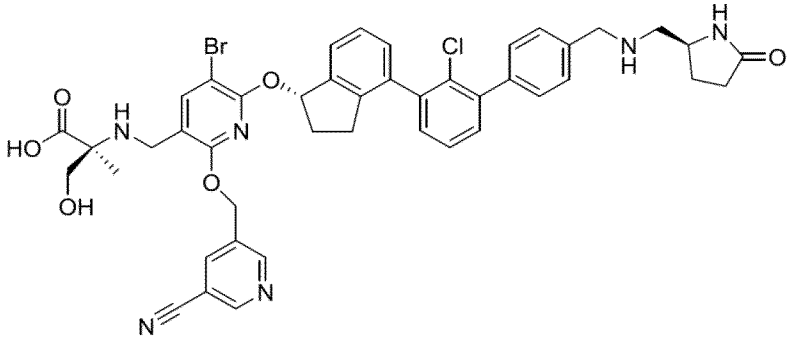
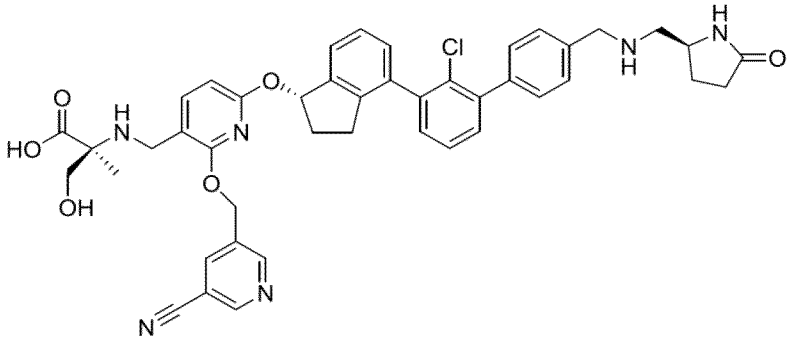
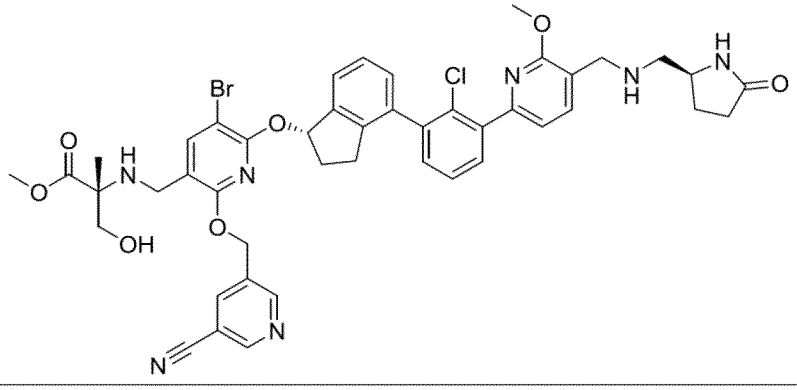
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
709		705.9
710		704.884
711		733.881
712		732.962
713		743.963
714		757.982
715		729.004

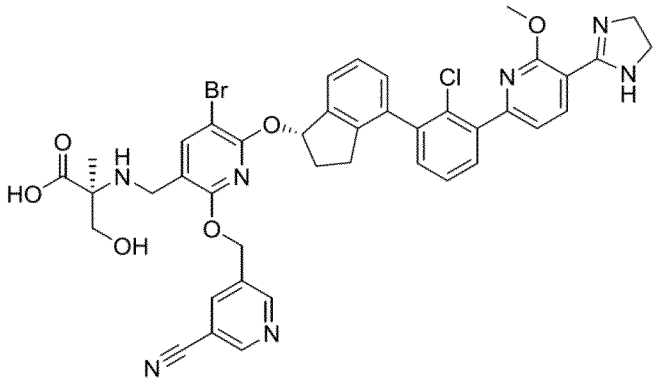
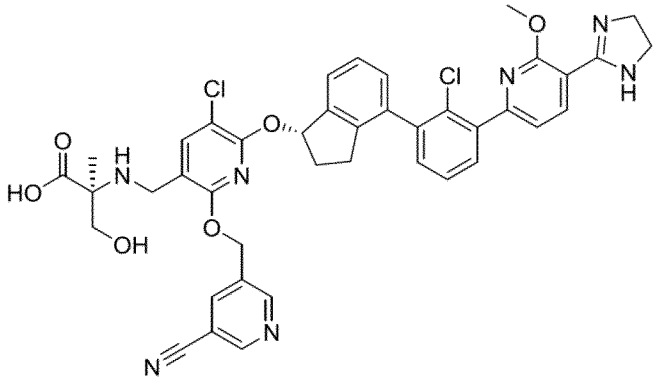
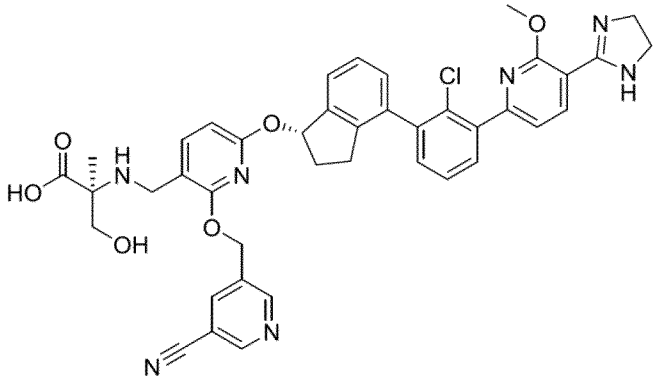
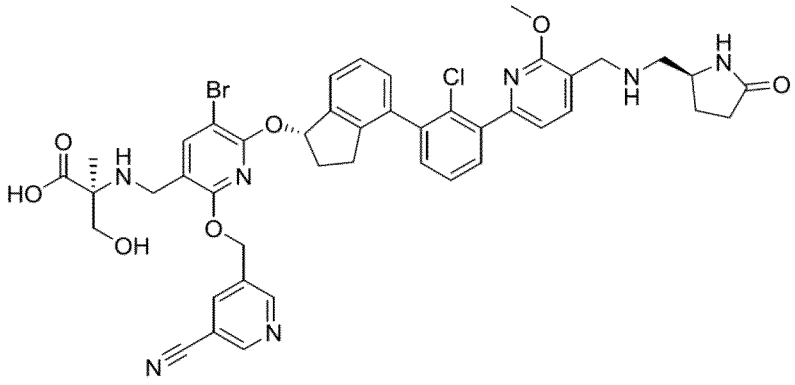
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
716		700.996
717		700.961
718		686.973
719		728.979
720		672.956
721		700.951
722		715.035

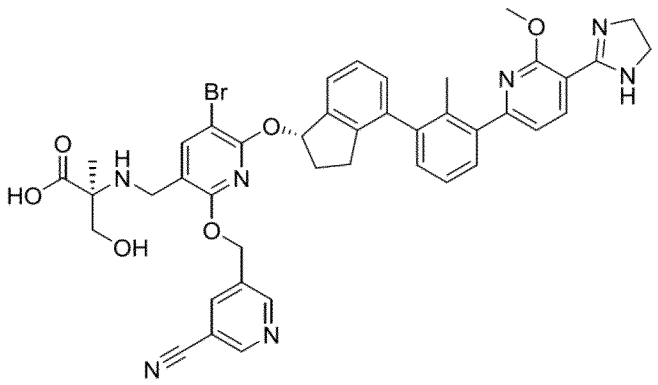
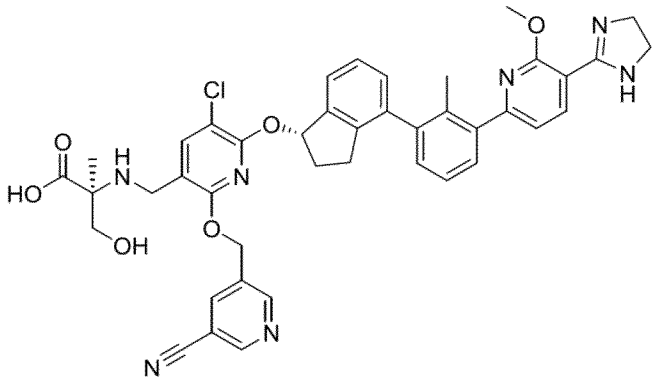
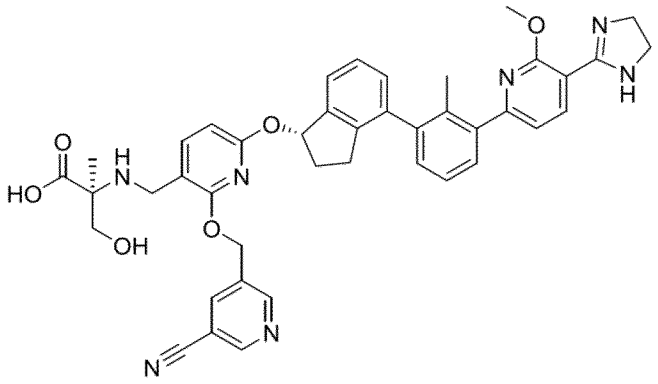
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
723		714.998
724		715.028
725		714.965
726		756.972
727		749.9
728		750.001

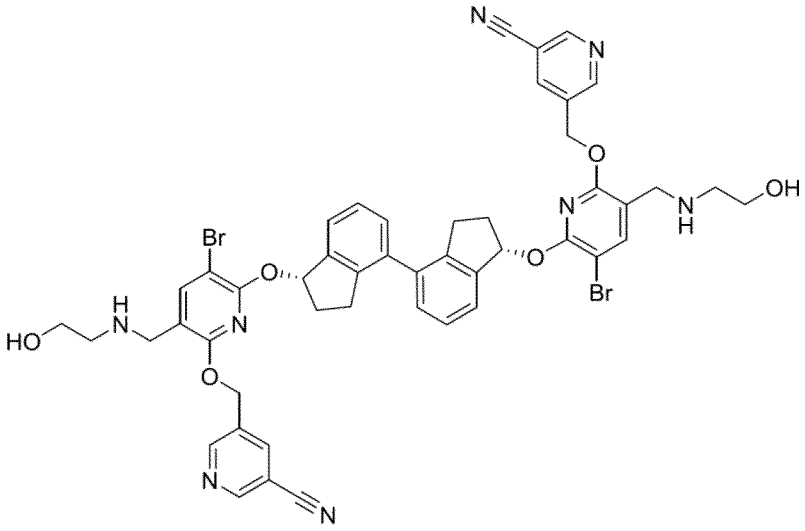
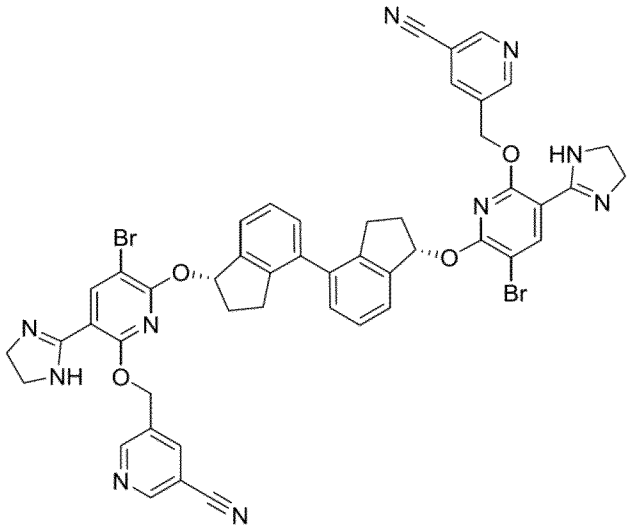
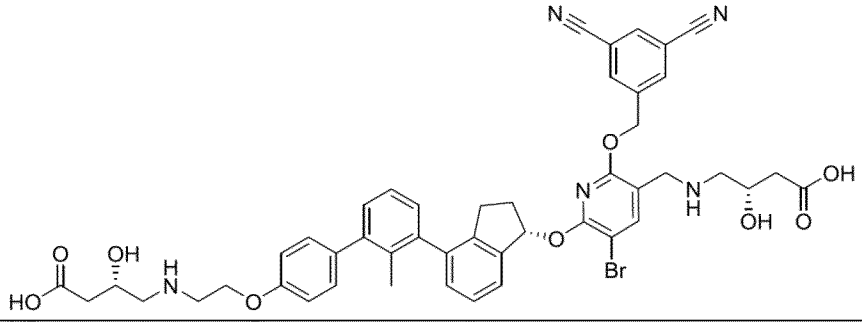
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
729		726.012
730		713.977
731		718.946
732		718.958
733		769.015
734		744.933

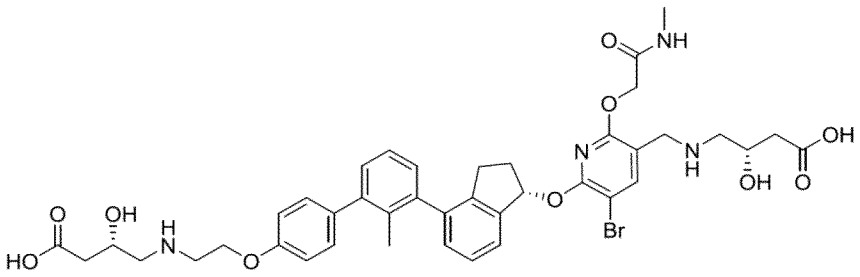
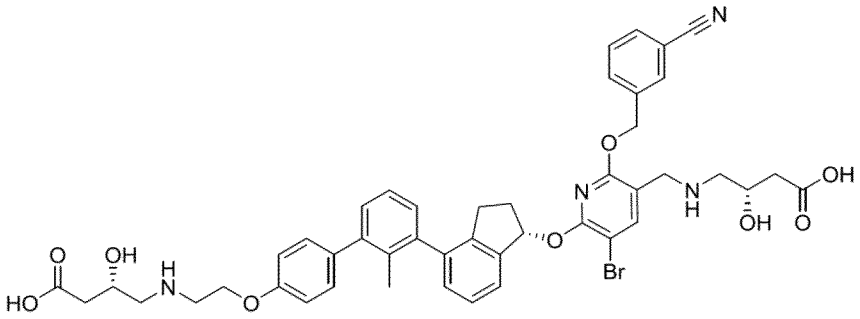
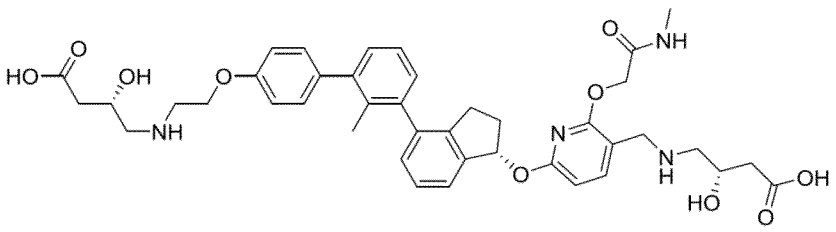
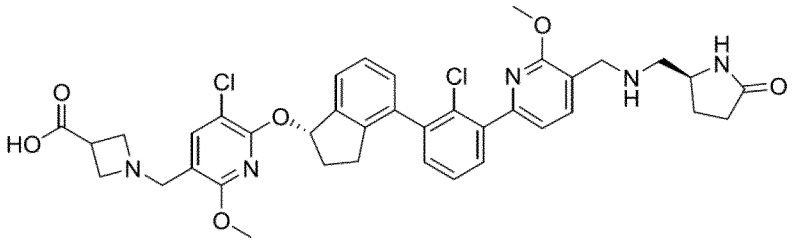
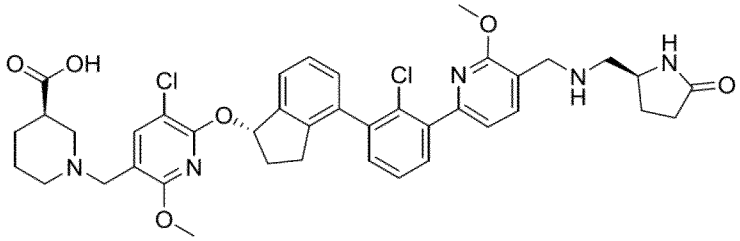
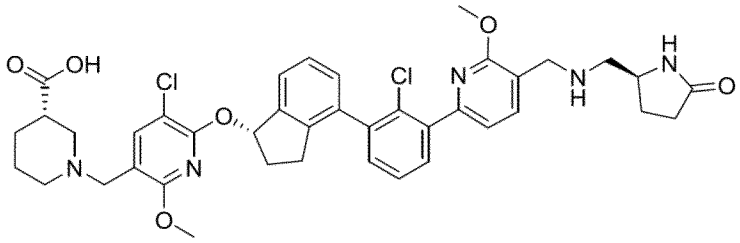
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
735		812.906
736		788.853
737		807.022
738		763.09
739		788.853

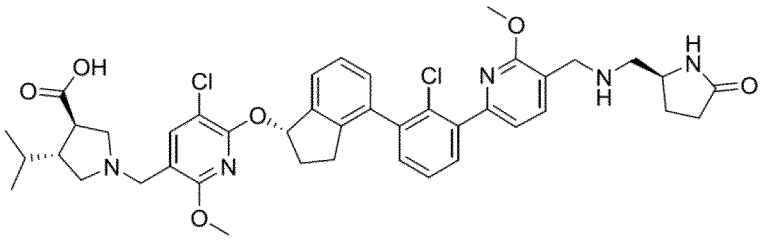
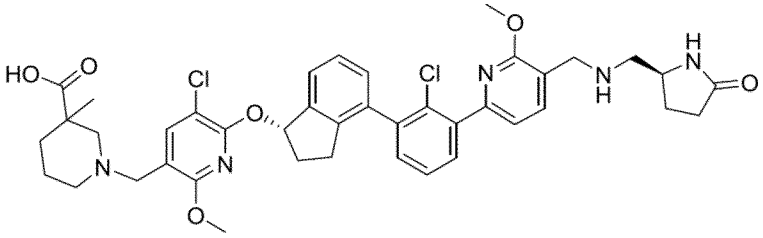
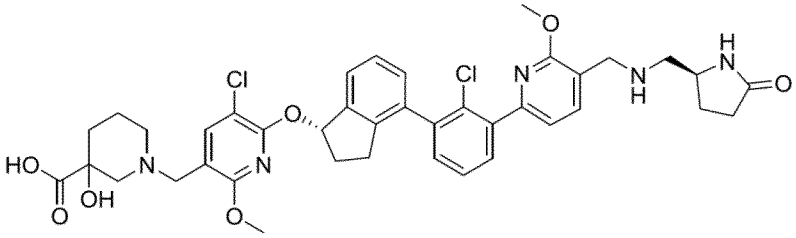
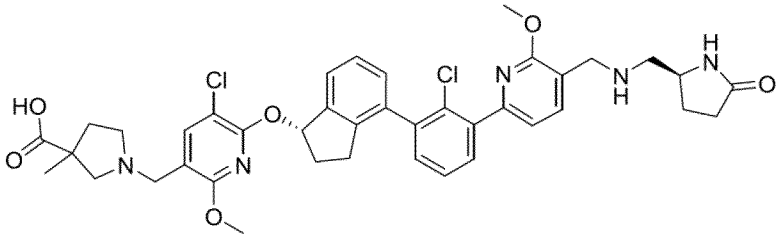
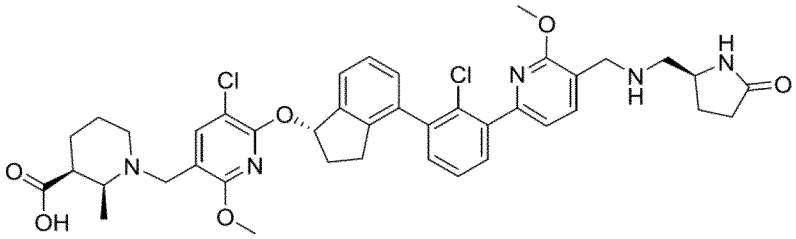
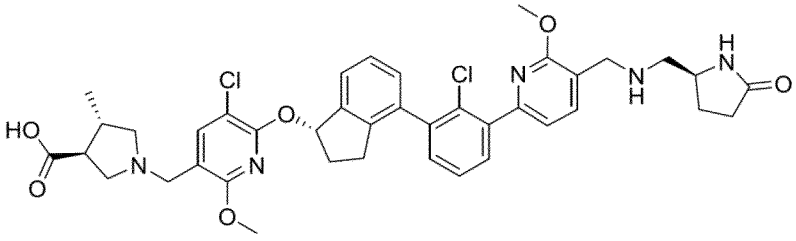
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
740		729.093
741		864.968
742		787.071
743		910.49

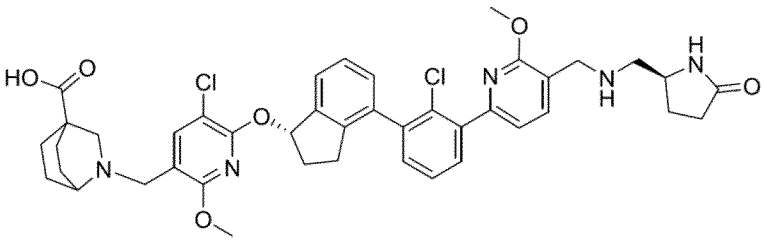
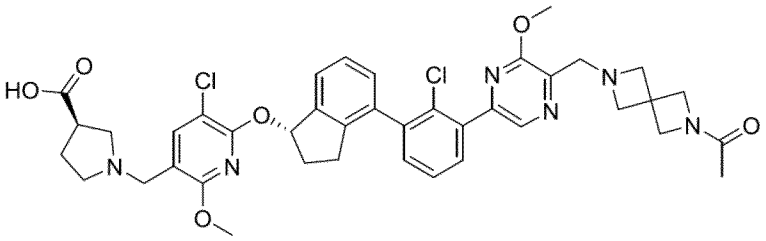
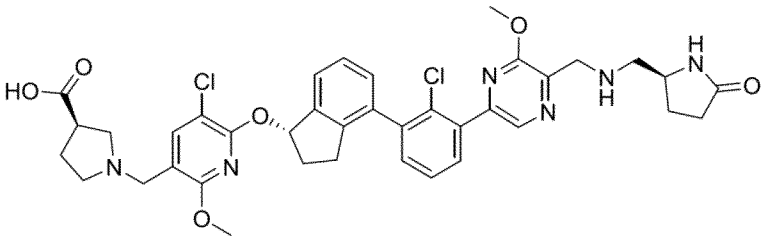
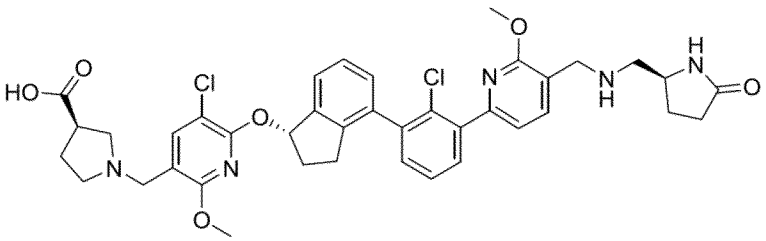
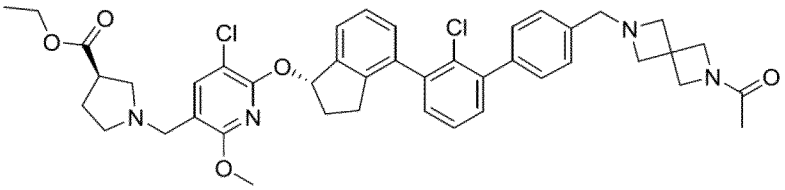
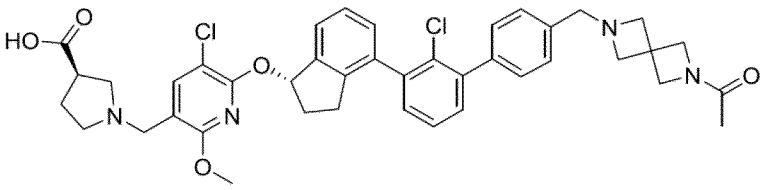
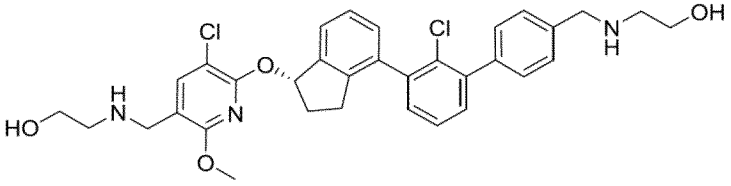
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
744		838.88
745		794.76
746		760.86
747		896.48

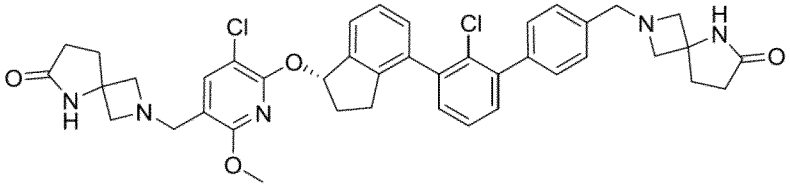
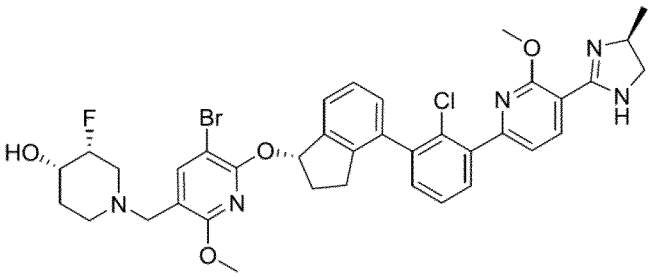
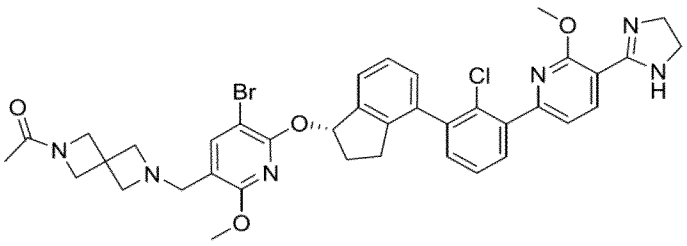
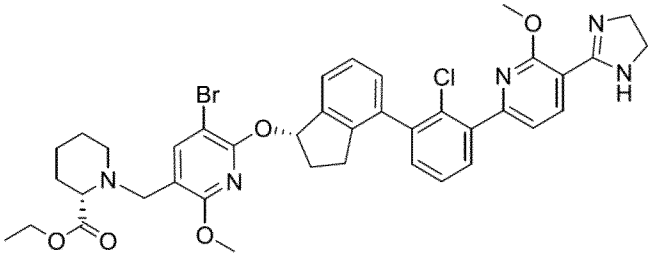
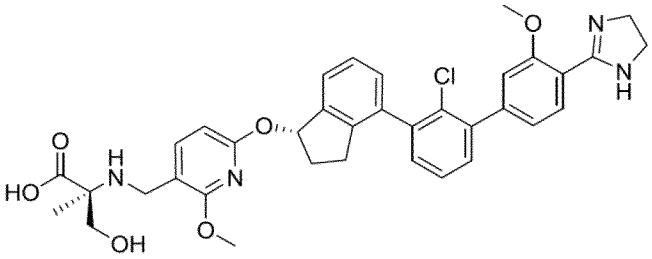
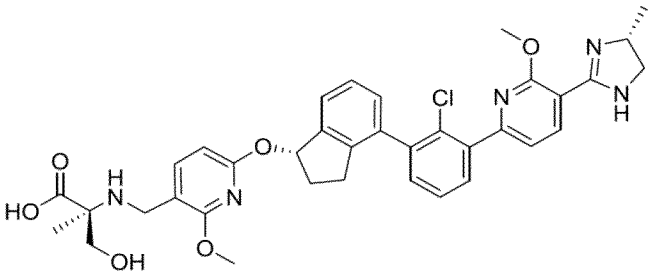
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
748		818.59
749		774.74
750		740.48

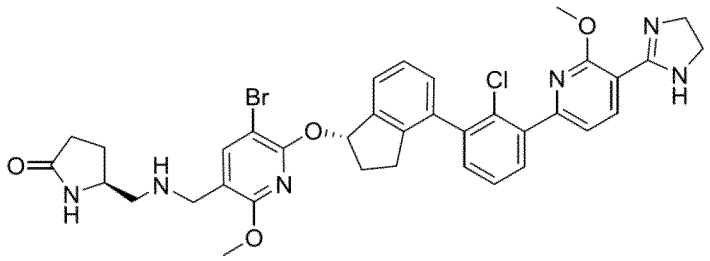
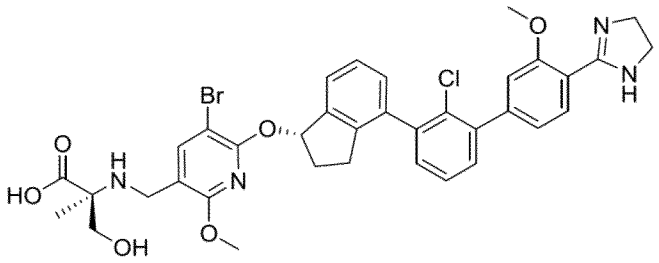
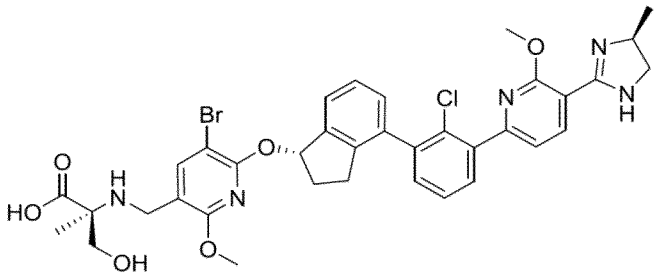
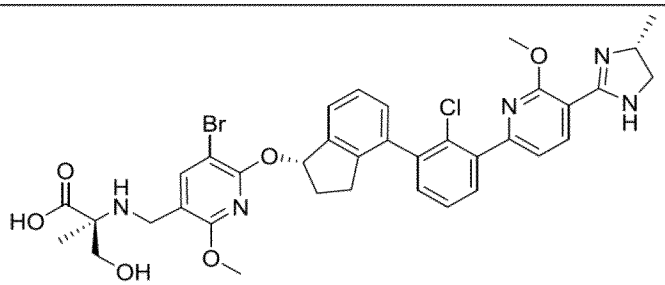
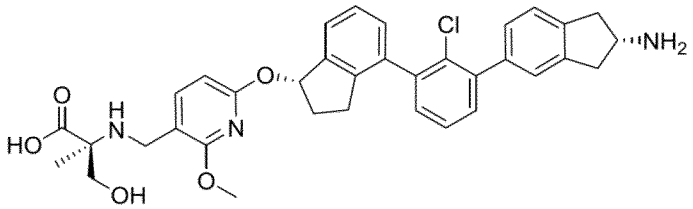
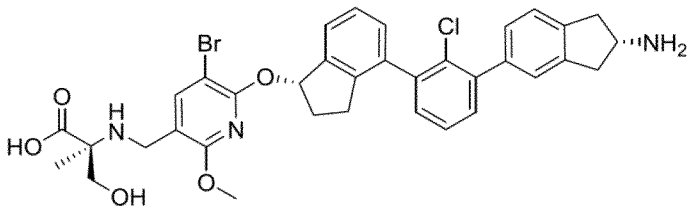
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
751		987.2
752		977.78
753		903.94

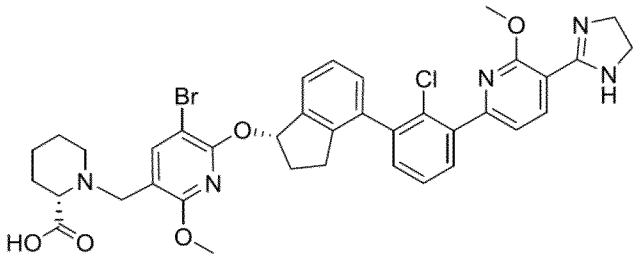
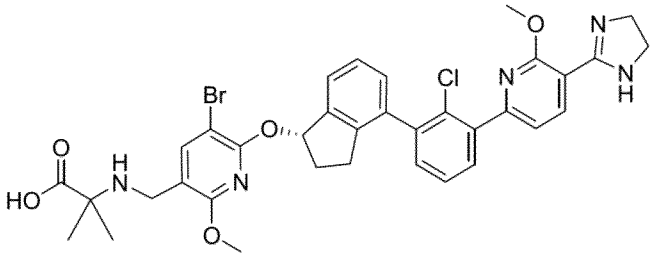
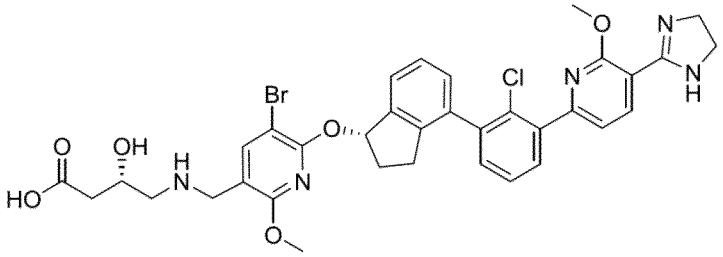
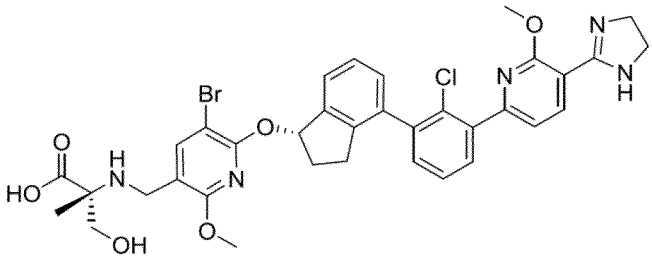
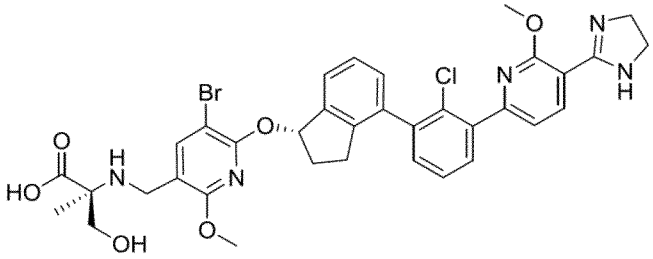
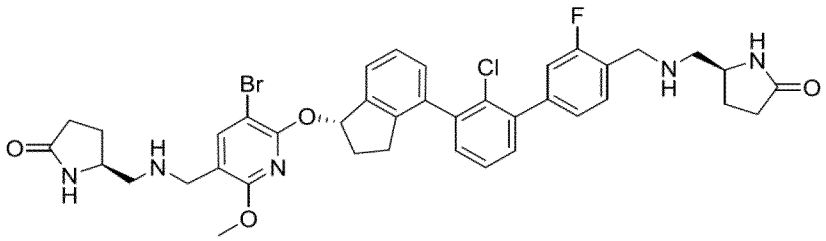
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
754		835.11
755		879.99
756		757.06
757		731.99
758		761.23
759		760.12

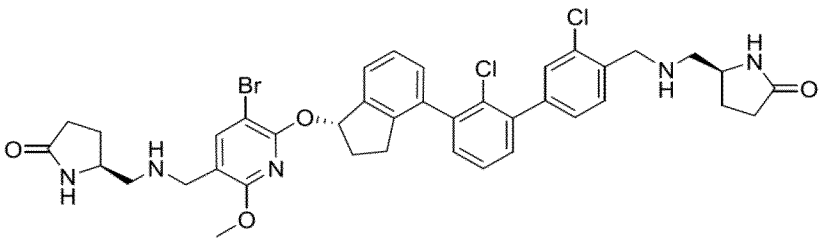
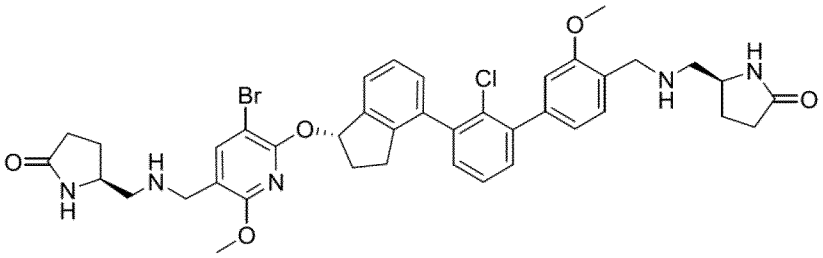
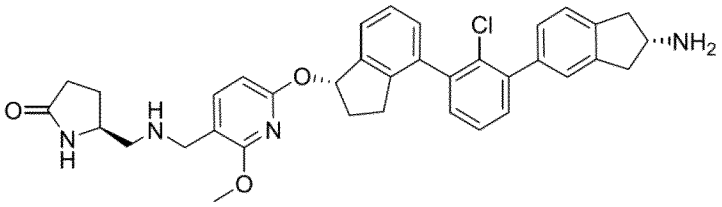
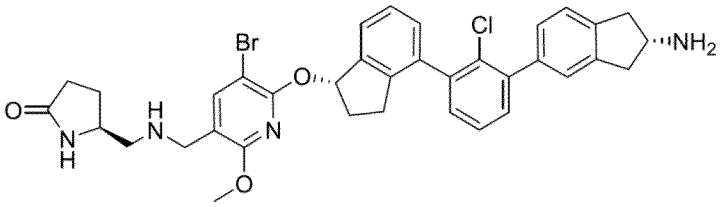
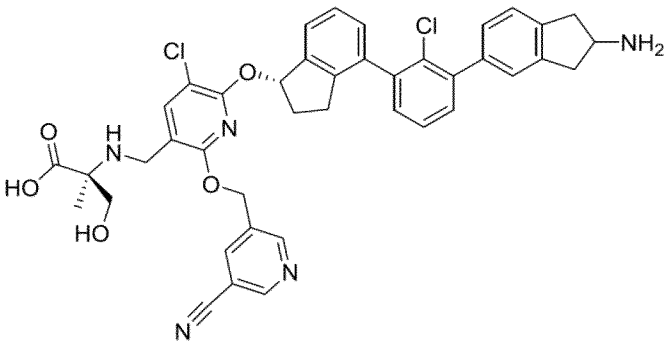
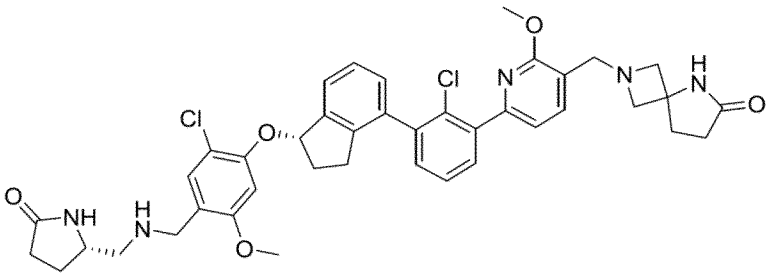
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
760		789.08
761		774.14
762		776
763		760.14
764		774.13
765		760.09

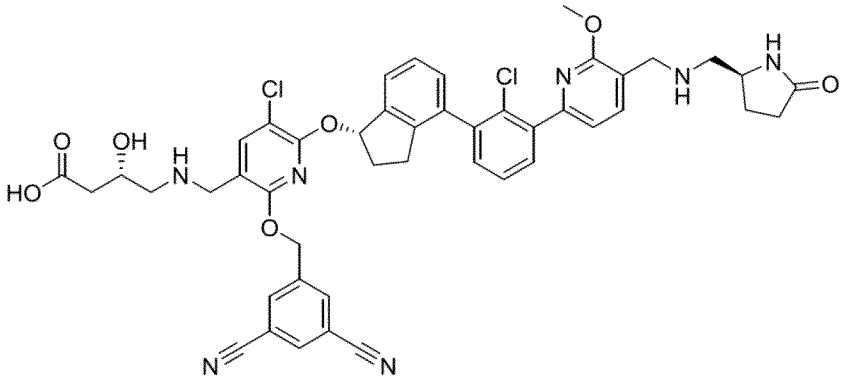
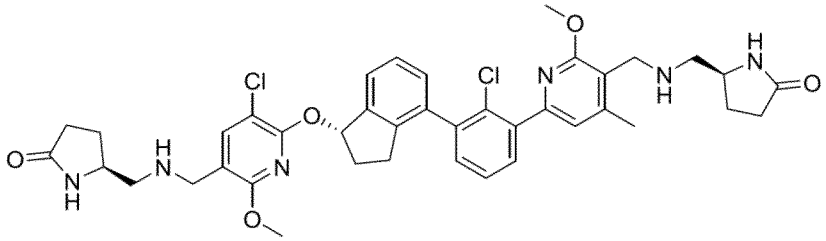
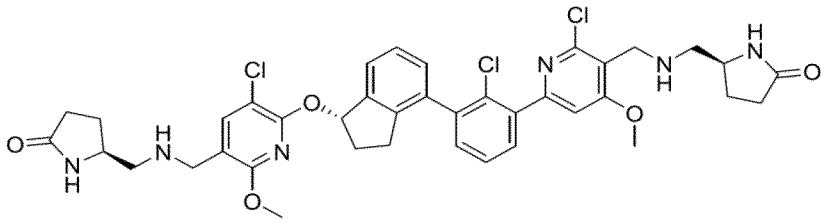
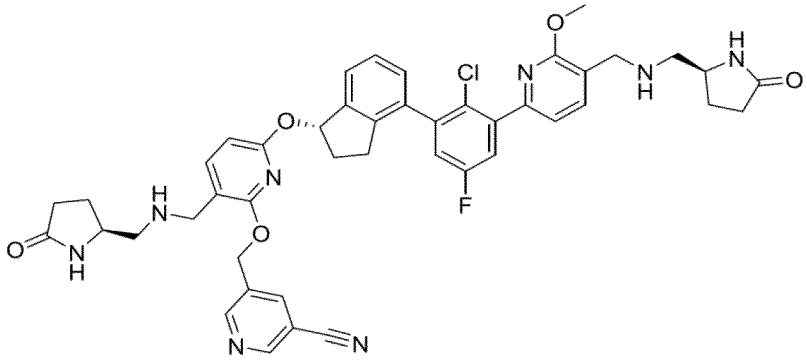
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
766		786.09
767		773.02
768		746.98
769		745.93
770		769.18
771		740.95
772		608.11

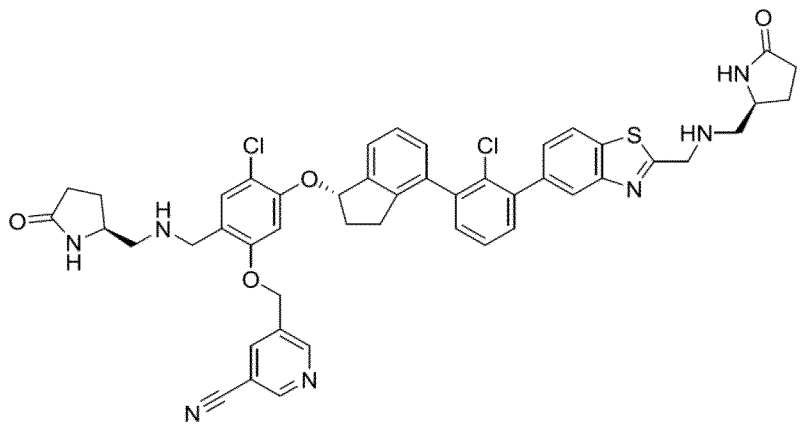
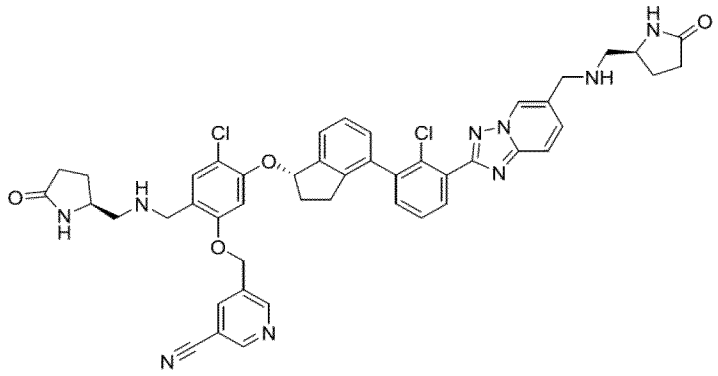
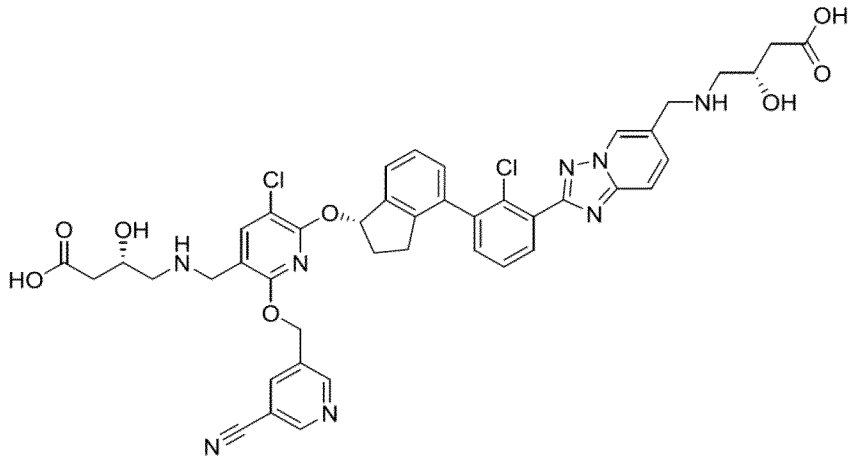
實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
773		737.25
774		752.06
775		759.19
776		775.96
777		657. 16
778		672.11.

實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
779		733.15
780		737.03
781		752.06
782		751.94
783		613.89
784		693.84

實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
785		748.08
786		720.2
787		738.04
788		738.01
789		738.01
790		777.86

實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
791		793.16
792		789.92
793		608.78
794		688.75
795		750.2
796		756

實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
797		876.2
798		758.9
799		780.1
800		831.1

實例編號	結構	ES/MS (m/z, M+H+)
801		873.0
802		857.0
803		867.0

【1766】 下文展示用於選擇化合物之NMR資料。

實例編號	NMR
637	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) d 9.03 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (s, 4H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), , 3.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 3.07 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.10 (s, 1H).

實例編號	NMR
638	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.15 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.70 (s, 2H), 8.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.30 (d, J = 21.2 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.68 (dt, J = 9.3, 4.6 Hz, 3H), 3.04 (d, J = 19.4 Hz, 4H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 2.11 (d, J = 19.3 Hz, 1H).
641	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.84 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 13.8, 7.3 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.42 (m, 6H), 3.10 (d, J = 26.0 Hz, 2H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.81 - 2.61 (m, 2H), 2.34 - 2.03 (m, 5H), 1.85 - 1.71 (m, 1H).
642	1H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) d 8.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.41 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.11 (s, 6H), 3.84 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.68 - 3.53 (m, 1H), 3.11 - 2.62 (m, 5H), 2.40 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.62 (m, 3H), 1.57 (d, J = 1.2 Hz, 3H).
643	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 9.04 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.77 - 8.70 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.36 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 18.3 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.95 - 2.63 (m, 4H), 2.10 (s, 1H), 2.06 - 1.89 (m, 2H), 1.79 (td, J = 8.8, 8.1, 5.2 Hz, 4H), 1.78 - 1.61 (m, 3H), 1.60 - 1.47 (m, 2H).
644	1H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) ? 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (td, J = 7.7, 4.5 Hz, 2H), 7.38 (q, J = 10.1, 7.7 Hz, 2H), 7.34 - 7.19 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.30 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.01 (d, J = 12.6 Hz, 7H), 3.39 (td, J = 8.6, 4.8 Hz, 1H), 3.15 - 3.01 (m, 2H), 2.93 (s, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.68 (dd, J = 14.5, 7.6 Hz, 1H), 2.41 - 2.25 (m, 4H), 2.17 (s, 2H), 2.05 (ddt, J = 12.2, 8.4, 4.5 Hz, 1H), 1.91 - 1.52 (m, 4H).
645	1H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) d 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 3H), 6.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.22 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.01 (d, J = 14.6 Hz, 6H), 3.75 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.39 (td, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.83 - 2.55 (m, 4H), 2.23 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.90 - 1.66 (m, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 1H), 1.48 (s, 3H).
650	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.84 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 3H), 7.45 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.04 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.82 - 2.61 (m, 2H), 2.26 - 2.07 (m, 4H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.84 - 1.60 (m, 5H), 1.53 (m, 1H).

實例編號	NMR
651	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.93 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 3H), 7.46 (s, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.80 - 2.67 (m, 3H), 2.26 - 2.07 (m, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.78 (s, 4H), 1.83 - 1.63 (m, 2H) , 1.53 (m, 1H).
652	1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) d 9.27 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 3H), 7.52 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 6.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.98 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.10 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.79 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 2.29 - 2.13 (m, 6H), 1.88 - 1.76 (m, 2H).
653	1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) d 8.86 (d, J = 22.3 Hz, 2H), 8.65 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 4H), 7.56 - 7.46 (m, 3H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.78 - 6.58 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.15 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.98 - 3.86 (m, 2H), 3.27 - 3.00 (m, 8H), 3.01 - 2.63 (m, 3H), 2.32 - 2.15 (m, 5H), 1.84 (td, J = 10.2, 5.2 Hz, 2H).
654	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.85 (s, 1H), 8.67 (s, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 3H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.51 (d, J = 4.9 Hz, 0H), 2.45 (s, 0H), 2.37 (dd, J = 15.9, 7.3 Hz, 1H), 2.26 - 2.07 (m, 4H), 1.78 (q, J = 9.8 Hz, 1H).
655	1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) d 8.86 (d, J = 22.3 Hz, 2H), 8.65 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 4H), 7.56 - 7.46 (m, 3H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.78 - 6.58 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.15 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.98 - 3.86 (m, 2H), 3.27 - 3.00 (m, 8H), 3.01 - 2.63 (m, 3H), 2.32 - 2.15 (m, 5H), 1.84 (td, J = 10.2, 5.2 Hz, 2H).
658	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.83 (s, 2H), 8.64 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 10.0, 5.9 Hz, 3H), 7.47 (s, 2H), 7.38 (dd, J = 10.8, 7.1 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.40 - 5.26 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.07 (s, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.97 - 2.71 (m, 3H), 2.27 - 2.03 (m, 5H), 1.77 (s, 2H).
659	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) d 9.03 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (s, 4H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), , 3.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 3.07 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.10 (s, 1H).
675	1H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) d 8.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.36 - 7.15 (m, 8H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.53 - 6.39 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.29 (q, J = 6.6, 5.8 Hz, 3H), 4.23 (dd, J = 15.5, 1.7 Hz, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 12.9, 3.1 Hz, 1H), 3.21 - 3.05 (m, 3H), 3.00 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.63 - 2.44 (m, 6H), 2.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

實例編號	NMR
676	1H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) d 8.90 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.12 (m, 9H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 6.46 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.35 - 4.24 (m, 4H), 4.21 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.28 (dd, J = 12.8, 3.0 Hz, 2H), 3.22 - 3.04 (m, 3H), 3.00 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 2H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.72 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.65 - 2.37 (m, 6H).
679	1H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) d 8.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.21 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 5.4, 3.6 Hz, 1H), 6.62 - 6.54 (m, 1H), 6.39 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 3H), 4.19 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.11 (ddd, J = 16.3, 12.9, 3.0 Hz, 2H), 3.02 - 2.76 (m, 4H), 2.69 (ddt, J = 26.4, 13.1, 7.0 Hz, 3H), 2.57 - 2.42 (m, 4H), 2.41 (dt, J = 13.6, 6.0 Hz, 1H), 2.11 (ddt, J = 13.8, 9.1, 5.0 Hz, 1H).
683	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) d 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.90 - 8.79 (m, 1H), 8.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.54 (d, J = 23.0 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.59 - 4.25 (m, 8H), 4.08 (s, 3H), 3.27 - 2.78 (m,3H), 2.69 - 2.46 (m, 6H), 2.40 (dd, J = 8.2, 6.4 Hz, 2H), 2.20 - 2.01 (m, 2H).
684	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) d 8.99 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.28 (d, J = 19.1 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.65 - 4.26 (m, 8H), 4.15 - 4.04 (m, 4H), 4.00 - 3.80 (m, 2H), 3.03 - 2.67 (m, 1H), 2.54 (dt, J = 31.0, 7.2 Hz, 3H), 2.40 (dd, J = 8.1, 6.4 Hz, 2H), 2.10 (dq, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H).
694	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) d 9.03 (dd, J = 5.5, 2.1 Hz, 4H), 8.50 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 4H), 7.19 (dd, J = 5.8, 3.0 Hz, 2H), 6.50 (dd, J = 6.9, 5.0 Hz, 2H), 5.70 (s, 4H), 4.41 - 4.19 (m, 6H), 3.27 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.18 (s, 6H), 3.08 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.99 - 2.69 (m, 4H), 2.68 - 2.41 (m, 6H), 2.16 - 1.98 (m, 2H).
697	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.25 (m, 6H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 6.67 - 6.57 (m, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 2H), 4.30 - 4.15 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.09 - 3.76 (m, 3H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.08 - 2.52 (m, 2H), 2.52 - 2.31 (m, 4H), 2.27 - 2.08 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 1H).1.59 (s, 3H).
700	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.99 (s, 1H), 8.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.38 (td, J = 6.7, 2.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.10 (m, 4H), 6.53 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 5.65 - 5.57 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.09 - 4.00 (m, 2H), 3.85 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 2.99 - 2.62 (m, 2H), 2.62 - 2.49 (m, 1H), 2.49 - 2.30 (m, 3H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H), 1.58 (s, 3H).
703	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.50 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.31 (m, 4H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.83 - 4.06 (m, 14H), 4.00 - 2.10 (m, 14H).

實例編號	NMR
704	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.90 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.31 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.01 (m, 14H), 4.00 - 2.11(m, 14H).
705	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.51 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.32 (m, 4H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 28.8 Hz, 2H), 4.55 - 4.17 (m, 5H), 4.13 (s, 7H), 4.03 - 2.12 (m, 11H), 1.59 (d, J = 22.4 Hz, 3H).
706	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.91 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.31 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.60 - 4.32 (m, 4H), 4.23 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 4.19 - 4.03 (m, 8H), 4.01 - 2.10 (m, 11H), 1.56 (s, 3H).
707	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.50 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 15.8, 7.8 Hz, 3H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.70 (d, J = 19.3 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.24 - 4.06 (m, 8H), 4.02 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.97 -2.15 (m, 13H), 1.36 (d, J = 32.1 Hz, 3H).
708	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 6.0, 3.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.31 (m, 5H), 7.27 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.23 (dd, J = 10.9, 4.6 Hz, 2H), 4.16 - 4.05 (m, 6H), 4.07- 2.11 (m, 15H), 1.32 (d, J = 11.0 Hz, 3H).
709	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.51 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.41 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.74 (d, J = 10.5 Hz, 4H), 4.36 (d, J = 25.7 Hz, 4H), 4.13 (d, J = 1.1 Hz, 8H), 3.99 - 2.13 (m, 10H).
710	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.91 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.30 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.81 - 4.57 (m, 1H), 4.56 - 4.26 (m, 7H), 4.12 (d, J = 11.3 Hz, 8H), 4.01-2.14 (m, 10H).
711	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.55 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.41 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.46-4.28 (m, 3H), 4.14 (d, J = 1.1 Hz, 6H), 4.04-2.12 (m, 18H).
712	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.19 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 4.47 - 4.30 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.12 (d, J = 9.6 Hz, 6H), 3.95-2.21 (m, 18H).
713	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.99 - 7.83 (m, 2H), 7.72 - 7.21 (m, 7H), 6.67 (s, 1H), 4.56 - 4.27 (m, 11H), 4.13 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 3.77 - 3.62 (m, 1H), 3.13 - 2.15 (m, 9H).
714	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.90 (s, 2H), 7.68 - 7.21 (m, 7H), 6.68 (s, 1H), 4.58 - 4.25 (m, 8H), 4.13 (d, J = 7.3 Hz, 6H), 3.56 (d, J = 46.3 Hz, 4H), 3.14 - 2.15 (m, 11H).
715	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.1 Hz, 4H), 7.59 - 7.17 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 4.55 - 4.25 (m, 4H), 4.13-3.99 (m, 4H), 3.94-3.82 (m, 1H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.22 - 1.52 (m, 16H).

實例編號	NMR
721	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.86 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.5 Hz, 4H), 7.57 - 7.31 (m, 5H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.48 - 4.27 (m, 7H), 4.13 (s, 3H), 4.05 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.72 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.16- 1.84 (m, 9H).
722	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.1 Hz, 4H), 7.50 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 23.8, 7.6 Hz, 3H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.52 - 4.29 (m, 4H), 4.14 (s, 3H), 4.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.95-3.45 (m, 4H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.17 - 2.62 (m, 4H), 2.55 - 2.34 (m, 4H), 2.24 (s, 2H), 2.02 - 1.85 (m, 1H).
723	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 4H), 7.51 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 23.7, 7.6 Hz, 3H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.49 - 4.27 (m, 4H), 4.14 (s, 3H), 4.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.41 (m, 4H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.12 - 2.53 (m, 4H), 2.53 - 2.32 (m, 4H), 2.24 (s, 2H), 2.05 - 1.82 (m, 1H).
725	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.88 (s, 1H), 7.63 (s, 4H), 7.50 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46 - 7.32 (m, 3H), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.49 - 4.30 (m, 4H), 4.18 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.14 - 1.83(m, 13H).
726	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.98 - 7.79 (m, 2H), 7.71 - 7.19 (m, 7H), 6.68 (s, 1H), 4.54 - 4.23 (m, 8H), 4.14 (d, J = 2.6 Hz, 7H), 3.33-3.21 (m, 2H), 3.14 - 2.63 (m, 3H), 2.45 (tt, J = 17.1, 9.7 Hz, 7H), 2.23 (s, 1H), 2.04 - 1.80 (m, 1H).
727	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.00 - 7.83 (m, 2H), 7.71 - 7.58 (m, 1H), 7.60 - 7.19 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 4.37 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.20 - 4.02 (m, 8H), 3.86 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.33-3.20 (m, 2H), 3.15-2.66(m, 3H), 2.58 - 2.34 (m, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.13 - 1.90 (m, 1H), 1.61 (s, 3H).
728	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 7.60 - 7.19 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 4.43 - 4.27 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 4.13 (s, 7H), 3.53 - 3.49 (m, 1H), 3.33-3.19 (m, 2H), 3.16 (s, 1H), 3.14 - 2.67 (m, 3H), 2.58 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.55 - 2.34 (m, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.04 - 1.84 (m, 1H).
730	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.87 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.2 Hz, 4H), 7.57 - 7.21 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 2H), 4.25 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.05 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 4H), 3.11 - 2.64 (m, 3H), 2.55 - 2.34 (m, 6H), 2.23 (s, 1H), 1.95 (d, J = 13.0 Hz, 2H).
731	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.88 (s, 1H), 7.70 - 7.16 (m, 10H), 6.68 (s, 1H), 4.36 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.10 (d, J = 22.7 Hz, 5H), 3.88 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.14 - 2.62 (m, 3H), 2.56 - 2.32 (m, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.63 (s, 3H).
732	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.85 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 4H), 7.57 - 7.17 (m, 6H), 6.67 (s, 1H), 4.48 - 4.27 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.04 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.33-3.22 (m, 4H), 3.11 - 2.64 (m, 3H), 2.59 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.56 - 2.30 (m, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.02 - 1.81 (m, 1H).

實例編號	NMR
734	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.31 (m, 5H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.37 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.20 - 3.98 (m, 8H), 3.33-3.21 (m, 4H), 3.13 - 2.63 (m, 3H), 2.58 - 2.33 (m, 6H), 2.24 (s, 1H), 2.07 - 1.77 (m, 2H).
735	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.17 (m, 6H), 6.65 (s, 1H), 4.62 - 4.23 (m, 12H), 4.13 (d, J = 5.5 Hz, 6H), 3.10 - 2.65 (m, 3H), 2.68 - 2.32 (m, 8H), 2.22 (s, 1H).
736	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.30 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.37 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.20 - 3.97 (m, 8H), 3.33-3.20 (m, 4H), 3.15 - 2.61 (m, 3H), 2.59 - 2.30 (m, 6H), 2.22 (s, 1H), 2.07 - 1.83 (m, 2H).
737	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 - 7.39 (m, 3H), 7.30 (d, J = 26.0 Hz, 3H), 6.57 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.17 (s, 4H), 4.11 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 47.3, 25.8 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.13 (dq, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H).
738	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.02 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11 - 7.91 (m, 3H), 7.88 - 7.67 (m, 3H), 7.65 - 7.12 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.17 (s, 4H), 4.11 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.05 - 2.71 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.13 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H).
739	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.30 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.37 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.20 - 3.97 (m, 8H), 3.33-3.20 (m, 4H), 3.15 - 2.61 (m, 3H), 2.59 - 2.30 (m, 6H), 2.22 (s, 1H), 2.07 - 1.83 (m, 2H).
741	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 - 7.14 (m, 10H), 6.56 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.44 - 4.28 (m, 4H), 4.20 - 4.00 (m, 2H), 3.90 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.27 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.11 - 2.52 (m, 3H), 2.53 - 2.32 (m, 3H), 2.13 (dt, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 1.94 (q, J = 6.9, 6.5 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H).
743	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.01 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.21 (m, 5H), 6.67 - 6.49 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.45 - 4.24 (m, 4H), 4.20 - 3.99 (m, 5H), 3.96 - 3.84 (m, 4H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 3.10 - 2.70 (m, 2H), 2.70 - 2.53 (m, 1H), 2.53 - 2.27 (m, 3H), 2.22 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.79 (m, 1H), 1.64 (s, 3H).
744	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.02 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 3H), 6.60 - 6.48 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.18 - 4.04 (m, 5H), 3.99 - 3.84 (m, 1H), 3.07 - 2.68 (m, 2H), 2.68 - 2.50 (m, 1H), 2.25 - 2.04 (m, 1H), 1.63 (s, 3H).
747	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.02 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.17 (m, 5H), 6.56 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.45 - 4.29 (m, 4H), 4.18 - 4.01 (m, 5H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 3.06 - 2.67 (m, 2H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.53 - 2.33 (m, 3H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 1H), 1.64 (s, 3H).

實例編號	NMR
748	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.13 (m, 4H), 6.59 - 6.48 (m, 1H), 5.69 - 5.57 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.12 - 4.04 (m, 5H), 3.87 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.01 - 2.41 (m, 3H), 2.17 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.60 (s, 3H).
749	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.12 (m, 4H), 6.62 - 6.50 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.12 - 4.03 (m, 5H), 3.87 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.98 - 2.44 (m, 3H), 2.27 - 2.03 (m, 4H), 1.61 (s, 3H).
753	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.21 - 8.18 (m, 2H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 7.37 - 7.03 (m, 10H), 6.46 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.67 - 5.57 (m, 2H), 4.47 - 4.14 (m, 6H), 3.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 3.19 - 3.03 (m, 2H), 2.97 - 2.60 (m, 2H), 2.60 - 2.41 (m, 5H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.96 (d, J = 4.4 Hz, 3H).
757	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 7H), 4.13 (d, J = 0.9 Hz, 7H), 3.72 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.28 (dd, J = 6.2, 3.7 Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.71 (d, J = 26.4 Hz, 2H), 2.51 - 2.35 (m, 3H), 2.22 (s, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H).
758	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.48 - 7.33 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 2H), 4.31 (ddd, J = 9.0, 7.3, 2.0 Hz, 5H), 4.13 (s, 4H), 4.07 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.04 - 2.96 (m, 2H), 2.72 (d, J = 32.0 Hz, 3H), 2.51 - 2.35 (m, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 3H), 2.00 - 1.88 (m, 2H).
759	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 3H), 4.17 - 3.96 (m, 7H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.53 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 6.2, 3.8 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.99 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.87 - 2.70 (m, 2H), 2.51 - 2.35 (m, 3H), 2.23 (s, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 1H).
761	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.95 - 7.82 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.37 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.35 - 4.22 (m, 2H), 4.18 - 4.04 (m, 6H), 3.62 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.29 (dd, J = 6.2, 3.7 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.51 - 2.35 (m, 3H), 2.23 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.80 (dd, J = 13.2, 2.7 Hz, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.29 (s, 3H).
762	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 4H), 4.16 - 4.02 (m, 7H), 3.37 (s, 3H), 2.82 - 2.70 (m, 3H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 4H), 2.26 - 2.18 (m, 3H), 1.95 (ddd, J = 19.9, 16.9, 8.4 Hz, 5H).

實例編號	NMR
763	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 3H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 4H), 4.14 (d, J = 3.4 Hz, 6H), 4.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.37 (s, 6H), 2.72 (d, J = 32.0 Hz, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 2H), 2.23 (s, 2H), 1.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 16.3 Hz, 4H).
764	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.96 - 7.85 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 3H), 4.15 (d, J = 16.4 Hz, 6H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 4H), 3.02 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 3H), 2.51 - 2.35 (m, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 2H).
765	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.91 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.38 (dd, J = 13.8, 7.3 Hz, 3H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 4H), 4.13 (d, J = 3.0 Hz, 7H), 3.91 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.61 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 6.2, 3.7 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.51 - 2.35 (m, 3H), 2.23 (s, 1H), 1.32 (d, J = 7.3 Hz, 3H).
766	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.49 - 4.31 (m, 4H), 4.13 (s, 6H), 4.08 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 4H), 2.81 - 2.65 (m, 3H), 2.51 - 2.33 (m, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.15 - 1.90 (m, 6H), 1.38 - 1.27 (m, 1H).
769	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.37 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 4.14 (d, J = 3.4 Hz, 7H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 13.1, 6.7 Hz, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.49 - 2.35 (m, 3H), 2.23 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 1H).
775	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.27 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.38 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.33 (d, J = 18.8 Hz, 7H), 4.18 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.10 (d, J = 3.0 Hz, 7H), 3.07 - 2.61 (m, 3H), 2.20 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.85 (s, 3H).
779	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.29 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.29 (m, 6H), 7.25 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.21 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.10 (d, J = 1.9 Hz, 7H), 4.04 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.27 - 3.11 (m, 2H), 3.07 - 2.61 (m, 3H), 2.47 - 2.29 (m, 2H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 1H).
780	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.98 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.18 (m, 8H), 6.62 (s, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 2H), 4.14 - 3.99 (m, 12H), 3.86 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.10 - 2.58 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.61 (s, 3H).
781	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.32 - 8.23 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.37 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.70 - 6.55 (m, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 1H), 4.23 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 4.18 (s, 4H), 4.09 (s, 4H), 4.05 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 12.1, 2.5 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 11.5, 7.9 Hz, 1H), 3.12 - 2.60 (m, 3H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 1.60 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

實例編號	NMR
782	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.27 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.38 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.54 (ddd, J = 11.3, 7.8, 6.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 3H), 4.18 (s, 3H), 4.06 (d, J = 21.7 Hz, 4H), 3.92 - 3.80 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 3.17 - 2.60 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.60 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
785	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.22 (m, 5H), 6.63 (s, 1H), 4.48 - 4.25 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.10 (s, 5H), 4.06 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.34 (s, 5H), 3.18 - 2.61 (m, 3H), 2.42 - 1.54 (m, 6H).
786	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.39 (m, 5H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.17 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 4.10 (d, J = 3.5 Hz, 8H), 3.16 - 2.60 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.66 (s, 6H).
787	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.29 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.39 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.31 (dtd, J = 9.6, 6.3, 3.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 4.7 Hz, 5H), 4.10 (d, J = 3.4 Hz, 7H), 3.23 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 3.09 - 2.64 (m, 3H), 2.56 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H).
788	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.28 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.38 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.10 (d, J = 5.6 Hz, 7H), 4.06 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.11 - 2.60 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.60 (s, 3H).
789	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.28 (dt, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.39 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.22 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.18 (s, 4H), 4.10 (d, J = 5.6 Hz, 9H), 4.04 (s, 1H), 3.86 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.14 - 2.62 (m, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.60 (s, 3H).
790	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.97 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.5, 4.2 Hz, 2H), 7.44 - 7.28 (m, 4H), 7.23 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.04 (p, J = 5.9, 5.4 Hz, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 5H), 3.07 - 2.61 (m, 2H), 2.51 - 2.28 (m, 6H), 2.17-1.82 (m, 4H).
792	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.97 (s, 1H), 7.56 - 7.29 (m, 5H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 4.21 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.04 (dd, J = 7.4, 5.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.27 - 3.12 (m, 4H), 3.07 - 2.56 (m, 3H), 2.48 - 2.29 (m, 6H), 2.17-1.90 (m, 5H).
797	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.18 (s, 2H), 8.07 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.46 (dt, J = 19.9, 9.7 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.37 - 4.28 (m, 4H), 4.10 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.58 (dd, J = 6.4, 4.4 Hz, 4H), 2.46 - 2.33 (m, 2H), 2.05 (d, J = 19.7 Hz, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.32 - 1.26 (m, 1H).

實例編號	NMR
798	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.87 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.24 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 9.0 Hz, 6H), 4.06 (dt, J = 12.8, 6.5 Hz, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 3.00 (dd, J = 31.1, 13.1 Hz, 1H), 2.92 - 2.70 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52 - 2.34 (m, 6H), 2.25 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.05 - 1.86 (m, 2H).
799	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (d, J = 50.9 Hz, 2H), 8.66 (d, J = 29.3 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.12 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 4.0 Hz, 5H), 3.88 (dt, J = 13.0, 8.1 Hz, 3H), 3.28 - 2.96 (m, 5H), 2.96 - 2.65 (m, 4H), 2.25 - 2.13 (m, 5H), 1.88 - 1.74 (m, 2H).
800	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.05 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 3H), 7.45 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 7.38 - 7.23 (m, 3H), 6.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.24 (s, 4H), 4.01 (s, 3H), 3.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.10 (s, 5H), 2.87 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.19 (tq, J = 12.3, 6.5 Hz, 6H).
801	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69 - 7.53 (m, 4H), 7.45 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 4.85 (s, 3H), 4.22 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.25 - 2.10 (m, 5H), 1.98 (s, 2H), 1.79 (d, J = 22.4 Hz, 3H).
802	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.21 (s, 1H), 9.03 (d, J = 21.4 Hz, 3H), 8.50 (s, 2H), 8.08 (s, 2H), 7.95 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.60 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 7.34 (d, J = 16.5 Hz, 3H), 6.54 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.58 (s, 4H), 2.19 (d, J = 7.9 Hz, 4H).
803	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.16 (s, 1H), 8.99 (d, J = 23.2 Hz, 2H), 7.72 (s, 4H), 7.30 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 6.50 (s, 3H), 5.51 (d, J = 52.9 Hz, 3H), 4.30 (s, 1H), 4.09 (d, J = 56.2 Hz, 4H), 2.92 (d, J = 40.3 Hz, 3H), 2.68 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.24 - 1.87 (m, 5H).

【1767】

生物活性

PD-1/PD-L1及CTLA/CD80生化蛋白質-蛋白質相互作用分析：

在生化蛋白質-蛋白質相互作用分析中測試化合物以確定其是否可特異性阻斷PD-1/PD-L1或CTLA/CD80之細胞外域之間的相互作用。使用基於珠粒之擴增發光接近性均質分析(ALPHA)平台來量測蛋白質對之結合。各蛋白質對之結合引起供體及受體珠粒接近，引起ALPHA信號增加。用測試化合物破壞蛋白質-蛋白質相互作用引起ALPHA信號減低。在

25 mM Hepes (pH 7.4)、150 mM NaCl、3.4 mM EDTA、0.005% Tween 20及0.01% BSA中執行分析。該分析中之最終蛋白質濃度為0.3 nM (加有His標籤之PD-L1)、2.5 nM (生物素化之Fc-PD-1)、1 nM (加有His標籤之CTLA4)及1 nM (生物素化之CD80)。在於25℃下60分鐘之分析反應時間之後，添加20 μg/mL ALPHA分析受體珠粒(經抗His塗佈)及20 μg/mL ALPHA分析供體珠粒(經抗生蛋白鏈菌素塗佈)來量測結合。自劑量反應曲線與四參數方程式之擬合計算IC_{50}值。代表性資料展示於下文表1中。

表1

實例	IC_{50} PD-L1-PD-1α IC_{50}-單PD-L1-fcP-D1 (nM)	實例	IC_{50} PD-L1-PD-1α IC_{50}-單PD-L1-fcP-D1 (nM)	實例	IC_{50} PD-L1-PD-1α IC_{50}-單PD-L1-fcP-D1 (nM)
3	0.2	24	41.7	61	0.7
4	0.1	25	20.9	66	0.4
5	0.1	26	16.2	67	1
6	0.1	27	2.3	68	10.3
7	0.1	28	12.7	69	14.2
9	0.5	29	0.8	70	10.6
11	0.4	32	0.3	71	26.5
12	11.1	33	0.4	72	8
13	2.2	34	0.4	73	56.1
14	2.1	35	15.6	84	0.9
15	1250	36	21.6	106	0.4
16	0.1	38	2.8	113	0.6
17	0.3	39	166.6	114	0.5
18	16.2	40	0.1	119	0.8
19	1.1	41	0.2	120	2
20	12.6	42	0.3	121	1.4
21	17	58	0.3	126	0.1
22	34.9	59	0.1	127	0.2
23	40.6	60	2.3	132	0.3

實例	IC_{50} PD-L1-PD-1α IC_{50}-單PD-L1-fcP-D1 (nM)
137	0.6
138	1
139	5.1
141	3.6
147	0.3
150	0.5
151	2.2
154	3.8
155	0.2
156	2.3
157	0.2
158	2
159	0.5
160	0.6
161	2.8
162	0.2
163	0.6
164	0.2
165	5.8
166	2
167	2.2
177	0.1
178	0.2
180	4.6
181	3.3
186	18.8
187	0.6
188	0.3
199	187.8
200	138.3
201	31.2

實例	IC_{50} PD-L1-PD-1α IC_{50}-單PD-L1-fcP-D1 (nM)
202	3.2
203	1
204	25.7
205	6.9
206	0.2
207	2
208	1.4
213	1.6
214	0.2
215	1.26
219	0.2
220	2
221	1.5
222	0.3
223	34.6
224	1.8
238	0.9
239	8.1
240	0.4
241	0.6
242	0.2
243	0.2
245	0.6
246	1
248	0.2
250	63.6
251	2
252	0.3
253	4.6
254	20.8
257	24

實例	IC_{50} PD-L1-PD-1α IC_{50}-單PD-L1-fcP-D1 (nM)
258	6.3
259	22.7
261	120
262	1.5
263	1.8
265	3.2
267	1.1
269	12.3
271	56
272	2.5
273	200.2
275	153.9
276	77.8
277	124.8
280	0.3
281	8.7
283	0.8
287	456.6100
289	0.075
290	0.068
291	0.175
292	0.509
293	0.226
294	9.237
295	0.312
296	0.064
297	0.187
298	0.051
299	0.761
300	0.673
301	0.109

實例	IC50 PD-L1-PD-1α IC50-單PD-L1-fcP-D1 (nM)
302	0.348
303	0.166
304	0.064
305	0.158
306	1.972
307	0.536
308	0.346
309	0.168
310	0.069
311	0.064
312	0.051
313	0.051
314	0.064
315	0.242
317	0.577
323	0.074
324	0.505
325	1.375
326	1.15
327	0.051
328	0.142
329	0.284
330	0.188
331	0.273
332	0.114
333	0.289
334	0.143
335	0.414
336	0.124
337	0.287
338	0.179

實例	IC50 PD-L1-PD-1α IC50-單PD-L1-fcP-D1 (nM)
339	1.304
340	0.087
341	0.064
342	0.4
343	0.218
344	0.064
345	0.09
346	0.074
347	0.211
348	0.122
349	0.064
350	0.105
351	0.982
352	0.207
353	0.311
354	0.241
355	0.148
356	0.264
357	0.358
358	0.137
359	2.108
360	1.116
361	0.13
362	0.104
363	0.081
364	0.304
365	1.574
366	2.335
367	2.534
368	1.879
369	0.164

實例	IC50 PD-L1-PD-1α IC50-單PD-L1-fcP-D1 (nM)
370	0.139
371	0.074
372	1.126
373	2.59
374	0.136
375	0.21
376	0.346
377	0.178
378	0.127
379	2.382
380	0.282
381	0.158
382	0.304
383	0.252
384	0.112
385	0.051
386	0.302
387	0.051
389	0.374
390	0.324
391	1.415
392	0.051
393	0.064
394	0.102
395	0.217
396	0.064
397	0.064
425	0.755
426	0.397
428	1.37
429	0.14

實例	IC_{50} PD-L1-PD-1α IC_{50}-單PD-L1-fcP-D1 (nM)
430	2.056
431	1.316
432	1.525
433	0.08
434	0.077
435	0.234
436	0.064
437	1.608
438	0.476
439	0.376
440	0.115
441	0.212
442	0.697
443	0.064
444	0.064
445	0.719
446	0.453
448	0.618
449	0.653
450	1.562
451	0.104
452	0.076
453	0.111
454	1.012
455	0.172
456	0.269
457	0.064
458	0.325
459	0.064
460	0.147
461	0.064

實例	IC_{50} PD-L1-PD-1α IC_{50}-單PD-L1-fcP-D1 (nM)
463	0.159
464	0.099
465	0.116
466	0.064
467	0.161
468	0.558
469	0.064
470	0.096
471	0.205
473	0.159
474	0.064
475	0.088
476	1.109
477	1.038
478	0.064
479	0.098
480	1.125
481	0.064
482	0.064
483	0.064
484	0.205
485	0.321
486	0.146
487	0.064
488	0.064
489	0.064
490	0.064
491	0.064
497	1.433
498	0.115
499	0.093

實例	IC_{50} PD-L1-PD-1α IC_{50}-單PD-L1-fcP-D1 (nM)
500	0.064
501	0.064
502	0.081
503	0.064
504	0.064
505	0.064
506	0.239
507	0.693
508	0.084
509	0.097
510	0.064
511	0.082
512	0.526
513	0.301
514	0.735
515	0.203
516	0.065
517	0.064
518	0.064
519	0.064
520	0.064
521	0.064
522	0.064
523	0.295
524	0.064
525	0.064
526	0.064
527	0.064
528	0.068
529	0.064
540	0.593

實例	IC_{50} PD-L1-PD-1α IC_{50}-單PD-L1-fcP-D1 (nM)
541	0.641
542	1.243
543	0.07
544	0.09
545	0.089
546	0.515
547	0.363
548	0.676
549	0.355
550	0.134
551	0.064
552	0.716
553	0.101
554	0.15
555	0.396
556	0.194
557	0.201
558	0.065
559	0.064
560	0.135
561	0.531
562	0.102
563	0.317
564	0.293
565	0.259
566	0.11
567	0.327
568	0.064
569	0.085
570	0.092
571	0.091

實例	IC_{50} PD-L1-PD-1α IC_{50}-單PD-L1-fcP-D1 (nM)
572	0.431
573	0.154
574	0.071
575	0.073
576	0.169
577	0.064
578	0.111
579	0.064
580	0.215
581	0.182
582	1.304
583	0.296
584	0.124
585	0.098
586	0.836
587	0.145
588	0.081
589	0.163
590	0.186
591	0.064
592	0.095
593	0.064
595	0.064
596	0.671
597	1.26
598	3.004
599	0.214
600	0.39
601	5.267
602	0.236
603	0.206

實例	IC_{50} PD-L1-PD-1α IC_{50}-單PD-L1-fcP-D1 (nM)
604	4.867
605	1.055
606	6.234
607	1.187
608	1.718
609	0.387
610	0.746
611	0.482
612	2.446
613	1.381
614	11.52
615	7.883
616	0.295
617	0.17
618	0.224
619	0.159
620	2.842
621	1.039
622	0.567
623	5.197
624	0.109
625	0.238
626	3.075
627	2.443
629	0.0640
630	0.0640
631	0.13
632	0.147
633	1.261
634	0.208
635	0.1

實例	IC_{50} PD-L1-PD-1α IC_{50}-單PD-L1-fcP-D1 (nM)
636	0.188
637	0.0640
638	0.0640
639	1.8540
640	1.0940
641	0.0640
642	2.3580
643	0.7340
644	1.9450
645	0.0640
646	6.2550
647	1.8850
648	0.0640
649	0.0640
650	0.2880
651	0.2970
652	0.1580
653	0.1700
654	0.0900
655	0.4040
656	0.2900
657	0.7950
658	0.2210
659	0.0640
660	0.0640
661	0.2560
662	0.1390
663	0.0640
664	2.6040
665	0.0640
666	0.0760

實例	IC_{50} PD-L1-PD-1α IC_{50}-單PD-L1-fcP-D1 (nM)
667	0.0640
668	0.0640
669	0.0640
670	1.7390
671	0.1590
672	0.0640
673	0.1540
674	0.0640
675	0.0640
676	0.0640
677	0.0630
678	0.1050
679	0.0580
681	8.9150
682	0.4210
683	0.1040
684	0.0640
685	0.5520
686	0.2820
687	0.6590
688	0.4120
689	0.0640
690	0.2800
691	2.3500
692	0.0510
693	0.5850
694	0.0510
695	0.0640
696	0.0990
697	0.0680
698	0.7040

實例	IC_{50} PD-L1-PD-1α IC_{50}-單PD-L1-fcP-D1 (nM)
699	0.1200
700	0.0640
701	0.8180
702	0.3160
703	0.0640
704	0.0640
705	0.0640
706	0.0640
707	0.0640
708	0.0640
709	0.0640
710	0.0640
711	0.0690
712	0.0640
713	0.0640
714	0.0640
715	0.0640
716	0.4030
717	0.5720
718	0.2420
719	0.0640
720	0.2620
721	0.0640
722	0.0640
723	0.0640
724	0.0640
725	0.0640
726	0.1250
727	0.0640
728	0.0640
729	0.9350

實例	IC_{50} PD-L1-PD-1α IC_{50}-單PD-L1-fcP-D1 (nM)
730	0.7400
731	0.0640
732	0.0740
733	0.2220
734	0.4630
735	0.3450
736	0.1530
737	0.0640
738	0.0640
739	0.0640
740	0.0640
741	0.0640
742	0.0640
743	0.3120
744	0.0640
745	0.0640
746	0.0640
747	0.0640
748	0.0640
749	0.0640
750	0.0640
751	4.5080
752	0.7790
753	0.0640
754	0.0910

實例	IC_{50} PD-L1-PD-1α IC_{50}-單PD-L1-fcP-D1 (nM)
755	0.1550
756	1.1610
757	0.0640
758	0.0640
759	0.0640
760	0.0640
761	0.0640
762	0.0640
763	0.0640
764	0.0640
765	0.0640
766	0.0640
767	0.0640
768	0.0640
769	0.0640
770	0.4180
771	0.0640
772	0.5520
773	0.6380
774	1.3120
775	0.2760
776	8.3100
777	0.0640
778	0.1130
779	0.3530

實例	IC_{50} PD-L1-PD-1α IC_{50}-單PD-L1-fcP-D1 (nM)
780	0.0640
781	0.0640
782	0.0640
783	0.2590
784	0.0640
785	0.0640
786	0.0640
787	0.0660
788	0.0640
789	0.0640
790	0.8650
791	2.8370
792	0.5340
793	1.7450
794	1.7340
795	0.0640
796	0.7620
797	0.0640
798	0.0640
799	0.3410
800	1.2940
801	9.6910
802	0.0840
803	0.0640

【1768】上文資料展示，本發明之化合物一般有效阻斷PD-1/PD-L1相互作用。

【1769】

EC_{50}-CHO/PD-L1捕獲分析：

在細胞捕獲分析中測試化合物以確定其是否可特異性阻斷PD-1之重組細胞外域(ECD)及與原生細胞結合之PD-L1之間的相互作用。過度表現PD-L1之穩定CHO細胞與其塗佈在培養盤上之同源重組配位體的結合親和力藉由對『所捕獲』細胞之數目進行計數來加以量測。將高負載量的經抗生蛋白鏈菌素塗佈之培養盤與生物素化之Fc-PD-1一起在PBS中培育2小時。洗滌掉未結合之配位體。將CHO-PD-L1細胞(再懸浮於PBS pH 7.4、0.5 mM EDTA及2%牛血清白蛋白中)與化合物一起預培育1小時，分配至各經PD-1 ECD塗佈之孔中，且隨後在室溫下培育75分鐘。為了停止捕獲分析，向細胞中輕輕地添加定色/染色溶液(最終濃度為1.3%戊二醛及1.67 μM Draq5)，且在室溫下培育2小時。隨後洗滌掉未結合之細胞，且使用高含量顯微法系統來對『所捕獲』之細胞進行列舉。自劑量反應曲線與四參數方程式之擬合計算EC_{50}值。代表性資料展示於下文表2中。

表2

實例編號	EC_{50}-CHO/ PD-L1捕獲
1	381.5
2	1274.4
4	15.6
5	38.1
6	63.8
7	56
8	79.7
9	101.5
10	185
11	169.8
13	456.7
16	6
29	217.5
30	52.1

實例編號	EC_{50}-CHO/ PD-L1捕獲
31	30.1
32	42.1
34	321.2
35	263.6
39	267.2
41	248.4
42	149.2
43	65.2
45	165.6
47	225.8
48	297.5
49	123.5
54	232.8
55	314.6

實例編號	EC_{50}-CHO/ PD-L1捕獲
61	199.9
68	279.2
74	175.7
76	83.2
78	187.4
90	218.6
91	195.8
92	25.9
93	44.4
94	228.2
106	110.2
109	7.5
110	6.5
111	45.7

實例編號	EC_{50}-CHO/ PD-L1捕獲
112	34.4
113	148.5
114	140.3
116	134.2
117	158.2
118	169.4
121	176.2
122	191.6
123	137.3
124	146.8
126	179.6
127	68.6
129	220.7
130	123.4
131	231
132	194.2
133	129.1
134	111.9
135	221.4
143	296.3
145	63.6
146	184.3

實例編號	EC_{50}-CHO/ PD-L1捕獲
147	116.9
148	131.8
149	275.4
155	210.7
157	81.1
159	189.8
160	190.9
162	262.5
165	155.8
166	41.6
167	62.3
172	50.6
178	71.6
179	318.7
182	91.4
183	69.1
185	276.9
192	31.2
198	100.91
203	316.7
205	394
206	160.8

實例編號	EC_{50}-CHO/ PD-L1捕獲
208	752
209	13.1
211	45.6
212	92.2
213	165.3
214	22.3
216	205.6
217	71.6
231	276.6
232	141.8
234	131.8
240	216.7
241	165.6
242	129.4
243	90.6
245	308.5
248	200.3
279	27.7
280	207.9
282	253.7
288	10.3

【1770】上文資料展示，本發明之化合物一般有效抑制或特異性阻斷PD-1之重組細胞外域(ECD)及與原生細胞結合之PD-L1之間的相互作用。

【1771】

PD-1/PD-L1 NFAT報導體分析：

在功能性共培養物報導體分析中測試化合物，其中藉由PD-1與PD-L1之接合來抑制TCR介導之NFAT活性。阻斷PD-1/PD-L1相互作用損害

PD-1介導之TCR信號傳導減弱，且顯著地增加NFAT介導之螢光素酶轉錄。首先接種表現與表面結合之抗CD3抗體及PD-L1的CHO細胞(人工抗原呈遞細胞，aAPC-PD-L1)持續隔夜。將過度表現PD-1且在NFAT控制下表現螢光素酶構築體之Jurkat細胞在RPMI分析介質(含2%FBS之RPMI 1640)中稀釋，將其與化合物混合，且立即接種在aAPC-PD-L1之單層上。隨後將共培養物在37℃下培育6小時。藉由添加ONE-Glo試劑且用培養盤讀取器量測發光來評定螢光素酶活性。自劑量反應曲線與四參數方程式之擬合計算EC_{50}值(表3)。

【1772】

PD-L1/PD-L1二聚化生化蛋白質-蛋白質相互作用分析：

在生化蛋白質-蛋白質相互作用分析中測試化合物以確定其是否可特異性使PD-L1之細胞外域二聚。使用基於珠粒之擴增發光接近性均質分析(ALPHA)平台來量測蛋白質(加有His標籤之PD-L1及加有FLAG標籤之PD-L1)的二聚化。化合物誘導之PD-L1二聚化引起供體及受體珠粒接近，導致ALPHA信號增加。在25 mM Hepes (pH 7.4)、150 mM NaCl、3.4 mM EDTA、0.005% Tween 20及0.01% BSA中執行分析。該分析中之最終蛋白質濃度為0.5 nM (加有His標籤之PD-L1)及0.5 nM (加有FLAG標籤之PD-L1)。在於25℃下2小時之分析反應時間之後，添加20 μg/mL (最終分析濃度) ALPHA分析受體珠粒(經抗His塗佈)，且在25℃下培育60分鐘。在與40 μg/mL (最終分析濃度) ALPHA分析供體珠粒(經抗FLAG塗佈)一起培育最終60分鐘後，量測結合。自劑量反應曲線與四參數方程式之擬合計算AC_{50}值(表3)。

表3

實例	AC_{50} PDL1二聚體α 1 nM	EC_{50} NFAT螢光素酶
1		516
2		456
3		48
4	67.228	17
5		29
6	90.878	148
7	140.42	89
8		290
9		340
10		502
11		1100
12		653
13		4802
14		13076
15		5706
16	100.07	88
17		1607
18		50000
19		5136
20		1198
21		1372
22		2073
23		50000
24		1887
25		3763
26		18881
27		25293
28		663
29		244
30	369.04	50000
31		687
32		127
33		322

實例	AC_{50} PDL1二聚體α 1 nM	EC_{50} NFAT螢光素酶
34		195
35		296
36		1070
37		894
38		2667
39		50000
40		176
41		188
42		123
43	10000	79
44		62
45		75
46		87
47		503
48		412
49		274
50		76
51		105
52		19786
53		722
54		997
55		1516
56		50000
57		351
58		822
59		1247
60		50000
61		6780
62		19476
63		50000
64		9781
65		3348
66	369.76	338

實例	AC_{50} PDL1二聚體α 1 nM	EC_{50} NFAT螢光素酶
67		1317
68		553
69		1744
70		902
71		1030
72		2512
73		2618
74	10000	138
75		384
76		1056
77		50000
78		395
79		381
80		50000
81		50000
82		1706
83		1680
84		10003
85		9771
86		50000
87		50000
88		4146
89		670
90	10000	113
91	10000	523
92	170.13	63
93	145.16	127
94		210
95		639
96		912
97		28
98		70
99		157

實例	AC_{50} PDL1二聚體α 1 nM	EC_{50} NFAT螢光素酶
100		482
101		1799
102		13240
103		14939
104		50000
105		50000
106		5271
107		35026
108		13867
109	112.6	662
110	194.34	354
111		129
112	183.78	286
113		193
114		186
115		50000
116		702
117	361.32	779
118		823
119		863
120		1302
121		74
122		79
123	198.44	75
124	10000	74
125		158
126		327
127	166.03	193
128		234
129	166.51	198
130	236.56	164
131		964
132	279.48	391

實例	AC_{50} PDL1二聚體α 1 nM	EC_{50} NFAT螢光素酶
133	281.64	288
134		660
135	249.98	812
136		529
137	195.02	1453
138		392
139		23869
140		239
141		50000
142		235
143	395.15	217
144	205.78	201
145		362
146	334.48	2300
147		1202
148		124
149		668
150		50000
151		50000
152		594
153		329
154		50000
155		6487
156		34156
157		465
158		28121
159		538
160		139
161		310
162	236.19	160
163		343
164		500
165		352

實例	AC_{50} PDL1二聚體α 1 nM	EC_{50} NFAT螢光素酶
166		139
167	10000	109
168		308
169		225
170		50000
171		7716
172	10000	139
173		50000
174		50000
175		808
176		2875
177		20608
178	10000	115
179		655
180		24816
181		30930
182		439
183	260.25	141
184		1390
185		195
186		1512
187		3201
188		1550
189		106
190		516
191	10000	60
192	267.46	197
193	132.45	99
194		1261
195		408
196	222.8	151
197		98
198		69

實例	AC_{50} PDL1二聚體α 1 nM	EC_{50} NFAT螢光素酶
199		2151
200		893
201		1115
202		1919
203		696
204		927
205		1431
206		672
207		1547
208		10575
209	70.478	73
210	83.051	114
211	81.193	304
212	229.64	306
213	255.38	182
214	187.53	172
215		413
216		514
217		589
218		680
219		558
220		177
221		274
222		856
223		50000
224		24920
225	422.99	145
226		775
227		615
228		844
229		1222
230		821
231		962

實例	AC_{50} PDL1二聚體α 1 nM	EC_{50} NFAT螢光素酶
232	313.88	331
233		11557
234		444
235		50000
236		5030
237		50000
238		2124
239		1118
240	366.95	108
241		275
242		288
243		393
244		390
245		3436
246		1200
247		776
248		540
249		50000
250		7492
251		25882
252		333
253		304
254		689
255		50000
256		758
257		657
258		419
259		511
260		463
261		3168
262		8621
263		36360
264		1293

實例	AC_{50} PDL1二聚體α 1 nM	EC_{50} NFAT螢光素酶
265		7058
266		1381
267		8541
268		993
269		50000
270		50000
271		50000
272		37700
273		50000
274		1203
275		10367
276		2049
277		50000
278		50000
279	109.03	260
280		592
281		488
282	326.84	463
283		20893
284		1462
285		9688
286		232
287		958
288		57
289	10000	70
290	25.132	311
291	27.528	46
292	230.22	615
293	125.16	73
294	547.21	714
295	67.628	279
296	108.27	844
297	187.45	266

實例	AC_{50} PDL1二聚體α 1 nM	EC_{50} NFAT螢光素酶
298		21
299	161.64	326
300	222.67	3720
301	95.867	1023
302	76.204	283
303	101.04	289
304	16.481	79
305	150.01	1765
306	291.81	547
307	598.97	702
308	203.4	373
309	102.96	240
310	120.6	215
311	75.526	104
312	143.95	97
313	91.301	152
314		188
315		1248
317	1179.2	1099
323	67.101	168
324	1023.6	894
325	633.12	2575
326	1211.6	439
327		114
328	241	146
329	289.72	466
330	209.33	1638
331	500.24	232
332	18.738	47
333	202.79	481
335	230.8	437
336	108.74	398
337		1924

實例	AC_{50} PDL1二聚體α 1 nM	EC_{50} NFAT螢光素酶
338	140.24	1058
339		2216
340	27.769	217
341	38.336	284
342	118.42	447
343	81.128	158
344	55	475
345	228.95	552
346	181.34	214
347	124.8	142
348	80.408	381
349	62.843	320
350	252.44	527
351	168.24	235
352	56.314	105
353	214.6	153
354	341.99	1882
355		712
356	237.38	733
357	10000	202
358	100.37	2090
359	540.45	216
360	223.56	520
361	137.79	314
362	108.06	221
363	170.84	168
364	98.276	353
365	174.12	408
366		2842
367	227.46	376
368	274.21	118
369	57.569	107
370	81.369	577

實例	AC_{50} PDL1二聚體α 1 nM	EC_{50} NFAT螢光素酶
371	78.017	210
372	425.11	860
373	168	339
374	164.76	788
375	173.05	389
376		770
377	231.43	262
378		191
379	153.36	415
380	184.26	652
381	143.98	219
382	334.26	1232
383	157.24	467
384	153.77	154
385		84
386		868
387		362
388	10000	225
389	119.85	306
390	97.456	120
391	242.51	305
392	232.4	351
393	84.033	118
394	130.25	435
395	89.645	151
396	37.94	105
397		709
398	728.01	1096
399	288.86	319
425	225.89	544
426	408.29	634
428	525.26	282
429	240.33	680

實例	AC_{50} PDL1二聚體α 1 nM	EC_{50} NFAT螢光素酶
430	290.48	268
431	249.39	275
432	538.83	289
433	166.99	290
434	105.68	332
435	86.182	316
436	77.818	544
437	476.69	476
438	168.29	222
439	153.58	270
440	112.89	251
441	301.38	260
442	327.98	930
443	154.06	276
444	133.01	296
445	265.84	1493
446	457.95	315
448	902.63	1005
449	1493.4	2566
450	110.23	277
451	105.3	472
452	144.49	253
453	325.73	895
454	942.69	953
455	686.13	1544
456	182.03	1230
457	49.346	1557
458	138.59	429
459	89.904	1201
460	302.01	112
461	127.63	47
463	71.305	123
464	87.623	152

實例	AC_{50} PDL1二聚體α 1 nM	EC_{50} NFAT螢光素酶
465	84.765	193
466	44.128	93
467	111.22	197
468	131.28	183
469	73.532	125
470	126.83	217
471	79.996	144
472		51
473	76.813	86
474	137.4	59
475	134.26	117
476	149.11	196
477	359.77	179
478	267.83	48
479	347.71	45
480	113.77	147
481	92.888	155
482	25.491	47
483	40.947	69
484	107.98	138
485	61.295	200
486		112
487	25.228	16
488	25.557	26
489	18.276	18
490	14.082	19
491	19.794	21
497	302.1	182
498	84.694	111
499	86.519	59
500	50.08	97
501	35.261	60
502	85.226	100

實例	AC_{50} PDL1二聚體α 1 nM	EC_{50} NFAT螢光素酶
503	42.089	81
504	47.85	68
505	54.984	80
506	172.49	204
507	262.46	210
508	77.969	156
509	128.55	89
510	232.49	147
511	36.86	197
512	255.17	131
513	89.301	47
514	358.78	156
515		95
516	104.22	92
517	91.652	154
518	96.106	159
519	102.68	125
520	57.454	97
521	124.63	106
522	74.343	195
523	10000	129
524	67.668	39
525	34.846	27
526	73.609	110
527	69.901	46
528	63.33	89
529	56.181	165
540	126.03	103
541	70.351	93
542	135.98	197
543	49.676	187
544	17.344	109
545	24.445	145

實例	AC_{50} PDL1二聚體α 1 nM	EC_{50} NFAT螢光素酶
546	39.174	109
547	20.054	51
548	74.563	197
549	54.558	177
550	47.657	163
551	12.434	100
552	74.724	152
553	17.727	70
554	39.501	148
555	23.089	84
556	37.72	86
557	137.33	135
558	33.558	51
559	18.667	53
560	77.784	163
561	193.04	146
562	126.34	162
563		
564		80
565	73.433	112
566	39.38	86
567	68.718	85
568	44.311	65
569	128.37	74
570	56.457	115
571	155.58	126
572	452.86	129
573	215.25	120
574	55.956	72
575	40.589	34
576	24.313	32
577	9.732	16
578	37.182	135

實例	AC_{50} PDL1二聚體α 1 nM	EC_{50} NFAT螢光素酶
579	34.754	191
580	231.43	200
581	60.308	158
582	346.58	147
583	38.272	180
584	38.566	149
585		182
586		181
587	324.37	45
588	206.48	50
589	164.01	89
590	134.21	140
591	22.717	20
592	107.3	172
593	124.18	113
595	77.049	65
596	415.02	169
597	310.22	231
598	480.36	1836
599	7925.6	50000
600	261.4	240
601	1125.1	748
602	124.08	242
603	235.05	158
604	934.65	552
605	351.78	130
606	557.85	50000
607	296.48	1732
608	214.46	50000
609	143.28	541
610	104.78	50000
611	408.3	223
612	728.92	50000

實例	AC_{50} PDL1二聚體α 1 nM	EC_{50} NFAT螢光素酶
613	157.64	484
614	10000	50000
615	10000	50000
616	155.9	50000
617	264.72	50000
618	389.37	50000
619	118.12	187
620	10000	50000
621	10000	50000
622	10000	50000
623	10000	50000
624	20.923	50000
625	98.154	50000
626	10000	50000
627	480.39	50000
629	10000	251
630	10000	165
631	440.7	50000
632	313.61	2985
633	2841.4	2275
634	96.94	495
635	340.05	50000
636	83.554	180
637	20.779	90
638	23.809	429
639		942
640		50000
641	34.707	60
642	67.167	194
643	39.001	89
644	135.96	82
645	30.693	30
646	73.171	145

實例	AC_{50} PDL1二聚體α 1 nM	EC_{50} NFAT螢光素酶
647	211.12	234
648	60.881	57
649	38.806	29
650	8.201	39
651	29.501	41
652	140.25	59
653	105.23	93
654	10.897	27
655	25.985	28
656	37.666	24
657	156.4	197
658	78.516	51
659	22.096	51
660	15.245	107
661	125.67	159
662	14.486	83
663	6.56	118
664	10000	50000
665	16.491	150
666	22.851	418
667	17.028	1893
668	16.485	886
669	17.179	637
670	74.789	50000
671	10000	235
672	24.53	435
673	398.99	583
674	11.32	44
675		95
676		62
677	180.38	145
678	253.53	264
679	100.56	64

實例	AC_{50} PDL1二聚體α 1 nM	EC_{50} NFAT螢光素酶
681		50000
682	193.69	243
683	115.93	98
684	41.209	36
685	1822.3	625
686	136.97	46
687	3096.1	605
688	140.78	50000
689	114.12	139
690	80.795	287
691	193.17	443
692		198
693		120
694		96
695	21.64	26
696	16.885	12
697	51.001	50
698	111.18	152
699	24.684	136
700	22.122	43
701	332.27	3053
702	332.32	1311
703	24.212	11
704	66.777	11
705	60.582	20
706	42.831	14
707	39.298	31
708	38.593	34
709	49.36	21
710	54.611	22
711	102.77	69
712	32.999	12
713	69.421	25

實例	AC_{50} PDL1二聚體α 1 nM	EC_{50} NFAT螢光素酶
714	66.315	26
715	7.886	35
716	15.094	343
717	16.161	484
718	70.434	704
719	32.67	110
720	94.892	558
721	18.996	14
722	16.05	47
723	35.134	41
724	21.158	120
725	14.262	88
726	81.94	76
727	15.841	27
728	14.976	25
729	48.994	652
730	40.706	100
731	15.975	26
732	2.694	14
733	129.31	120
734	45.993	36
735	104.09	95
736	18.388	22
737	8.231	80
738	8.059	72
739	3.815	10
740	53.577	288
741	3.104	12
742	42.007	32
743	82.234	50
744	9.532	44
745	19.203	113
746	103.63	143

實例	AC_{50} PDL1二聚體α 1 nM	EC_{50} NFAT螢光素酶
747	5.356	10
748	10.056	24
749	16.809	77
750	72.114	222
751	181.6	355
752	82.454	471
753		35
754		434
755	39.227	139
756		6586
757	17.559	15
758	36.654	29
759	18.894	16
760	44.242	63
761	13.202	10
762	13.558	18
763	11.335	10
764	31.93	23
765	13.146	11
766	19.366	21
767	75.724	57
768	47.439	33
769	28.129	25
770	700.16	856
771	45.017	130
772	19.477	50000
773	10000	2100
774	2726.7	463
775	68.021	84
776	10000	1443
777	45.788	179
778	258.91	212
779	112.82	68

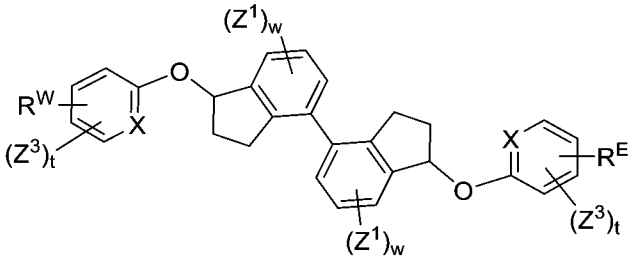
實例	AC_{50} PDL1二聚體α 1 nM	EC_{50} NFAT螢光素酶
780	14.393	50
781	23.265	34
782	23.072	38
783	823.38	2987
784	28.933	182
785	16.139	66
786	12.246	86
787	35.352	58
788	11.785	39
789	17.884	58
790	75.688	84
791	205.9	175

實例	AC_{50} PDL1二聚體α 1 nM	EC_{50} NFAT螢光素酶
792	22.685	40
793	186.83	1813
794	94.243	794
795	9.646	41
796	227.82	151
797	41.412	30
798	22.717	20
799	150.12	167
800	536.96	246
801	10000	50000
802	55.521	177
803	11.741	49

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(VIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或水合物，



(VIa)

其中：

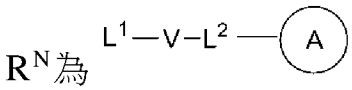
各w獨立地為0或1；

各t獨立地為0、1或2；

各X為N；

各Z^1獨立地為鹵基；

各Z^3獨立地為鹵基、$-OR^a$或R^N；

R^N為  ；

其中：

L^1為O；

V為C_{1-6}烷基；

L^2為一鍵；

環A獨立地為C_{6-12}芳基或雜環基；

其中各芳基或雜環基視情況經1至4個獨立地選自氰基及$-SO_2R^a$之基團取代；R^E及R^W各自獨立地為$-C_{1-6}$烷基NR^1R^2或 ；

其中：

V^2為一鍵；

L^3為一鍵；且

環B為雜環基；

其條件為環B含有一個氮原子；

R^1為視情況經1或2個獨立地選自-OR^a及-C(O)OR^a之基團取代之-C_{1-8}烷基；

R^2為H；

或R^1及R^2組合以形成雜環基，其視情況含有1、2或3個獨立地選自氧、硫及氮之額外雜原子且視情況經1至3個獨立地選自側氧基、-OR^a及-C(O)OR^a之基團取代；

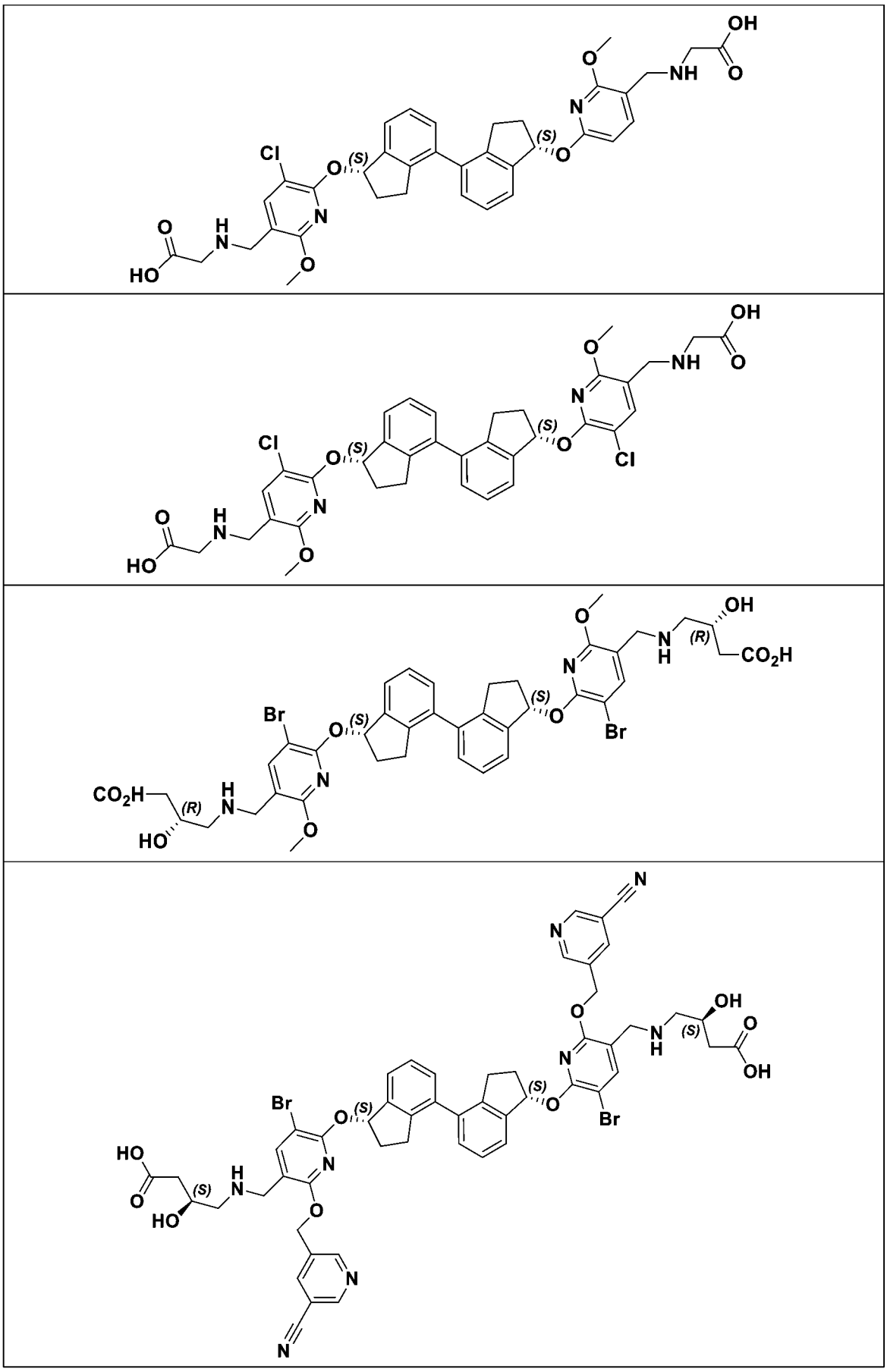
各R^a獨立地選自H及-C_{1-6}烷基；

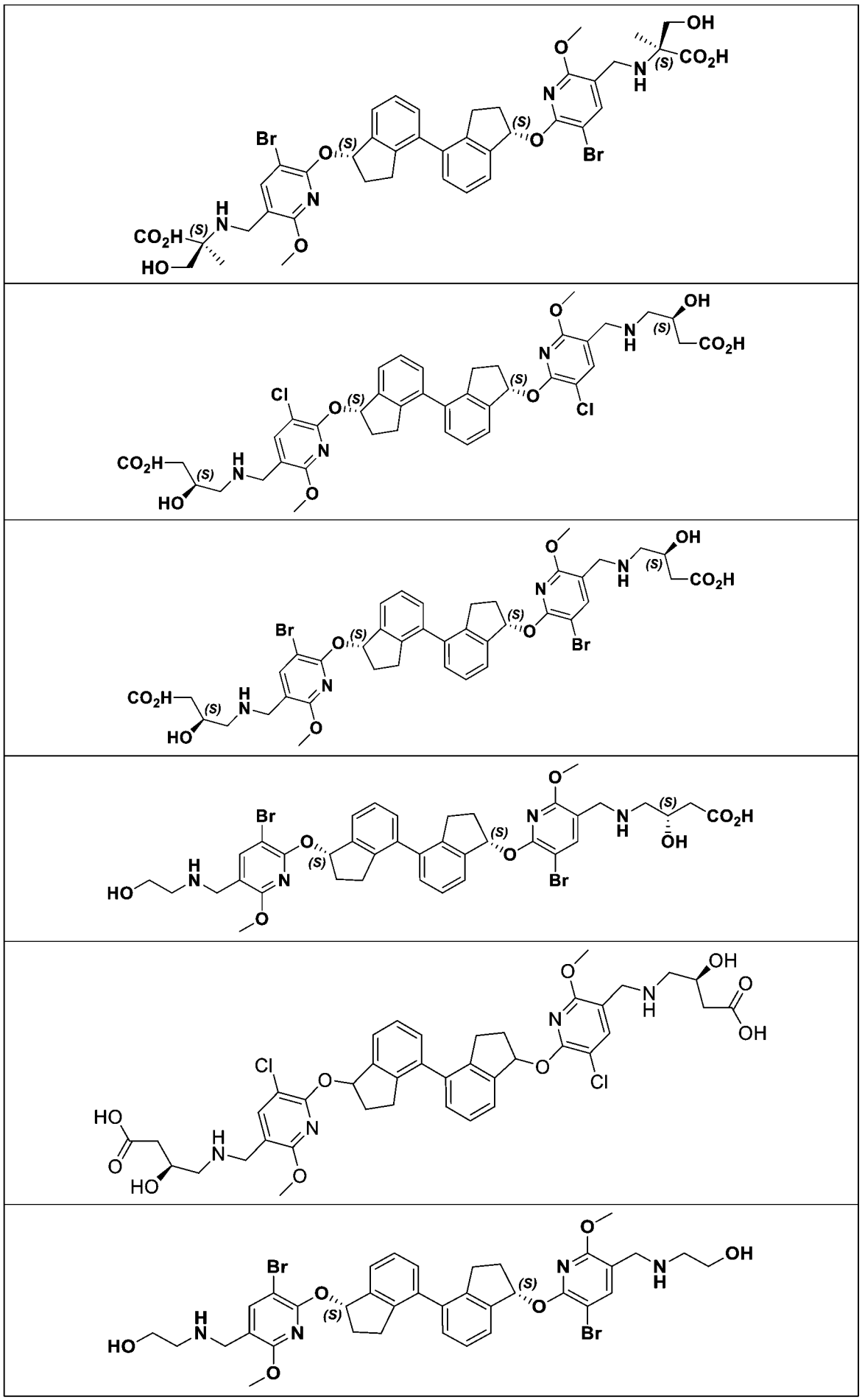
其中雜環基係指具有單個環或多個縮合環的在該環內具有3至12個碳原子及1至4個選自氮、硫、磷及/或氧雜原子之單價或二價飽和或不飽和基團；且

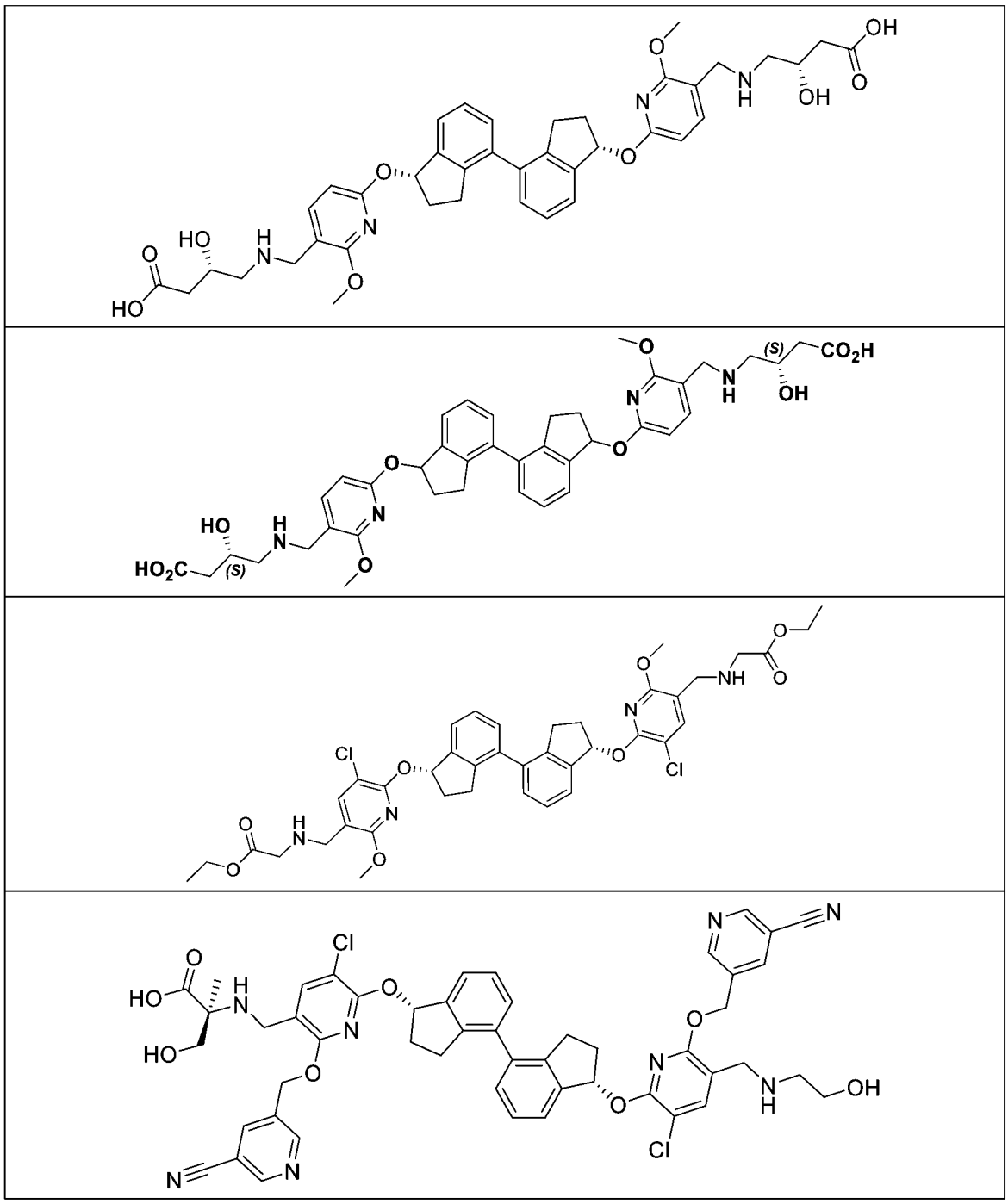
雜芳基係指具有單個環、多個環或多個稠環的在該環內具有3至12個碳原子及1至5個獨立地選自氮、氧及硫氧雜原子之單價或二價芳族基團。

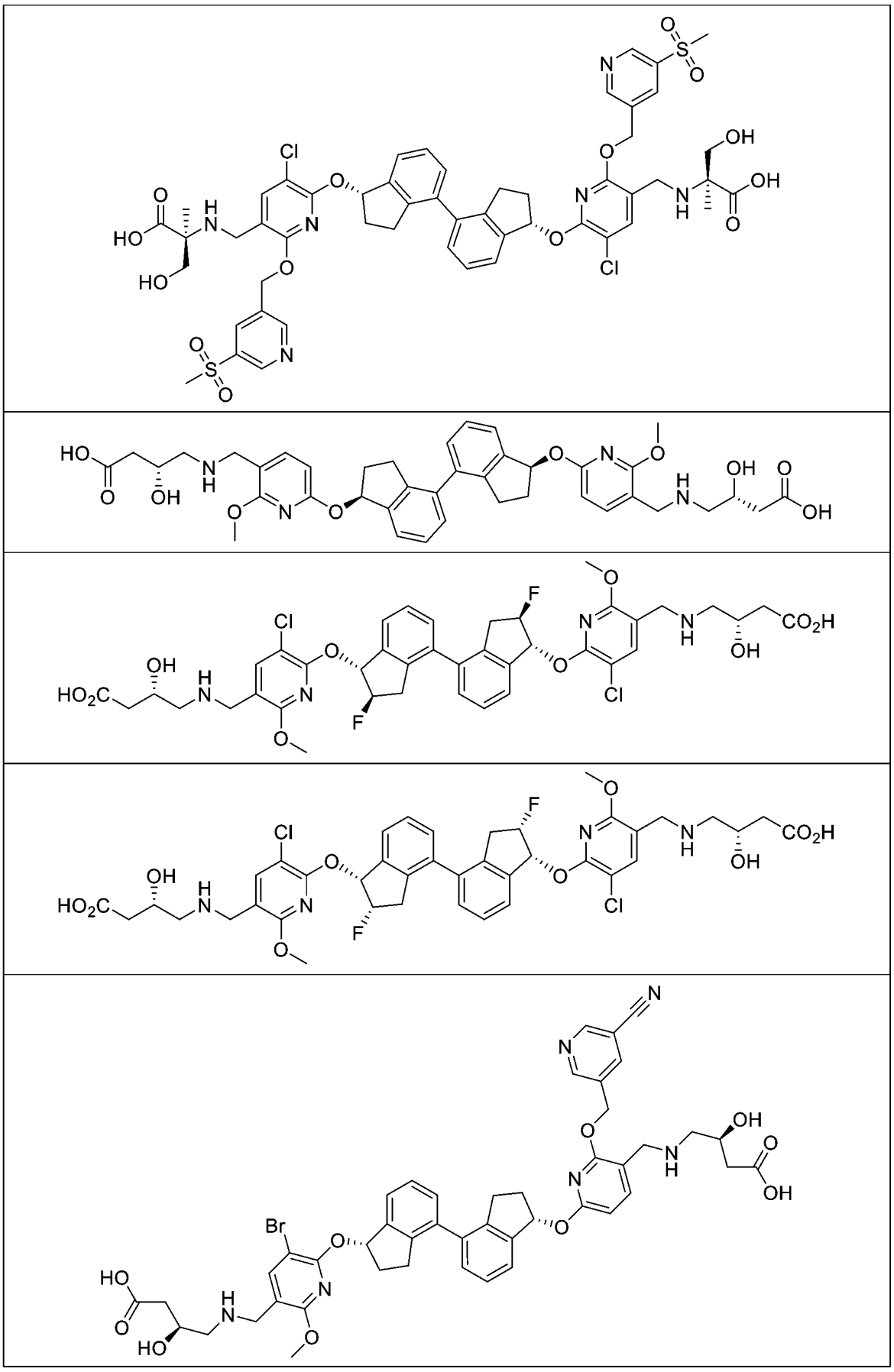
【請求項2】

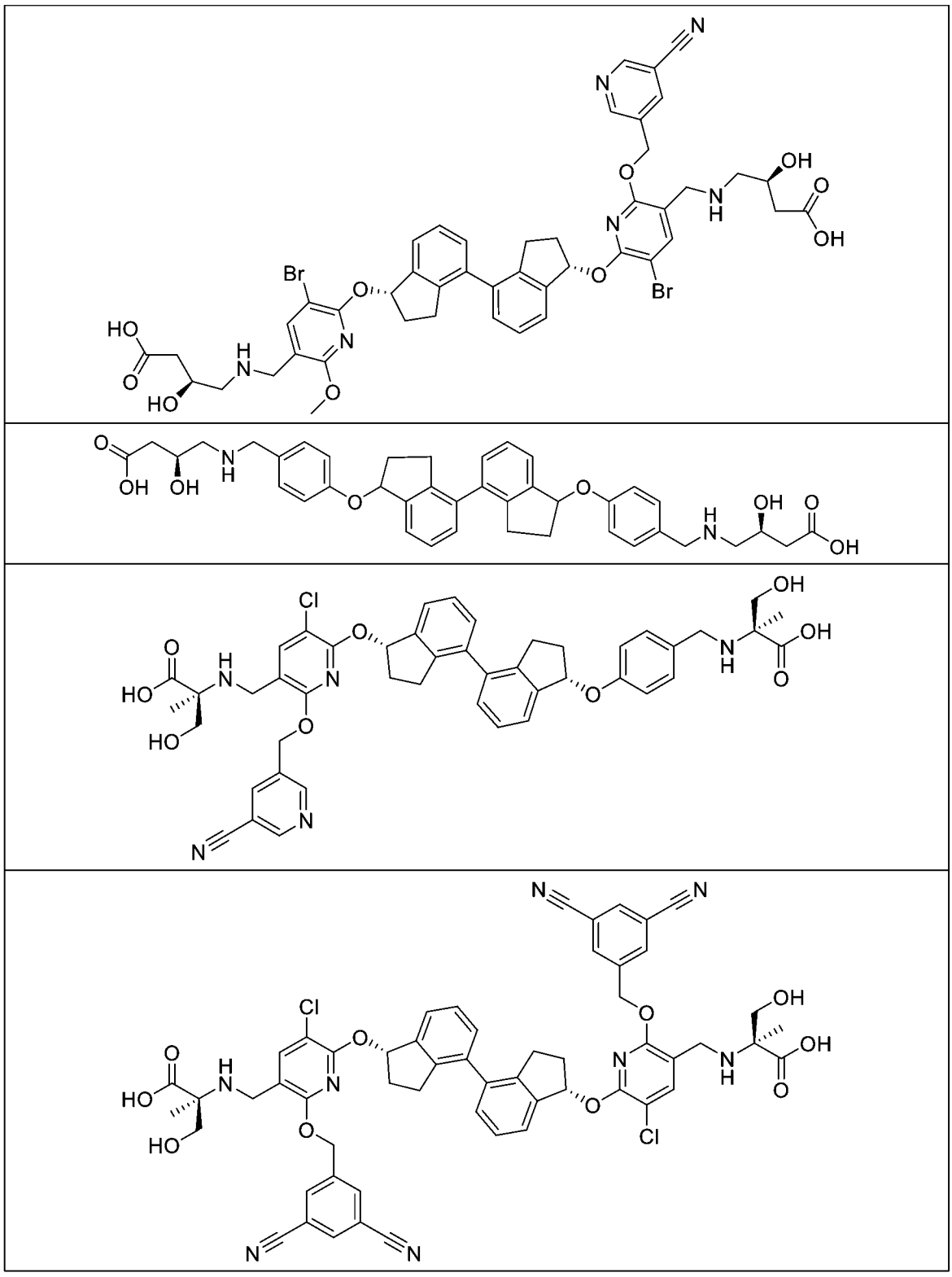
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或水合物，其中該化合物具有以下結構：

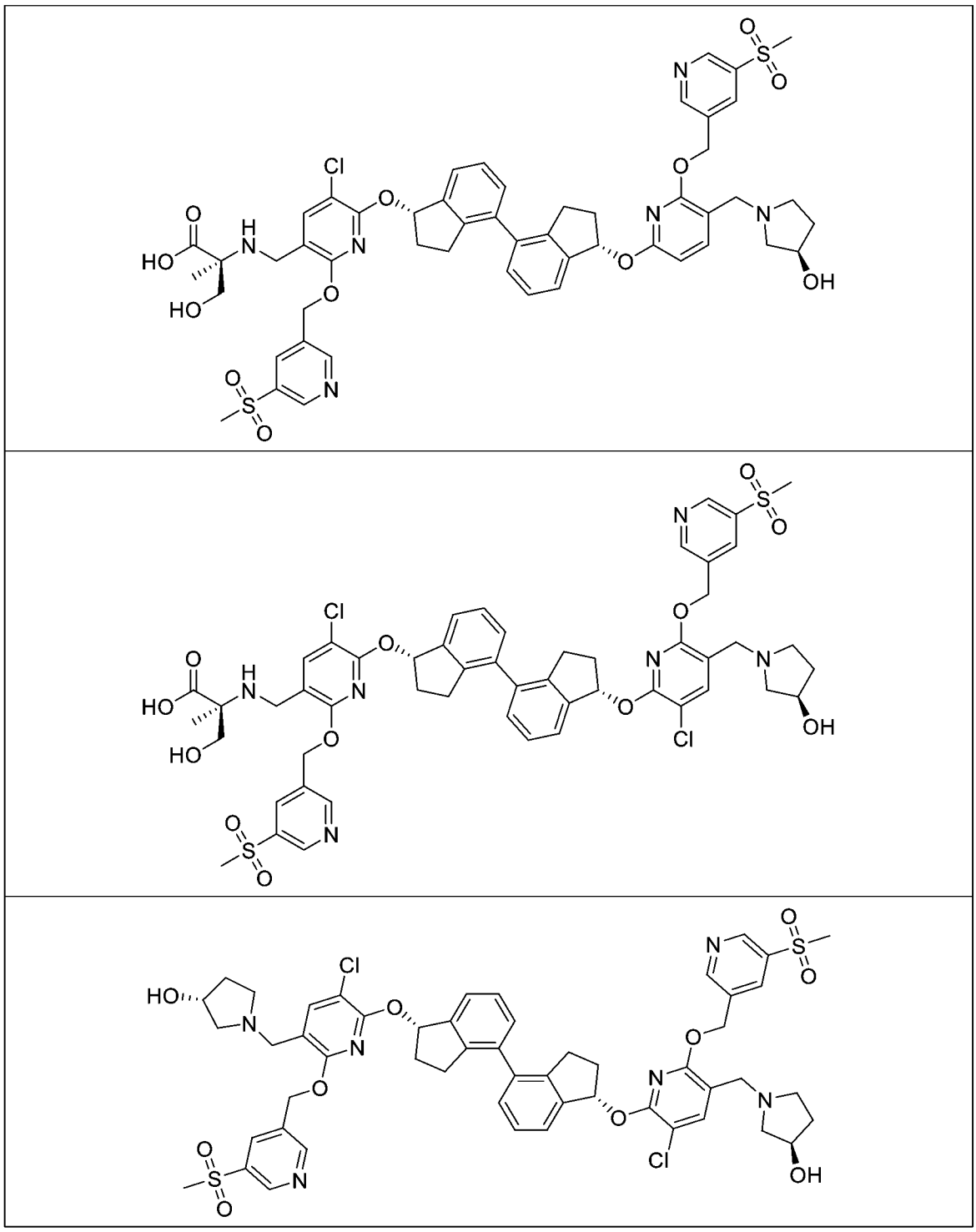


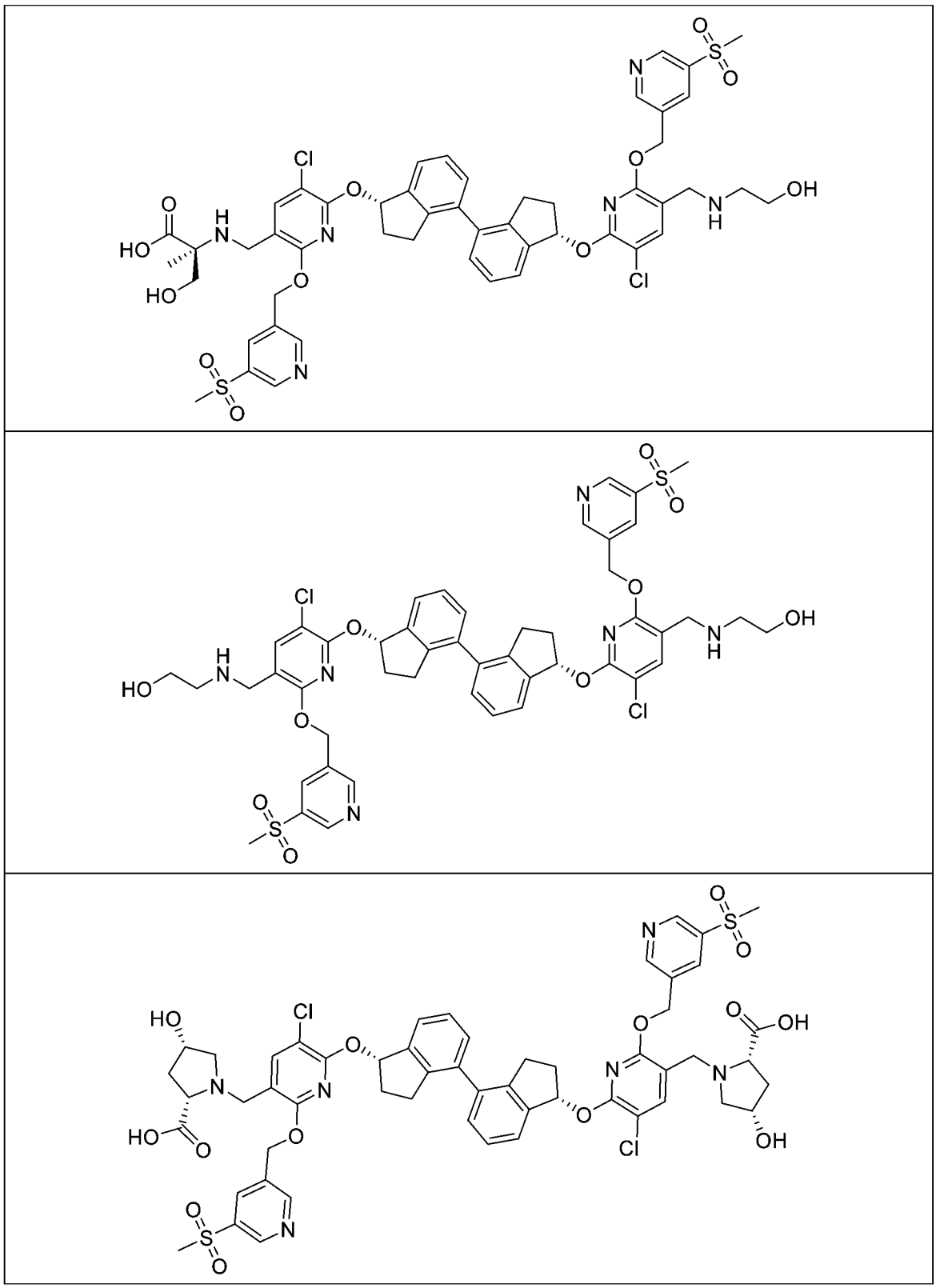


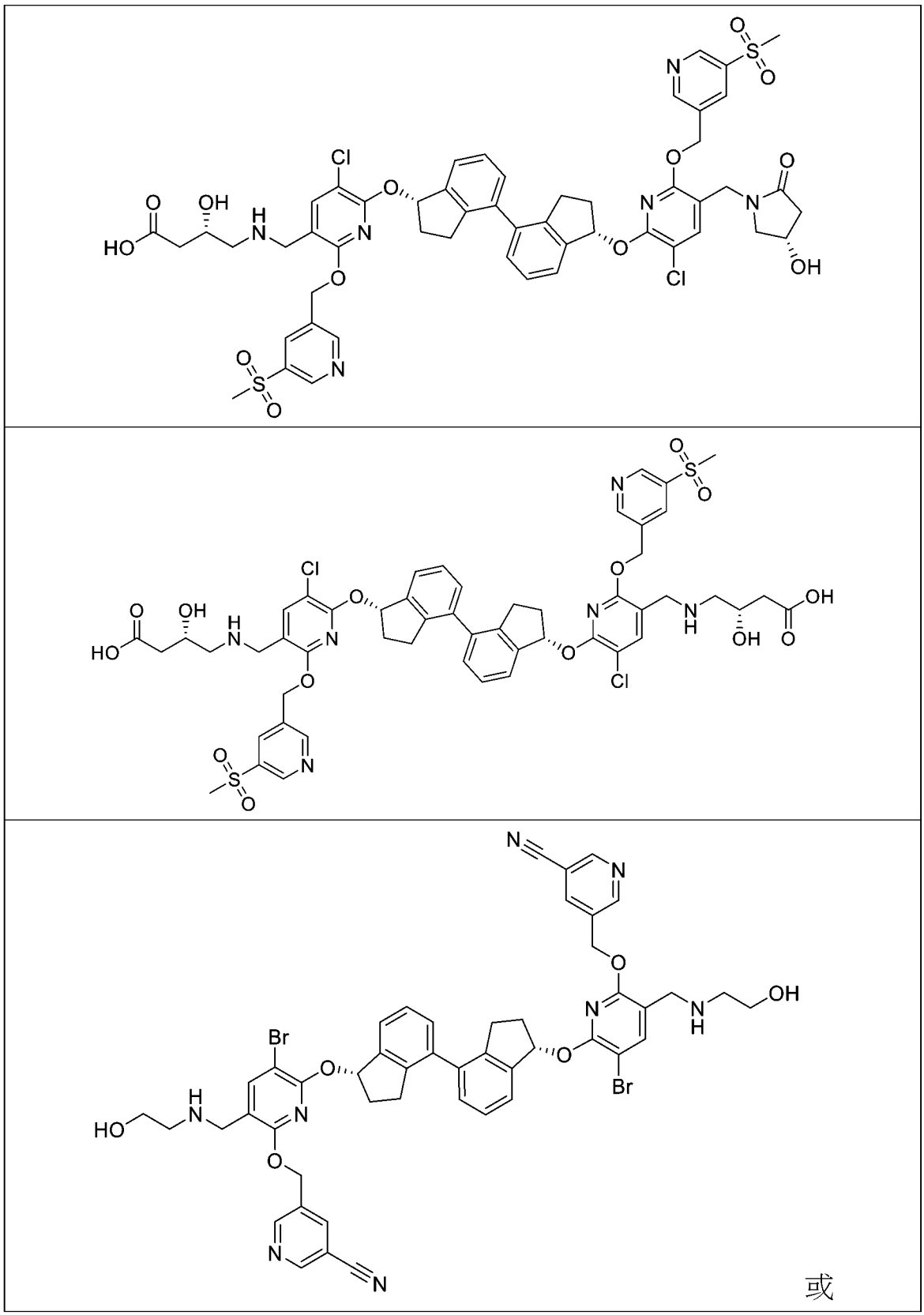




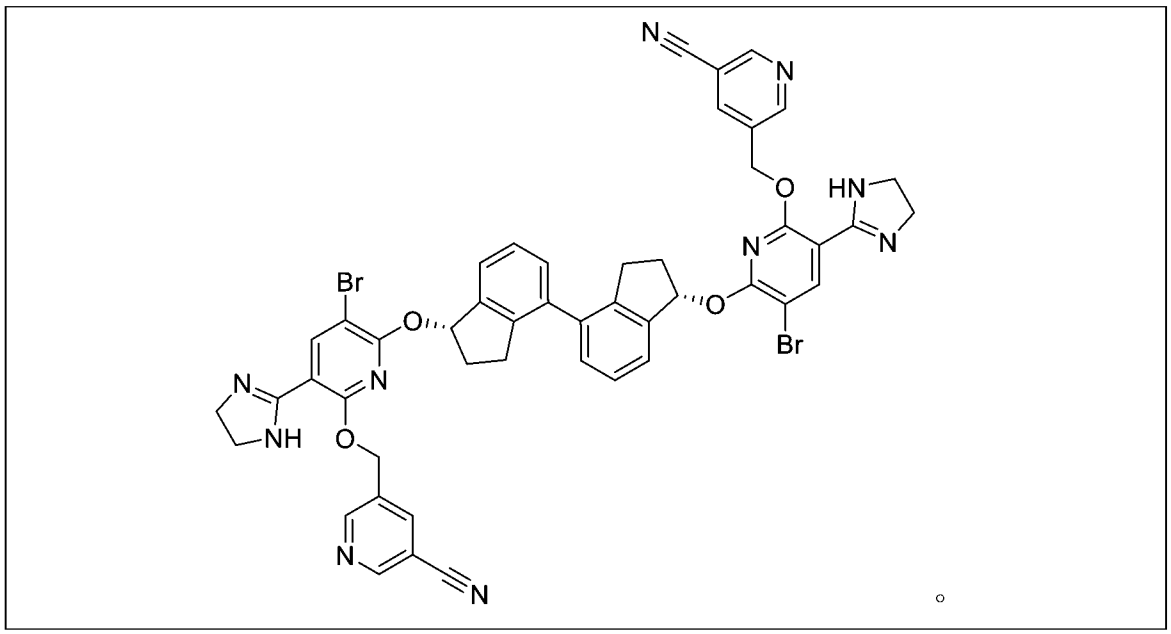








或



【請求項3】

一種用於治療癌症之醫藥組合物，其包含治療有效量的如請求項1至2中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或水合物。

【請求項4】

如請求項3之醫藥組合物，其中該癌症為胰臟癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前列腺癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、胃癌、食道癌、頭頸癌、黑素瘤、神經內分泌癌、CNS癌、腦癌、骨癌、軟組織肉瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌或結腸癌。

【請求項5】

如請求項3之醫藥組合物，其中該癌症為急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤(MM)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma；NHL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋

巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldestrom's macroglobulinemia；WM)、T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤及彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。

【請求項6】

如請求項3之醫藥組合物，其進一步包含至少一種選自納武單抗(nivolumab)、派立珠單抗(pembrolizumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)及伊匹單抗(ipilimumab)之額外抗癌劑或與選自化學療法、放射療法及切除療法之療法併用。

【請求項7】

如請求項6之醫藥組合物，其中該額外抗癌劑為納武單抗、派立珠單抗、阿特珠單抗或伊匹單抗。

【請求項8】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至2中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、立體異構體混合物或水合物，及至少一種選自納武單抗、派立珠單抗、阿特珠單抗及伊匹單抗之額外抗癌劑，該醫藥組合物係用於製備治療癌症之醫藥品。