202400589

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202400589 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：112116645 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 05 月 04 日

(51)Int. Cl.： *C07D417/14 (2006.01)* *C07D487/08 (2006.01)*
A61K31/4709 (2006.01) *A61K31/496 (2006.01)*
A61K31/4995 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/05/06 美國 63/339,253
2022/08/17 美國 63/398,783
2022/12/02 美國 63/429,862
2023/03/03 美國 63/449,756
2023/03/24 美國 63/454,545
2023/04/07 美國 63/457,997

(71)申請人：美商樹線生物科學公司 (美國) TREELINE BIOSCIENCES, INC. (US)
美國

(72)發明人：賀恩 伊凡 J HORN, EVAN J. (US)；韓森 約書華 D HANSEN, JOSHUA D. (US)；亞歷山大 馬修 D ALEXANDER, MATTHEW D. (US)；黃飛 HUANG, FEI (CN)；納吉 馬克 A NAGY, MARK A. (US)

(74)代理人：陳長文；王淑靜；劉君怡

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：95 項 圖式數：0 共 1690 頁

(54)名稱

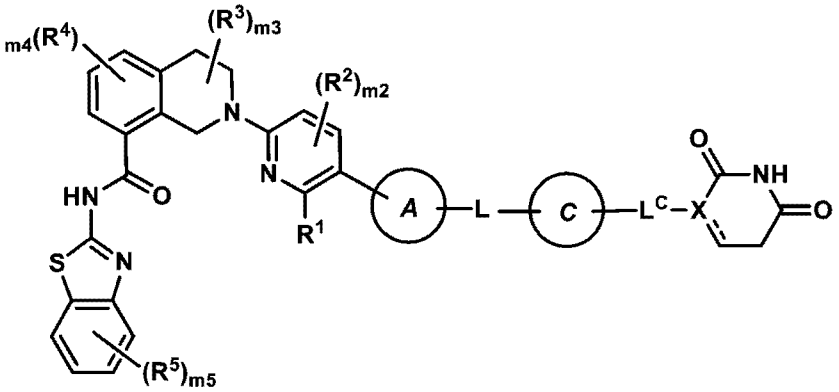
四氫異喹啉異雙功能ＢＣＬ—ＸＬ降解劑

(57)摘要

本揭示案提供誘導 BCL-X_L 蛋白質降解之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。此等化合物可用於例如治療個體(例如，人類)之癌症。本揭示案亦提供含有本文所提供之化合物的組合物以及使用及製備該等組合物之方法。

This disclosure provides compounds of Formula (**I**) (e.g., (**I-A**) (e.g., (**I-A-1**), (**I-A-2**), or (**I-A-3**)), (**I-B**) (e.g., (**I-B-1**), (**I-B-2**), or (**I-B-3**)), (**I-C**), (**I-D**), (**I-E**) (e.g., (**I-E-1**), (**I-E-2**), or (**I-E-3**)), (**I-Ea**) (e.g., (**I-Ea-1**), (**I-Ea-2**), or (**I-Ea-3**)), (**I-Eb**) (e.g., (**I-Eb-1**), (**I-Eb-2**), or (**I-Eb-3**)), (**I-F**) (e.g., (**I-F-1**), (**I-F-2**), or (**I-F-3**)), (**I-G**), (**I-Ga**), (**I-H**) (e.g., (**I-H-1**), (**I-H-2**), or (**I-H-3**))) or Formula (**II**) (e.g., (**II-a**)), or a pharmaceutically acceptable salt thereof that induce degradation of a BCL-$X_L$protein. These compounds are useful, for example, for treating a cancer in a subject (e.g., a human). This disclosure also provides compositions containing the compounds provided herein as well as methods of using and making the same.

特徵化學式：



式(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】四氫異喹啉異雙功能 BCL-X_L降解劑

【英文發明名稱】TETRAHYDROISOQUINOLINE HETEROBIFUNCTIONAL BCL-X_L DEGRADERS

【中文】

本揭示案提供誘導 BCL-X_L 蛋白質降解之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。此等化合物可用於例如治療個體(例如，人類)之癌症。本揭示案亦提供含有本文所提供之化合物的組合物以及使用及製備該等組合物之方法。

【英文】

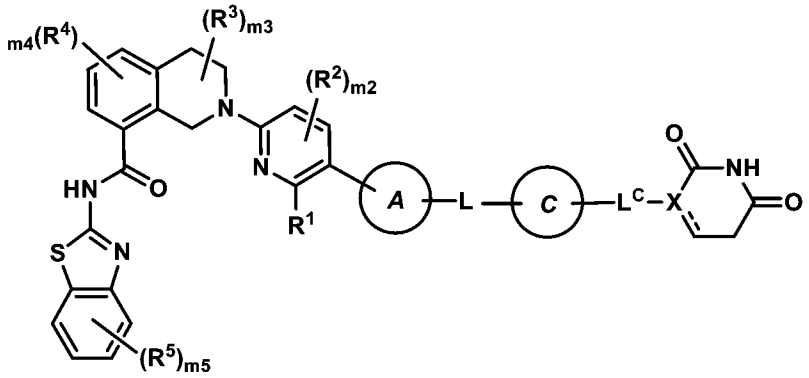
This disclosure provides compounds of Formula (**I**) (e.g., (**I-A**) (e.g., (**I-A-1**), (**I-A-2**), or (**I-A-3**)), (**I-B**) (e.g., (**I-B-1**), (**I-B-2**), or (**I-B-3**)), (**I-C**), (**I-D**), (**I-E**) (e.g., (**I-E-1**), (**I-E-2**), or (**I-E-3**)), (**I-Ea**) (e.g., (**I-Ea-1**), (**I-Ea-2**), or (**I-Ea-3**)), (**I-Eb**) (e.g., (**I-Eb-1**), (**I-Eb-2**), or (**I-Eb-3**)), (**I-F**) (e.g., (**I-F-1**), (**I-F-2**), or (**I-F-3**)), (**I-G**), (**I-Ga**), (**I-H**) (e.g., (**I-H-1**), (**I-H-2**), or (**I-H-3**))) or Formula (**II**) (e.g., (**II-a**)), or a pharmaceutically acceptable salt thereof that induce degradation of a BCL-X_L protein. These compounds are useful, for example, for treating a cancer in a subject (e.g., a human). This disclosure also provides compositions containing the compounds provided herein as well as methods of using and making the same.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】四氫異喹啉異雙功能 BCL-X_L 降解劑

【英文發明名稱】TETRAHYDROISOQUINOLINE HETEROBIFUNCTIONAL BCL-X_L DEGRADERS

【技術領域】

【0001】 本揭示案提供誘導 BCL-X_L 蛋白質降解之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。此等化合物可用於例如治療個體(例如，人類)之癌症。本揭示案亦提供含有本文所提供之化合物的組合物以及使用及製備該等組合物之方法。

【先前技術】

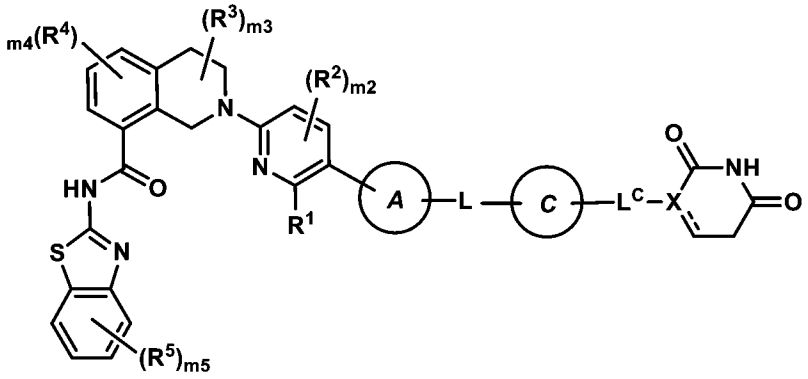
【0002】 蛋白質之 BCL-2 家族涉及於細胞凋亡之調控中且包括促凋亡、促存活及僅含 BH3 之蛋白質。在高水準下，僅含 BH3 蛋白質與 BCL-2 家族之促凋亡及促存活成員之結合的平衡可確定細胞是否將經歷凋亡。由 *BCL2L1* 基因編碼之蛋白質 BCL-X_L 為 BCL-2 家族之促存活成員。在許多癌症中，可能需要啟動腫瘤細胞之凋亡，此可藉由減少可用於競爭僅含 BH3 蛋白質結合之促凋亡蛋白質(例如，BCL-X_L)之量來達成。

【發明內容】

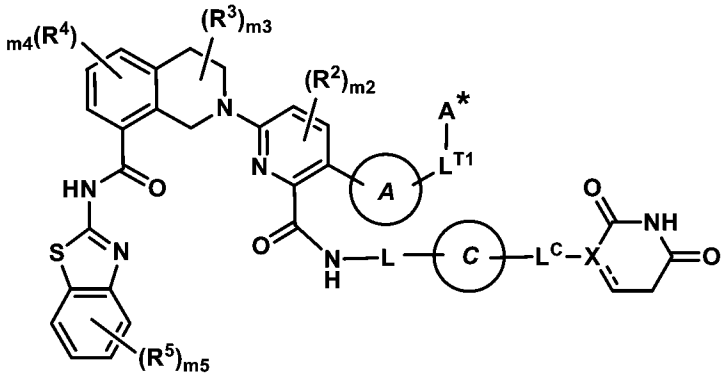
【0003】 本揭示案提供誘導 BCL-X_L 蛋白質降解之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-

3))、(**I-Eb**)(例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**)(例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**)(例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**)(例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。此等化合物可用於例如治療個體(例如，人類)之癌症。本揭示案亦提供含有本文所提供之化合物的組合物以及使用及製備該等組合物之方法。

【0004】　本文提供式(**I**)或式(**II**)化合物：



式(**I**)



式(**II**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 係選自由以下組成之群：

(a) C_{3-15} 伸環烷基或 3-15 員伸雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：R^a 及 R^b；及

(b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：R^a 及 R^b；

$\mathbf{L^{T1}}$ 為一鍵或視情況經 1-3 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之 C_{1-3} 伸烷基：側氧基及 $\mathbf{R^c}$，其中該 C_{1-3} 伸烷基之一個 CH_2 單元視情況經-O-或-N($\mathbf{R^d}$)-置換；

A*係選自由以下組成之群：

(a) C_{3-15} 環烷基或 3-15 員雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

(b) C_{6-15} 芳基或 5-15 員雜芳基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；及

(c) H；

$\mathbf{R^1}$ 係選自由以下組成之群：

(a) C(O)OH，

(b) C(O)N$\mathbf{R^dR^e}$，及

(c) C(O)OC_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代；

各 $\mathbf{R^2}$、$\mathbf{R^3}$、$\mathbf{R^4}$ 及 $\mathbf{R^5}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷氧基、OH 及 N$\mathbf{R^dR^e}$；

m2 為 0、1 或 2；

m3 及 **m4** 獨立地為 0、1、2 或 3；

m5 為 0、1、2、3 或 4；

L 為-($\mathbf{L^A}$)$_{\mathbf{n1}}$-，其中 $\mathbf{L^A}$ 及 **n1** 係根據**(AA)**或**(BB)**所定義：

(AA)

n1 為 3 至 15 之整數；且

各 $\mathbf{L^A}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{L^{A1}}$、$\mathbf{L^{A3}}$ 及 $\mathbf{L^{A4}}$，前提條件為 1-3 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$；

(BB)

n1 為 0 至 20 之整數；且

各 $\mathbf{L}^{A}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{L}^{A1}$ 及 $\mathbf{L}^{A3}$；

各 $\mathbf{L}^{A1}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CH\mathbf{R}^{L}-$及$-C(\mathbf{R}^{L})_2-$；

各 $\mathbf{L}^{A3}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-N(\mathbf{R}^{d})-$、$-N(\mathbf{R}^{b})-$、-O-、$-S(O)_{0-2}-$及 C(=O)；

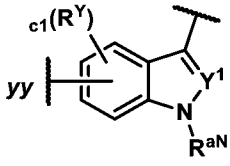
各 $\mathbf{L}^{A4}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

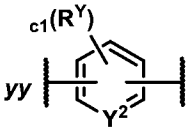
(a) C_{3-15} 伸環烷基或 3-15 員伸雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R}^{a}$ 及 $\mathbf{R}^{b}$；及

(b) C_{6-15} 伸芳基或 5-15 員伸雜芳基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R}^{a}$ 及 $\mathbf{R}^{b}$；

前提條件為 **L** 不含任何 N-O、O-O、N-N、$N-S(O)_0$ 或 $O-S(O)_{0-2}$ 鍵；

其中各 $\mathbf{R}^{L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；$-C_{1-6}$烷氧基；$-C_{1-6}$鹵烷氧基；$-N\mathbf{R}^{d}\mathbf{R}^{e}$；$C(=O)N(\mathbf{R}^{f})_2$；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)；$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R}^{f})_2$；$-\mathbf{R}^{b}$；及視情況經 1-6 個 $\mathbf{R}^{c}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

環 C 係選自由以下組成之群： 

及 

；

c1 為 0、1、2 或 3；

各 $\mathbf{R}^{Y}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R}^{a}$ 及 $\mathbf{R}^{b}$；

$\mathbf{R}^{aN}$ 為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{c}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

$\mathbf{Y}^{1}$ 及 $\mathbf{Y}^{2}$ 獨立地為 N、CH 或 $C\mathbf{R}^{Y}$；

yy 表示與 **L** 之連接點；

X 為 CH、C 或 N；

⫽ 為單鍵或雙鍵；

$\mathbf{L}^{C}$ 係選自由以下組成之群：一鍵、$-CH_2-$、$-CH\mathbf{R}^{a}-$、$-C(\mathbf{R}^{a})_2-$、$-N(\mathbf{R}^{d})-$及 O，前提條件為當 **X** 為 N 時，則 $\mathbf{L}^{C}$ 不為 O；

各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) -C_{1-6}烷氧基；

(f) -C_{1-6}鹵烷氧基；

(g) -N$\mathbf{R^dR^e}$；

(h) C(=O)C_{1-6}烷基；

(i) C(=O)C_{1-6}鹵烷基；

(j) C(=O)OH；

(k) C(=O)OC_{1-6}烷基；

(l) C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；

(m) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

(n) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；

(o) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；

(p) S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及

(q) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各自視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代；

各 $\mathbf{R^b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-($\mathbf{L^b}$)$_b$-$\mathbf{R^{b1}}$ 及-$\mathbf{R^{b1}}$，其中：

各 **b** 獨立地為 1、2 或 3；

各-$\mathbf{L^b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；-N(C_{1-3} 烷基)-；-S(O)$_{0-2}$-；C(=O)；及 C_{1-3} 伸烷基；且

各 $\mathbf{R^{b1}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^g}$ 取代；

各 $\mathbf{R^c}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-N$\mathbf{R^dR^e}$；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；C(=O)OH；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；及S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

各 $\mathbf{R^d}$ 及 $\mathbf{R^e}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

各 $\mathbf{R^f}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H 及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

各 $\mathbf{R^g}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^h}$；C_{1-3}烷基；及 C_{1-3}鹵烷基；且

各 $\mathbf{R^h}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-NH_2；-N(H)(C_{1-3}烷基)；及-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

【0005】　本文亦提供一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑。

【0006】　本文提供一種用於治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如本文所提供之醫藥組合物。

【0007】　本文亦提供一種 BCL-X_L 蛋白質，該蛋白質與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽非共價結合。

【0008】　本文亦提供一種三元複合物，該三元複合物包含 BCL-X_L 蛋白質，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及 CRBN 蛋白質或其一部分。

【0009】　為有助於理解本文所闡述之揭示內容，提供許多額外術語。一般而言，本文所用之命名及所述之有機化學、藥物化學及藥理學中之實驗室程序為此項技術中熟知及常用之彼等。除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語一般具有與一般熟習本揭示案所屬技術者通常所理解之含義相同的含義。本說明書及所附附錄通篇提及之專利、申請案、公開申請案及其他公開案中之每一者以全文引用之方式併入本文中。

【0010】　本發明之一或多個實施例之細節在隨附圖式及以下描述中闡述。本發明之其他特徵及優點將自描述及圖式以及自申請專利範圍顯而易見。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0011】　本申請案主張 2023 年 4 月 7 日提交之美國臨時申請案第 63/457,997

號、2023 年 3 月 24 日提交之美國臨時申請案第 63/454,545 號、2023 年 3 月 3 日提交之美國臨時申請案第 63/449,756 號、2022 年 12 月 2 日提交之美國臨時申請案第 63/429,862 號、2022 年 8 月 17 日提交之美國臨時申請案第 63/398,783 號及 2022 年 5 月 6 日提交之美國臨時申請案第 63/339,253 號的優先權。

【0012】 本揭示案提供誘導 BCL-X_L (本文中亦稱作 Bcl-xL)蛋白質降解之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。此等化合物可用於例如治療癌症。本揭示案亦提供含有本文所提供之化合物的組合物以及使用及製備該等組合物之方法。

【0013】 不受任何特定理論約束，據信在健康細胞中，促凋亡效應子，諸如 BAX 及 BAK，可在細胞溶質與粒線體外膜(MOM)之間移動，在該外膜上電壓依賴性陰離子通道 2 (VDAC2)可充當受體。促存活 BCL-2 家族成員(例如，BCL-2、BCL-X_L 及 MCL-1)可將 BAX 逆向轉位返回至細胞溶質。僅含 BH3 蛋白質(例如，BIM)可嚙合促凋亡效應子(例如，BAX 或 BAK)上之後部位點且釋放效應子上之 C 端跨膜結構域(α9)，從而能夠結合至 MOM。BIM 與 BAX 或 BAK 之典型 BH3 結合槽的結合釋放 BAX 或 BAK 之 N 端及 α1，且「閂鎖」結構域之後續展開自 BH3 結合槽釋放 BIM。若促存活 BCL-2 家族成員接著結合至 BAX 或 BAK，則凋亡信號傳導一般停止。然而，若使 BAX 或 BAK 二聚化，接著寡聚化，則可滲透 MOM，從而導致凋亡。

【0014】 有時認為大量促存活 BCL-2 家族成員「引發」細胞死亡(例如，經由細胞毒性療法，包括 BH3 模擬物)。據信致癌突變及脅迫可引起僅含 BH3 蛋白

質之上調，由此向癌細胞施加選擇性壓力以用於促存活 BCL-2 家族蛋白質之上調。因此，在周圍有更多僅含 BH3 蛋白質下，據信細胞對 BCL-2 家族平衡之進一步操作更敏感。參見例如 Adams 及 Cory, *Cell Death & Differentiation* 25.1 (**2018**): 27-36。

【0015】 誘導靶蛋白降解之化合物有時稱作異雙功能化合物、PROTAC 或降解劑。此類化合物一般包括結合至靶蛋白之部分及結合至泛素 E3 連接酶(有時稱作 E3 連接酶或簡稱 E3)之部分，此兩個部分視情況由連接子隔開。為誘導降解，據信異雙功能化合物誘導靶蛋白、化合物及 E3 連接酶之間形成三元複合物。三元複合物形成後，接著繼之以靶蛋白泛素化及泛素化之靶蛋白由蛋白酶體降解。若干 E3 連接酶已用作異雙功能降解劑之配偶體 E3 連接酶。在本文中，使用羥腦苷脂(cereblon，CRBN) E3 連接酶(本文中亦稱作 CRBN 蛋白質)。

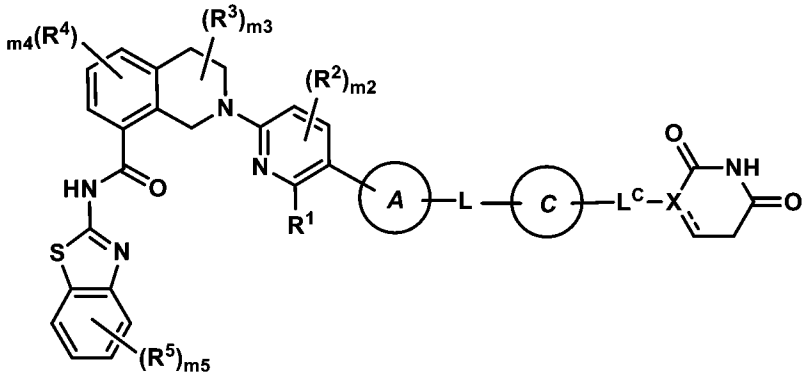
【0016】 用於靶蛋白之降解方法相較於例如靶蛋白之小分子抑制可具有潛在優點。一個潛在優點在於，異雙功能化合物之作用持續時間一般基於靶蛋白之再合成速率。另一個潛在優點在於，據信許多異雙功能化合物自泛素化之靶蛋白-E3 連接酶複合物釋放且可用於形成更多三元複合物；此有時稱作異雙功能化合物之「催化」週轉。靶蛋白之降解在一些情況下亦可比小分子抑制有利，此係因為降解可削弱靶蛋白之支架功能，而小分子則不能。一般亦據信對於三元複合物之形成，並不始終需要對靶蛋白之高親和力。

【0017】 異雙功能化合物進一步描述於例如國際公開案第 WO 2017/184995 號、第 WO 2019/144117 號、第 WO 2020/163823 號、第 WO 2021/078301 號、第 WO 2021/146536 號、第 WO 2021/007307 號、第 WO 2021/222114 號、第 WO 2022/169780 號、第 WO 2023/044046 號；Chamberlain 及 Hamann, *Nature Chemical Biology* 15.10 (2019): 937-944；Li 及 Song, *Journal of Hematology & Oncology* 13 (2020): 1-14；Wu 等人, *Nature Structural & Molecular Biology* 27.7 (2020): 605-

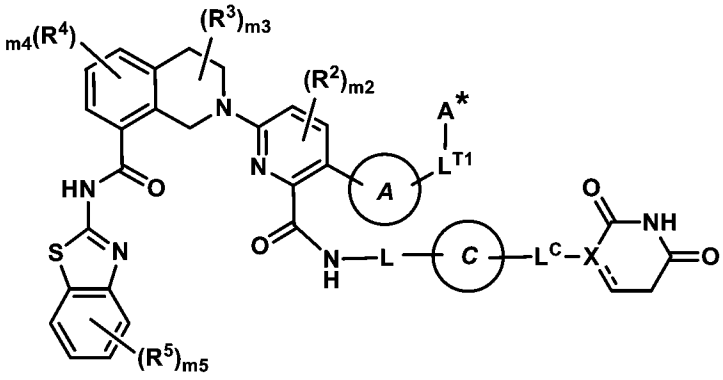
614；Dong 等人, *Journal of Medicinal Chemistry* 64.15 (2021): 10606-10620；Yang 等人, *Targeted Oncology* 16.1 (2021): 1-12；Lv 等人, *Nature Communications* 12.1 (2021): 6896。

化合物實施例

【0018】 本文提供式(I)或式(II)化合物：



式(I)



式(II)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 係選自由以下組成之群：

(a) C_{3-15} 伸環烷基或 3-15 員伸雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；及

(b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

$\mathbf{L^{T1}}$ 為一鍵或視情況經 1-3 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之 C_{1-3} 伸

烷基：側氧基及 **R^c**，其中該 C_{1-3} 伸烷基之一個 CH_2 單元視情況經-O-或-N(**R^d**)-置換；

A*係選自由以下組成之群：

(a) C_{3-15} 環烷基或 3-15 員雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：**R^a** 及 **R^b**；

(b) C_{6-15} 芳基或 5-15 員雜芳基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：**R^a** 及 **R^b**；及

(c) H；

R^1 係選自由以下組成之群：

(a) C(O)OH，

(b) C(O)N**R^d****R^e**，及

(c) C(O)OC_{1-6}烷基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1-3 個 **R^c** 取代；

各 **R^2**、**R^3**、**R^4** 及 **R^5** 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷氧基、OH 及 N**R^d****R^e**；

m2 為 0、1 或 2；

m3 及 **m4** 獨立地為 0、1、2 或 3；

m5 為 0、1、2、3 或 4；

L 為-(**L^A**)$_{n1}$-，其中 **L^A** 及 **n1** 係根據**(AA)**或**(BB)**所定義：

(AA)

n1 為 3 至 15 之整數；且

各 **L^A** 係獨立地選自由以下組成之群：**L^{A1}**、**L^{A3}** 及 **L^{A4}**，前提條件為 1-3 次出現之 **L^A** 為 **L^{A4}**；

(BB)

n1 為 0 至 20 之整數；且

各 $\mathbf{L^A}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{L^{A1}}$ 及 $\mathbf{L^{A3}}$；

各 $\mathbf{L^{A1}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CH\mathbf{R^L}-$及$-C(\mathbf{R^L})_2-$；

各 $\mathbf{L^{A3}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-N(\mathbf{R^d})-$、$-N(\mathbf{R^b})-$、-O-、$-S(O)_{0-2}-$及 C(=O)；

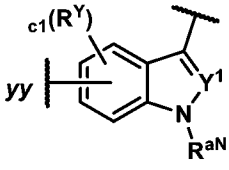
各 $\mathbf{L^{A4}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

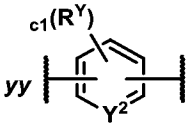
(a) C_{3-15} 伸環烷基或 3-15 員伸雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；及

(b) C_{6-15} 伸芳基或 5-15 員伸雜芳基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

前提條件為 **L** 不含任何 N-O、O-O、N-N、$N-S(O)_0$ 或 $O-S(O)_{0-2}$ 鍵；

其中各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；$-C_{1-6}$烷氧基；$-C_{1-6}$鹵烷氧基；$-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$；$C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)；$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$；$-\mathbf{R^b}$；及視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

環 C 係選自由以下組成之群： 

及 

；

c1 為 0、1、2 或 3；

各 $\mathbf{R^Y}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

$\mathbf{R^{aN}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

$\mathbf{Y^1}$ 及 $\mathbf{Y^2}$ 獨立地為 N、CH 或 $C\mathbf{R^Y}$；

yy 表示與 **L** 之連接點；

X 為 CH、C 或 N；

為單鍵或雙鍵；

$\mathbf{L^C}$ 係選自由以下組成之群：一鍵、$-CH_2-$、$-CH\mathbf{R^a}-$、$-C(\mathbf{R^a})_2-$、$-N(\mathbf{R^d})-$及 O，前提條件為當 **X** 為 N 時，則 $\mathbf{L^C}$ 不為 O；

各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) -C_{1-6}烷氧基；

(f) -C_{1-6}鹵烷氧基；

(g) -$N\mathbf{R^dR^e}$；

(h) $C(=O)C_{1-6}$烷基；

(i) $C(=O)C_{1-6}$鹵烷基；

(j) C(=O)OH；

(k) $C(=O)OC_{1-6}$烷基；

(l) $C(=O)OC_{1-6}$鹵烷基；

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$；

(n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；

(o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)；

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$；及

(q) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各自視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代；

各 $\mathbf{R^b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-(\mathbf{L^b})_b-\mathbf{R^{b1}}$ 及 $-\mathbf{R^{b1}}$，其中：

各 **b** 獨立地為 1、2 或 3；

各 $-\mathbf{L^b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；$-N(C_{1-3}$ 烷基)-；$-S(O)_{0-2}$-；C(=O)；及 C_{1-3} 伸烷基；且

各 $\mathbf{R^{b1}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^g}$ 取代；

各 $\mathbf{R^c}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-N$\mathbf{R^dR^e}$；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；C(=O)OH；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；及S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

各 $\mathbf{R^d}$ 及 $\mathbf{R^e}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

各 $\mathbf{R^f}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H 及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

各 $\mathbf{R^g}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^h}$；C_{1-3}烷基；及 C_{1-3}鹵烷基；且

各 $\mathbf{R^h}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-NH_2；-N(H)(C_{1-3}烷基)；及-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

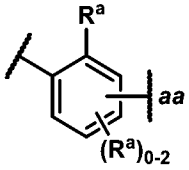
【0019】　在一些實施例中，化合物為式(**I**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0020】　在一些實施例中，化合物為式(**II**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

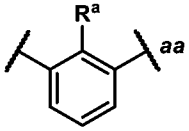
【0021】　在一些實施例中，**環 A** 為伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$。

【0022】　在一些實施例中，**環 A** 為視情況經 1-3 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之伸苯基：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$。在一些實施例中，**環 A** 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之伸苯基。

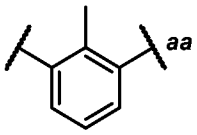
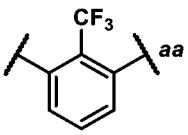
【0023】　在一些實施例中，**環 A** 為伸苯基(例如，1,3-伸苯基或 1,4-伸苯基)。

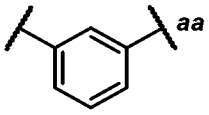
【0024】　在一些實施例中，**環 A** 為 

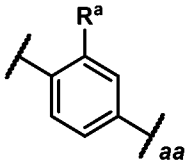
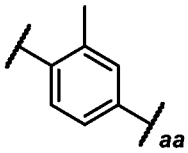
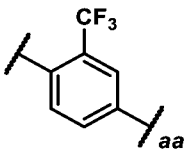
，其中 ***aa*** 表示與 **L** 或 $\mathbf{L^{T1}}$ 之連接點。

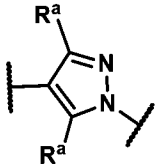
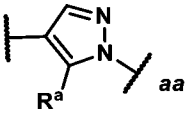
【0025】　在一些實施例中，**環 A** 為 

，其中 ***aa*** 表示與 **L** 或 $\mathbf{L^{T1}}$ 之連

接點。舉例而言，**環 A** 可為  或  ，其中 ***aa*** 表示與 **L** 或 $\mathbf{L^{T1}}$ 之連接點。

【0026】 在一些實施例中，**環 A** 為  ，其中 ***aa*** 表示與 **L** 或 $\mathbf{L^{T1}}$ 之連接點。

【0027】 在一些實施例中，**環 A** 為  ，其中 ***aa*** 表示與 **L** 或 $\mathbf{L^{T1}}$ 之連接點。舉例而言，**環 A** 可為  或  ，其中 ***aa*** 表示與 **L** 或 $\mathbf{L^{T1}}$ 之連接點。

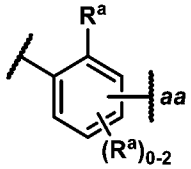
【0028】 在一些實施例中，**環 A** 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 5-6 員伸雜芳基。在一些實施例中，**環 A** 為視情況經 1-2 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 5-6 員伸雜芳基。在一些實施例中，**環 A** 為視情況經 1-2 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 5 員伸雜芳基。在一些實施例中，**環 A** 為視情況經 1-2 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之伸吡唑基。舉例而言，**環 A** 可選自由以下組成之群：  及  ，其中 ***aa*** 表示與 **L** 或 $\mathbf{L^{T1}}$ 之連接點。

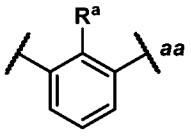
【0029】 在一些實施例中，**環 A** 為視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 C_{3-10} 伸環烷基。在一些實施例中，**環 A** 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 C_{4-6} 伸環烷基。在一些實施例中，**環 A** 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之伸環己基。舉例而言，**環 A** 可為 1,4-伸環己基。

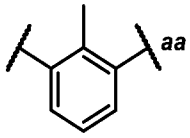
【0030】 在一些實施例中，存在於**環 A** 上之一個 $\mathbf{R^a}$ 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。在一些實施例中，存在於**環 A** 上之一個 $\mathbf{R^a}$ 為甲基或 CF_3。

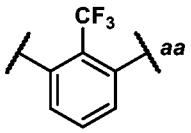
【0031】 在一些實施例中，$\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH。在一些實施例中，$\mathbf{R^1}$ 為 $C(O)OC_{1-}$

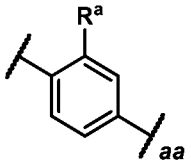
$_6$烷基。在一些實施例中，**R^1** 為 C(O)NHR^e。

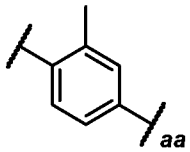
【0032】　在一些實施例中，**R^1** 為 C(O)OH；且**環 A** 為 

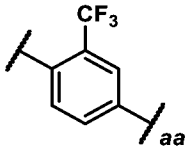
，其中 ***aa*** 表示與 **L** 或 **L^{T1}** 之連接點。在一些實施例中，**環 A** 為 

，其中 ***aa*** 表示與 **L** 或 **L^{T1}** 之連接點。舉例而言，**環 A** 可為 

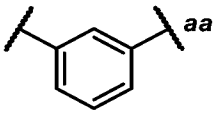
或 

，其中 ***aa*** 表示與 **L** 或 **L^{T1}** 之連接點。在一些實施例中，**環 A** 為 

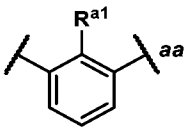
，其中 ***aa*** 表示與 **L** 或 **L^{T1}** 之連接點。舉例而言，**環 A** 可為 

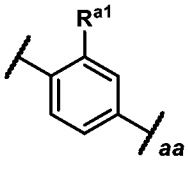
或 

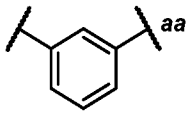
，其中 ***aa*** 表示與 **L** 或 **L^{T1}** 之連接點。

【0033】　在一些實施例中，**R^1** 為 C(O)OH；且**環 A** 為 

，其中 ***aa*** 表示與 **L** 或 **L^{T1}** 之連接點。

【0034】　在一些實施例中，**R^1** 為 C(O)OH 或 C(O)OC$_{1-6}$烷基；且**環 A** 係選自由以下組成之群： 

、 

及 

，其中 **R^{a1}** 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C$_{1-3}$烷基；且 ***aa*** 表示與 **L** 或 **L^{T1}** 之連接點。

【0035】　在一些實施例中，**L^{T1}** 為 C$_{1-3}$伸烷基。舉例而言，**L^{T1}** 可為-CH$_2$-。

【0036】　在一些實施例中，**A*** 為 H。在一些實施例中，**A*** 為 C$_{3-15}$環烷基或 3-15 員雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：**R^a** 及 **R^b**。在一些實施例中，**A*** 為視情況經 1-3 個 **R^a** 取代之 C$_{3-15}$環烷基。舉例

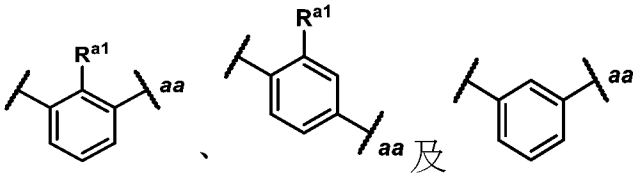
而言，**A***可為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之金剛烷基。

【0037】　在一些實施例中，**m2** 為 0。在一些實施例中，**m3** 為 0。在一些實施例中，**m4** 為 0。在一些實施例中，**m5** 為 0。

【0038】　在一些實施例中，**m2** 為 0；**m3** 為 0；**m4** 為 0；且 **m5** 為 0。

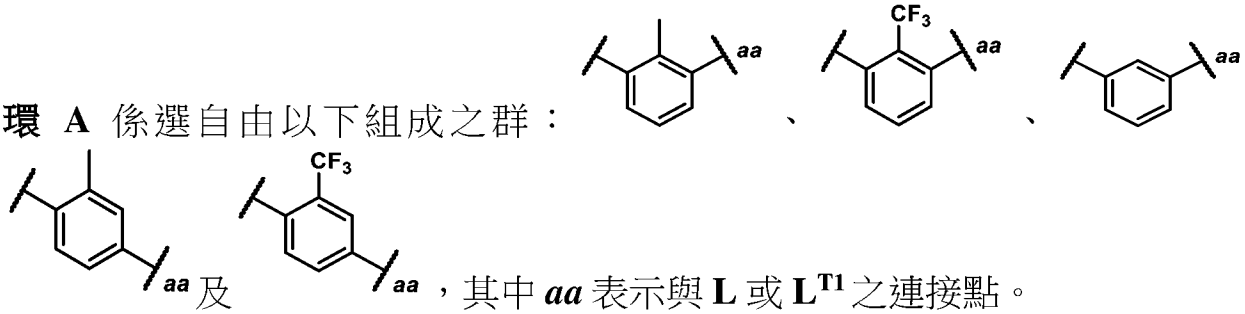
【0039】　在一些實施例中，**m2** 為 0；**m3** 為 0；**m4** 為 0；且 **m5** 為 0；

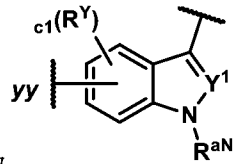
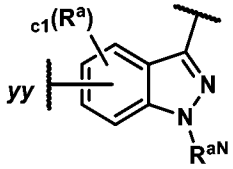
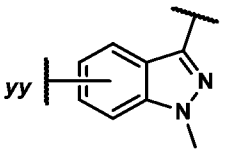
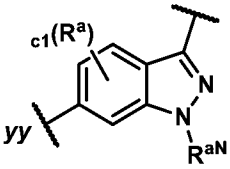
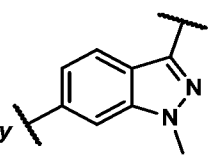
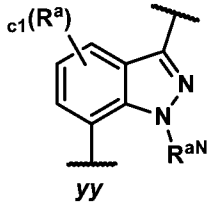
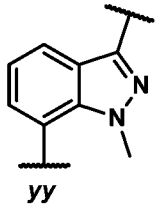
$\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH 或 $C(O)OC_{1\text{-}6}$ 烷基；且

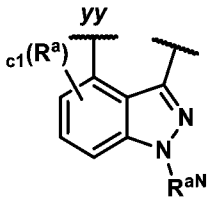
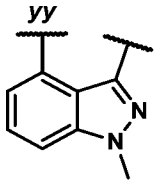
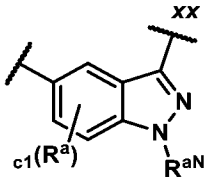
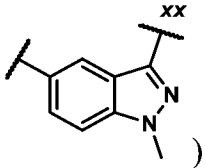
環 A 係選自由以下組成之群：  ，其中 $\mathbf{R^{a1}}$ 為視情況經 1-3 個 F 取代之 $C_{1\text{-}3}$ 烷基；且 ***aa*** 表示與 **L** 或 $\mathbf{L^{T1}}$ 之連接點。

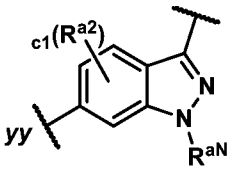
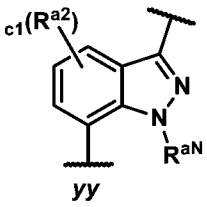
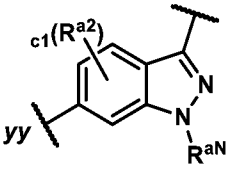
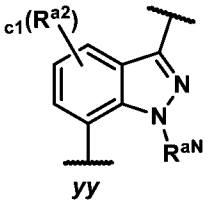
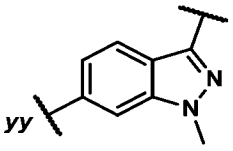
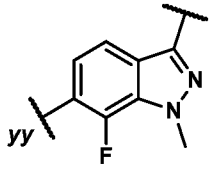
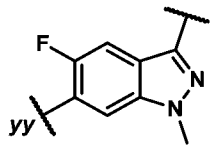
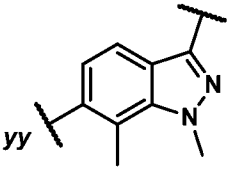
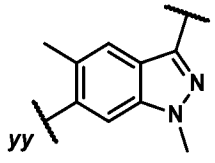
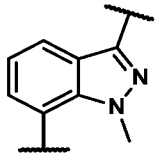
【0040】　在一些實施例中，**m2** 為 0；**m3** 為 0；**m4** 為 0；且 **m5** 為 0；

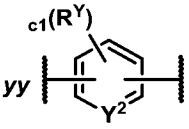
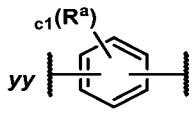
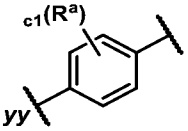
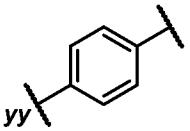
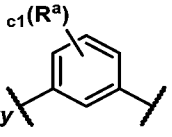
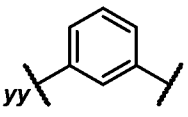
$\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH 或 $C(O)OC_{1\text{-}6}$ 烷基；且

環 A 係選自由以下組成之群：  ，其中 ***aa*** 表示與 **L** 或 $\mathbf{L^{T1}}$ 之連接點。

【0041】　在一些實施例中，**環 C** 為  。在一些實施例中，**環 C** 為  (例如， )。舉例而言，**環 C** 可為  (例如， )。舉例而言，**環 C** 可為  (例如， )。舉

例而言，**環 C** 可為  (例如， )或  (例如， )。

【0042】 在一些實施例中，**環 C** 為  或  ，其中 **c1** 為 0 或 1；且 $\mathbf{R^{a2}}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-3}烷基。在一些實施例中，**環 C** 為  或  ，其中 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3}烷基(例如，甲基)；**c1** 為 0 或 1；且 $\mathbf{R^{a2}}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-3}烷基。在一些實施例中，**環 C** 係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  及  。

【0043】 在一些實施例中，**環 C** 為  。在一些實施例中，**環 C** 為  。舉例而言，**環 C** 可為  (例如， )。舉例而言，**環 C** 可為  (例如， )。

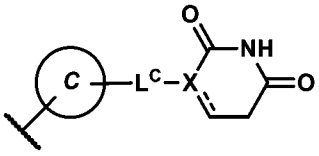
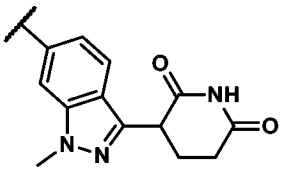
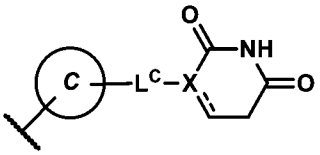
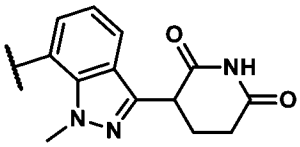
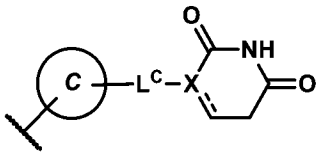
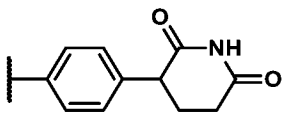
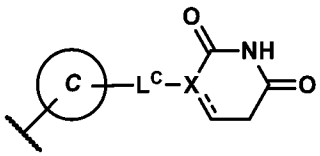
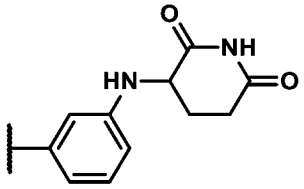
【0044】　在一些實施例中，**c1** 為 0。

【0045】　在一些實施例中，**c1** 為 1。在一些實施例中，**c1** 為 1；且 $\mathbf{R^Y}$ 為 $\mathbf{R^a}$。在一些實施例中，$\mathbf{R^Y}$ 為-F、C_{1-3}烷基或經 1-3 個-F 取代之 C_{1-3}烷基。

【0046】　在一些實施例中，$\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3}烷基。舉例而言，$\mathbf{R^{aN}}$ 可為甲基。

【0047】　在一些實施例中，$\mathbf{L^C}$ 為一鍵或-N($\mathbf{R^d}$)-。在一些實施例中，$\mathbf{L^C}$ 為一鍵或-N(H)-。舉例而言，$\mathbf{L^C}$ 可為一鍵。舉例而言，$\mathbf{L^C}$ 可為-NH-。

【0048】　在一些實施例中，**X** 為 CH。

【0049】　在一些實施例中，  部分為  。在一些實施例中，  部分為  。在一些實施例中，  部分為  。在一些實施例中，  部分為  。

【0050】　在一些實施例中，**L** 為-$(\mathbf{L^A})_{n1}$-；且 $\mathbf{L^A}$ 及 **n1** 係根據**(AA)**所定義。在一些實施例中，**n1** 為 3 至 5 之整數。在一些實施例中，**n1** 為 5 至 9 之整數。在一些實施例中，**n1** 為 6、7 或 8。在一些實施例中，**n1** 為 9 至 12 之整數。

【0051】　在一些實施例中，$\mathbf{L^A}$ 及 **n1** 係根據**(AA)**所定義；且 1-2 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$。在一些實施例中，一次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$。在一些實施例中，兩次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$。在一些實施例中，各 $\mathbf{L^{A4}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

a)　C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b)　伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代。

【0052】 在一些實施例中，$\mathbf{L^A}$ 及 **n1** 係根據**(AA)**所定義；且 1-4 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A3}}$。在一些實施例中，1-3 (例如，1-2 或 2-3)次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A3}}$。在一些實施例中，0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 為 C(=O)；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；及-N(C_{1-3}烷基)-。

【0053】 在一些實施例中，$\mathbf{L^A}$ 及 **n1** 係根據**(AA)**所定義；且 2-7 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A1}}$。在一些實施例中，2-5 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A1}}$。在一些實施例中，0-2 (例如，0-1)次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。在一些實施例中，每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。在一些實施例中，一次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。在一些實施例中，各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F 及視情況經 1-3 個 F 取代之-C_{1-3}烷基(例如，CH_3 或 CF_3)。

【0054】 在一些實施例中，**L** 為-($\mathbf{L^A}$)$_{\mathbf{n1}}$-，且 $\mathbf{L^A}$ 及 **n1** 係根據**(AA)**所定義，其中 **n1** 為 5 至 9 之整數；1-2 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$；2-7 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A1}}$；且 1-3 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A3}}$。在一些實施例中，各 $\mathbf{L^{A4}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代。在一些實施例中，0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。在一些實施例中，0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 為 C(=O)；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；及-N(C_{1-3}烷基)-。

【0055】 在一些實施例中，**L** 係選自由以下組成之群：

(i) -($\mathbf{L^{A3}}$)$_{0-2}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L^{A4}}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{1-2}$-***bb***；

(ii) -($\mathbf{L^{A3}}$)$_{0-2}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L^{A4}}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb***；

(iii) -($\mathbf{L^{A3}}$)$_{0-2}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L^{A4}}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L^{A3}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb***；及

(iv) -($\mathbf{L^{A3}}$)$_{0-1}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{2-3}$-$\mathbf{L^{A3}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{1-2}$-***bb***；

前提條件為 **L** 含有 2-7 個 $\mathbf{L^{A1}}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例

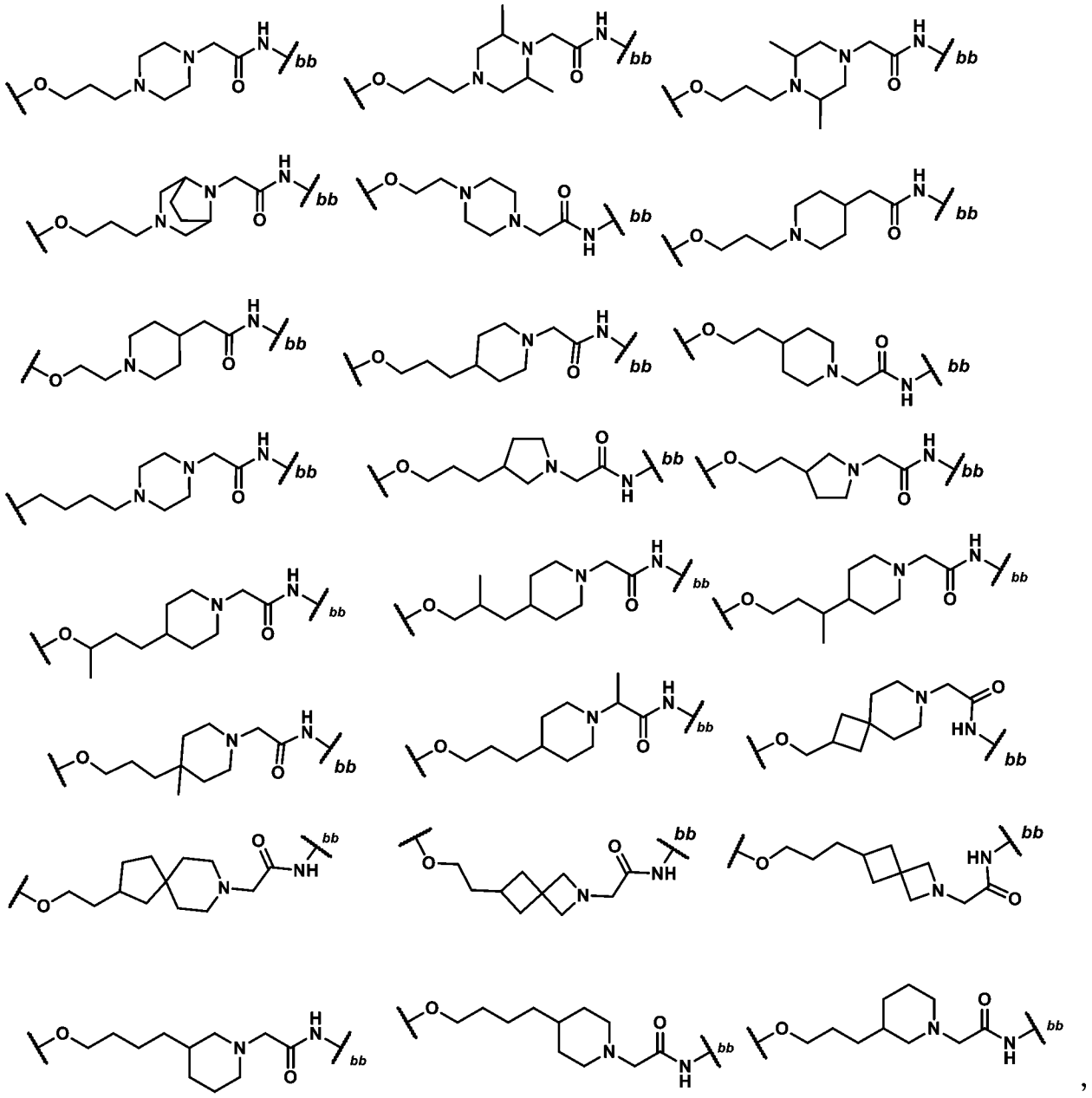
中，各 $\mathbf{L^{A4}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代。在一些實施例中，0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。在一些實施例中，0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 為 C(=O)；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；及-N(C_{1-3} 烷基)-。

【0056】 在一些實施例中，**L** 為-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{0-2}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{2-9}$-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{0-1}$-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb***，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 4-10 員伸雜環基(例如，5-6 員伸雜環基(例如，6 員伸雜環基(例如，伸哌嗪基)))。在一些實施例中，0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。在一些實施例中，0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 為 C(=O)；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；及-N(C_{1-3} 烷基)-。

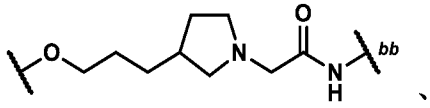
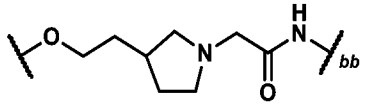
【0057】 在一些實施例中，**L** 為：-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{0-2}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L^{A4}}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{1-2}$-***bb***；前提條件為 **L** 含有 1-7 (例如，2-7)個 $\mathbf{L^{A1}}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例中，**L** 為：-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{0-1}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L^{A4}}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-($\mathbf{L^{A3}}$)$_2$-***bb***；前提條件為 **L** 含有 1-5 (例如，2-5)個 $\mathbf{L^{A1}}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代。在一些實施例中，0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。在一些實施例中，0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 為 C(=O)；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；及-N(C_{1-3} 烷基)-。

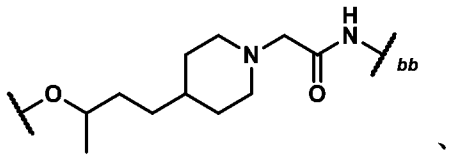
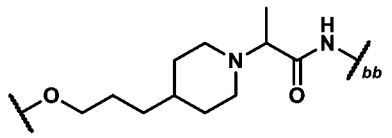
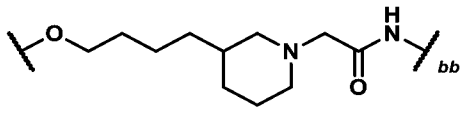
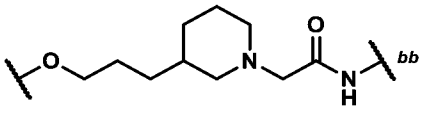
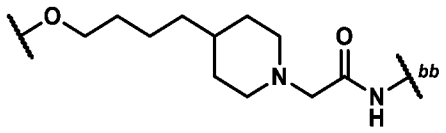
【0058】 在一些實施例中，**L** 為：-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{0-1}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L^{A4}}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-C(=O)-N($\mathbf{R^d}$)-***bb***；前提條件為 **L** 含有 1-5 (例如，2-5)個 $\mathbf{L^{A1}}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在

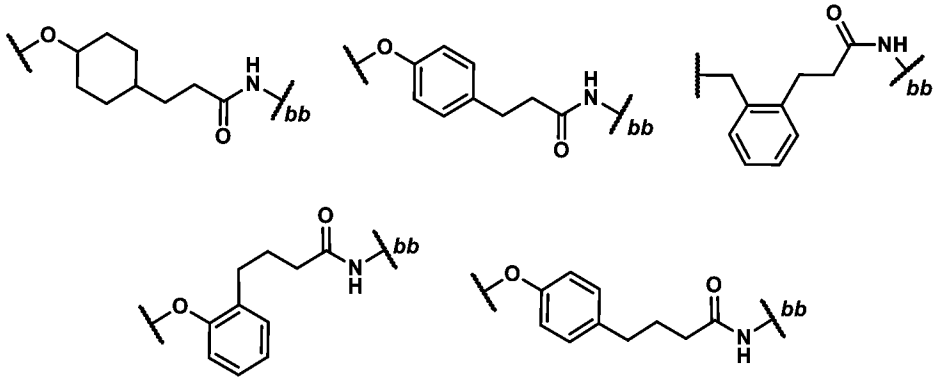
一些實施例中，$\mathbf{L}^{A4}$係選自由以下組成之群：C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$取代；及伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$取代。舉例而言，$\mathbf{L}^{A4}$可為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$取代之 4-10 員(例如，含氮)伸雜環基。在一些實施例中，0-1 次出現之 $\mathbf{L}^{A1}$為-CH$\mathbf{R}^L$-或-C($\mathbf{R}^L$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A1}$為-CH_2-。舉例而言，**L** 可選自由以下組成之群：



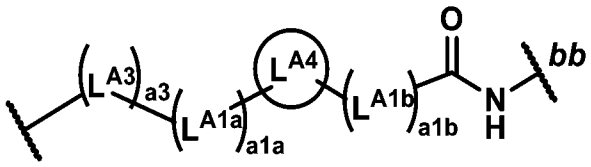
其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。舉例而言，**L** 可選自由以下組成之群：


、

、


、

、

及

、

，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。舉例而言，**L** 可選自由以下組成之群：


，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【0059】　在一些實施例中，**L** 為式(**L-1**)之二價基團：



式(**L-1**)

其中：

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 1 至 5 (例如，2 至 5)；

$\mathbf{L}^{\mathbf{A1a}}$ 及 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；

$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；且

bb 表示與**環 C** 之連接點。

【0060】 在**(L-1)**之一些實施例中，**a3** 為 1。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A3}}$為-O-。在**(L-1)**之一些實施例中，**a3** 為 1；且 $\mathbf{L^{A3}}$為-O-。在**(L-1)**之一些實施例中，**a3** 為 0。

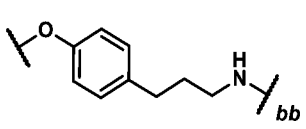
【0061】 在**(L-1)**之一些實施例中，**a1a + a1b** 為 3 或 4。舉例而言，**a1a + a1b** 可為 3。舉例而言，**a1a + a1b** 可為 4。

【0062】 在**(L-1)**之一些實施例中，**a1a + a1b** 為 2 或 5。舉例而言，**a1a + a1b** 可為 5。舉例而言，**a1a + a1b** 可為 2。

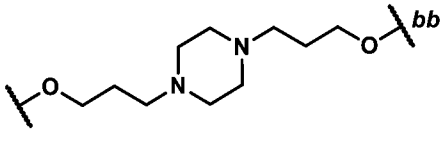
【0063】 在**(L-1)**之一些實施例中，**a1a + a1b** 為 1。

【0064】 在**(L-1)**之一些實施例中，每次出現之 $\mathbf{L^{A1a}}$及 $\mathbf{L^{A1b}}$為-CH_2-。在**(L-1)**之一些實施例中，一次出現之 $\mathbf{L^{A1a}}$為-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1a}}$為-CH_2-；且每次出現之 $\mathbf{L^{A1b}}$為-CH_2-。在**(L-1)**之一些實施例中，一次出現之 $\mathbf{L^{A1b}}$為-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1b}}$為-CH_2-；且每次出現之 $\mathbf{L^{A1a}}$為-CH_2-。

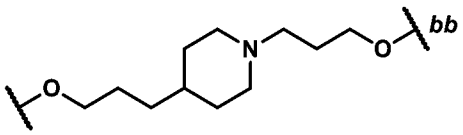
【0065】 在一些實施例中，**L** 為：-$(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}$-$(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}$-$\mathbf{L^{A4}}$-$(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}$-$\mathbf{L^{A3}}$-***bb***；前提條件為 **L** 含有 2-7 個 $\mathbf{L^{A1}}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例中，**L** 為：-$(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}$-$(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}$-$\mathbf{L^{A4}}$-$(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}$-O-***bb***、-$(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}$-$(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}$-$\mathbf{L^{A4}}$-$(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}$-N(H)-***bb*** 或-$(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}$-$(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}$-$\mathbf{L^{A4}}$-$(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}$-N(C_{1-3}烷基)-***bb***；前提條件為 **L** 含有 2-7 個 $\mathbf{L^{A1}}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A4}}$係選自由以下組成之群：C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；及伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代。在一些實施例中，0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$為-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$為-CH_2-。舉例而言，**L** 可為



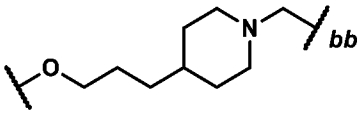
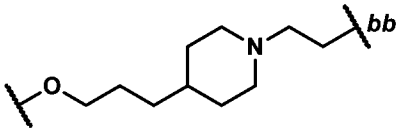
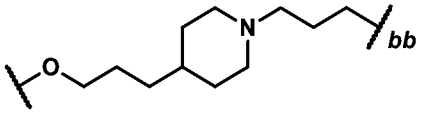
、



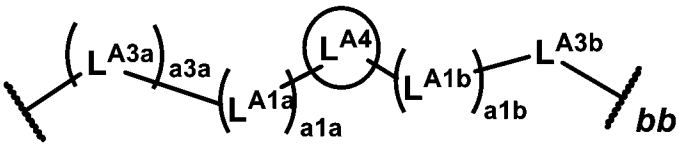
或



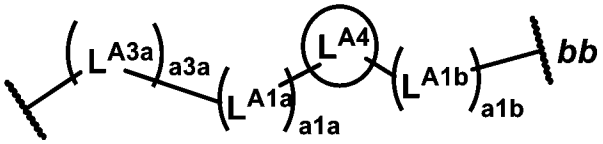
，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【0066】　在一些實施例中，**L** 為：-$(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-***bb***；前提條件為 **L** 含有 2-7 個 $\mathbf{L}^{A1}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例中，$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：**(a)** C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代；及**(b)**伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代。在一些實施例中，0-1 次出現之 $\mathbf{L}^{A1}$ 為-CHR^{L}-或-$C(R^{L})_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A1}$ 為-CH_2-。舉例而言，**L** 可為  、  或  ，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【0067】　在一些實施例中，**L** 為式**(L-2)**或式**(L-2a)**之二價基團：



式**(L-2)**



式**(L-2a)**

其中：

a3a 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{A3a}$ 及 $\mathbf{L}^{A3b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3} 烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 7；

$\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^{L}-及-$C(R^{L})_2$-；

$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：

a)　C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代；且

bb 表示與**環 C** 之連接點。

【0068】 在**(L-2)**或**(L-2a)**之一些實施例中，**a3a** 為 1。在一些實施例中，$\mathbf{L}^{A3a}$ 為-O-。在**(L-2)**或**(L-2a)**之一些實施例中，**a3a** 為 1 且 $\mathbf{L}^{A3a}$ 為-O-。

【0069】 在**(L-2)**之一些實施例中，$\mathbf{L}^{A3b}$ 為-N(H)-或-N(C_{1-3}烷基)-。在**(L-2)**之一些實施例中，$\mathbf{L}^{A3b}$ 為-O-。

【0070】 在**(L-2)**或**(L-2a)**之一些實施例中，**a1a + a1b** 為 2、3 或 4。舉例而言，**a1a + a1b** 可為 3。舉例而言，**a1a + a1b** 可為 4。在一些實施例中，**a1a** 為 3。

【0071】 在**(L-2)**或**(L-2a)**之一些實施例中，**a1a + a1b** 為 5 或 6。

【0072】 在**(L-2)**或**(L-2a)**之一些實施例中，每次出現之 $\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為-CH_2-。在**(L-2)**或**(L-2a)**之一些實施例中，一次出現之 $\mathbf{L}^{A1a}$ 為-CHR^{L}-或-$C(R^{L})_2$-；其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A1a}$ 為-CH_2-；且每次出現之 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為-CH_2-。在**(L-2)**或**(L-2a)**之一些實施例中，一次出現之 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為-CHR^{L}-或-$C(R^{L})_2$-；其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為-CH_2-；且每次出現之 $\mathbf{L}^{A1a}$ 為-CH_2-。

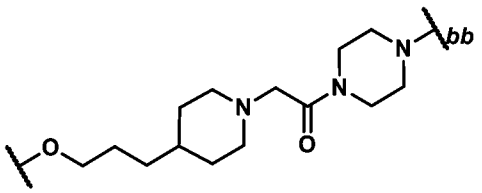
【0073】 在一些實施例中，**L** 為：-$(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-***bb***；-$(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A3}$-$\mathbf{L}^{A4}$-***bb***；或-$(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$- $\mathbf{L}^{A3}$-***bb***，前提條件為 **L** 含有 2-7 個 $\mathbf{L}^{A1}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例中，**L** 為：-$(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-(4-10 (例如，6)員伸雜環基)-***bb***；-$(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A3}$-(4-10 (例如，6)員伸雜環基)-***bb***；或-$(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}$- $(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A3}$-(4-10 (例如，6)員伸雜環基)-$\mathbf{L}^{A3}$-***bb***，前提條件為 **L** 含有 2-7 個 $\mathbf{L}^{A1}$；其中該 4-10 (例如，6)員伸雜環基視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

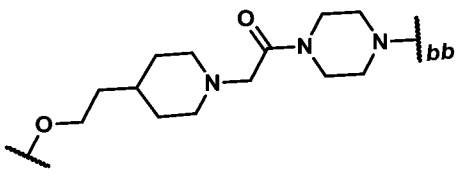
【0074】 在一些實施例中，**L** 為：-$(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-(伸哌嗪基)-***bb***；-$(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-(伸哌啶基)-***bb***；-$(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-(伸吡咯

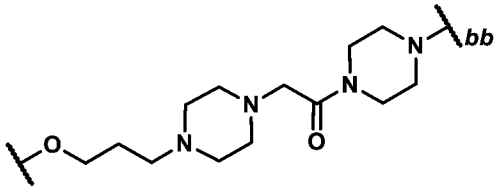
啶基)-*bb*；-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-C(=O)-(伸哌嗪基)-*bb*；-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-C(=O)-(伸哌啶基)-*bb*；或-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-(伸哌啶基)-O-*bb*，前提條件為 **L** 含有2-5個 L^{A1}；其中該伸哌嗪基、該伸哌啶基及該伸吡咯啶基各自視情況經1-3個 R^a 取代，且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例中，0-1次出現之 L^{A1} 為-CHR^L-或-C$(R^L)_2$-；且其餘每次出現之 L^{A1} 為-CH_2-。

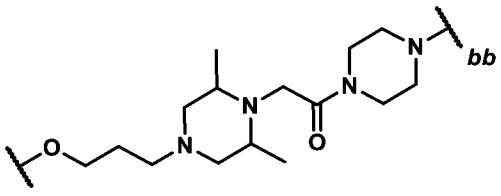
【0075】 在一些實施例中，**L** 為：-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-(4-10 員伸雜環基)-*bb*；或-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A3}-(4-10 員伸雜環基)-*bb*；前提條件為 **L** 含有 2-7 個 L^{A1}，進一步前提條件為該 4-10 員伸雜環基含有兩個環氮原子且不含額外環雜原子，其中該 4-10 員伸雜環基視情況經 1-3 個 R^a 取代；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例中，**L** 為：-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-(伸哌嗪基)-*bb*；或-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-C(=O)-(伸哌嗪基)-*bb*；前提條件為 **L** 含有 2-5 個 L^{A1}；其中該伸哌嗪基視情況經 1-3 個 R^a 取代；且 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例中，**L** 為：-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-(伸哌嗪基)-*bb*；或-$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-C(=O)-(伸哌嗪基)-*bb*；前提條件為 **L** 含有 2-5 個 L^{A1}；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例中，0-1 次出現之 L^{A1} 為-CHR^L-或-C$(R^L)_2$-；且其餘每次出現之 L^{A1} 為-CH_2-。

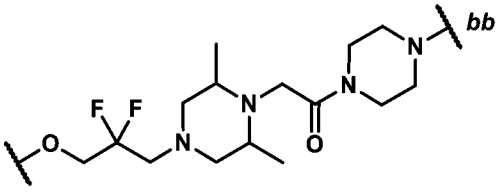
【0076】 舉例而言，**L** 可選自由以下組成之群：

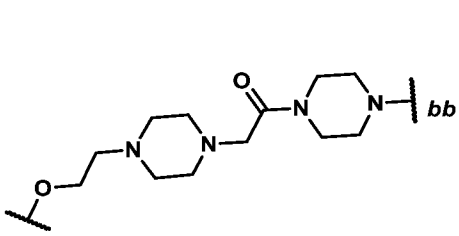

、


、

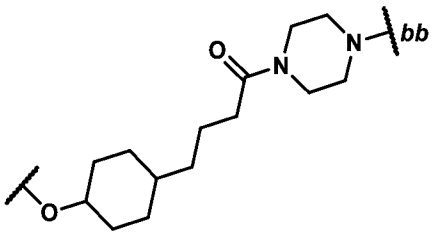

、


、


、

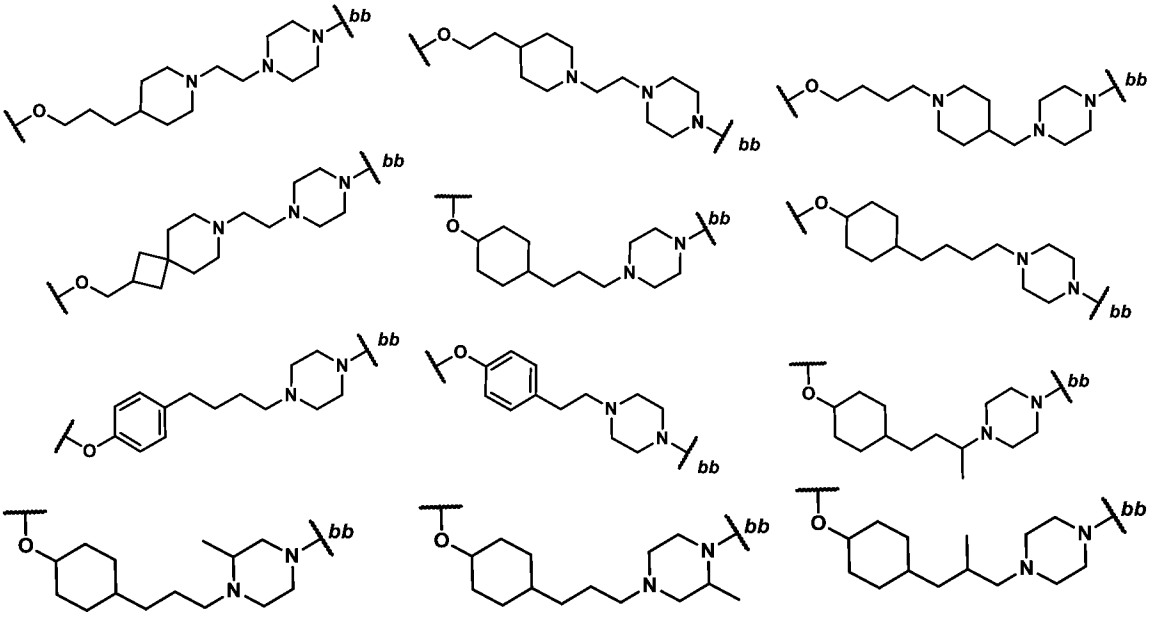


或



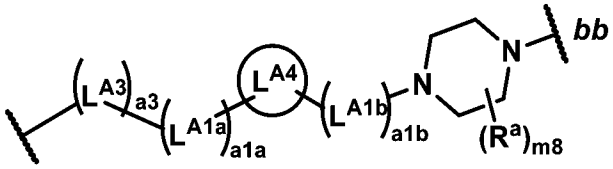
，其中 ***bb*** 表示與**環 C**之連接點。

【0077】　舉例而言，**L** 可選自由以下組成之群：

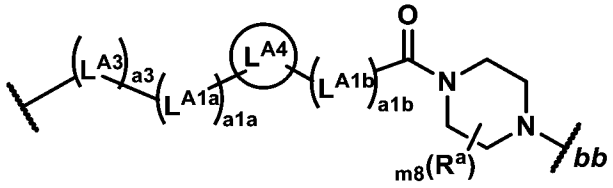


其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【0078】　在一些實施例中，**L** 為式**(L-3)**或式**(L-4)**之二價基團：



式**(L-3)**



式**(L-4)**

其中：

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 1 至 5 (例如，2 至 5)；

$\mathbf{L^{A1a}}$及$\mathbf{L^{A1b}}$係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；

$\mathbf{L^{A4}}$係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；

m8 為 0、1 或 2；且

bb 表示與**環 C** 之連接點。

【0079】 在**(L-3)**或**(L-4)**之一些實施例中，**m8** 為 0。在**(L-3)**或**(L-4)**之一些實施例中，**m8** 為 1。在**(L-3)**或**(L-4)**之一些實施例中，**m8** 為 2。

【0080】 在**(L-3)**或**(L-4)**之一些實施例中，**a3** 為 1。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A3}}$為 O。在**(L-3)**或**(L-4)**之一些實施例中，**a3** 為 1；且 $\mathbf{L^{A3}}$為-O-。

【0081】 在**(L-3)**或**(L-4)**之一些實施例中，**a1a + a1b** 為 3 或 4。舉例而言，**a1a + a1b** 可為 3。舉例而言，**a1a + a1b** 可為 4。

【0082】 在**(L-3)**或**(L-4)**之一些實施例中，**a1a + a1b** 為 5。

【0083】 在**(L-3)**或**(L-4)**之一些實施例中，**a1a + a1b** 為 2。

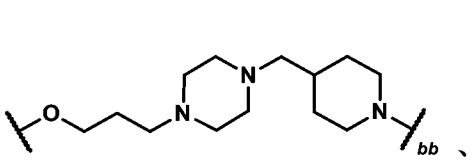
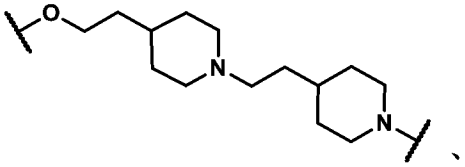
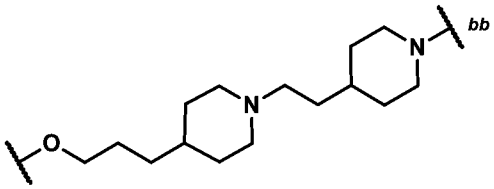
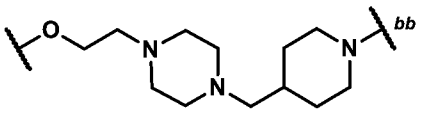
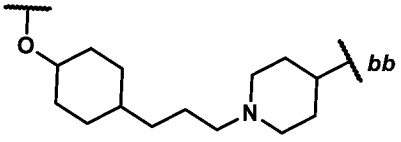
【0084】 在**(L-3)**或**(L-4)**之一些實施例中，**a1a + a1b** 為 2 至 5。

【0085】 在**(L-3)**或**(L-4)**之一些實施例中，每次出現之$\mathbf{L^{A1a}}$及$\mathbf{L^{A1b}}$為-CH_2-。在**(L-3)**或**(L-4)**之一些實施例中，一次出現之$\mathbf{L^{A1a}}$為-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；其餘每次出現之$\mathbf{L^{A1a}}$為-CH_2-；且每次出現之$\mathbf{L^{A1b}}$為-CH_2-。在**(L-3)**或**(L-4)**之一些實施例中，一次出現之$\mathbf{L^{A1b}}$為-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；其餘每次出現之$\mathbf{L^{A1b}}$為-CH_2-；且每次出現之$\mathbf{L^{A1a}}$為-CH_2-。

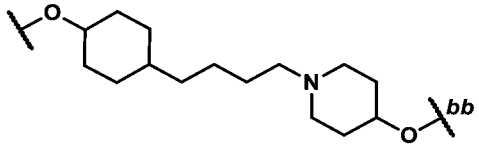
【0086】 在一些實施例中，**L** 為：-$(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}$-$(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}$-$\mathbf{L^{A4}}$-$(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}$-(4-10 (例如，6)

員伸雜環基)-*bb*；-($\mathbf{L}^{A3}$)$_{0-1}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A3}$-(4-10 (例如，6)員伸雜環基)-*bb*；或-($\mathbf{L}^{A3}$)$_{0-1}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-(4-10 (例如，6)員伸雜環基)-$\mathbf{L}^{A3}$-*bb*；前提條件為 **L** 含有 2-7 個 $\mathbf{L}^{A1}$，進一步前提條件為該 4-10 (例如，6)員伸雜環基含有一個環氮原子且不含額外環雜原子，其中該 4-10 員伸雜環基視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例中，**L** 為：-($\mathbf{L}^{A3}$)$_{0-1}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-(伸哌啶基)-*bb*；-($\mathbf{L}^{A3}$)$_{0-1}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$- C(=O)-(伸哌啶基)-*bb*；或-($\mathbf{L}^{A3}$)$_{0-1}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-(伸哌啶基)-O-*bb*；前提條件為 **L** 含有 2-5 個 $\mathbf{L}^{A1}$；其中該伸哌啶基視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代；且 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例中，**L** 為：-($\mathbf{L}^{A3}$)$_{0-1}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-(伸哌啶基)-*bb*；前提條件為 **L** 含有 2-5 個 $\mathbf{L}^{A1}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例中，0-1 次出現之 $\mathbf{L}^{A1}$ 為-CH$\mathbf{R}^{L}$-或-C($\mathbf{R}^{L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A1}$ 為-CH$_2$-。

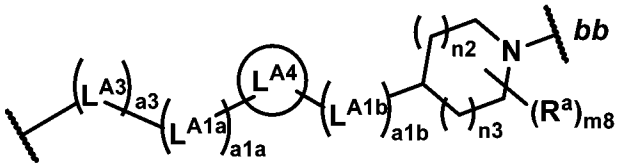
【0087】　舉例而言，**L** 可選自由以下組成之群：


、

、

、

及

，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

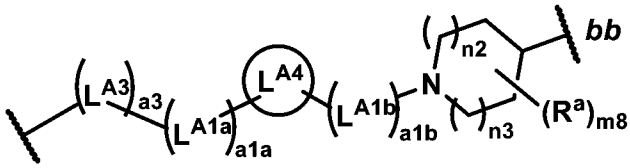
【0088】　在一些實施例中，**L** 為：-($\mathbf{L}^{A3}$)$_{0-1}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-$\mathbf{L}^{A3}$-*bb*；前提條件為 **L** 含有 2-7 個 $\mathbf{L}^{A1}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例中，**L** 為：-($\mathbf{L}^{A3}$)$_{0-1}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-(4-10 (例如，6)員伸雜環基)-O-*bb*，前提條件為 **L** 含有 2-7 個 $\mathbf{L}^{A1}$；其中該 4-10 (例如，6)員伸雜環基視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例中，0-1 次出現之 $\mathbf{L}^{A1}$ 為-CH$\mathbf{R}^{L}$-

或 -C($\mathbf{R}^{L}$)$_2$- ；且其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A1}$ 為 -CH_2- 。舉例而言，**L** 可為  ，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【0089】 在一些實施例中，**L** 為式(**L-3a**)或式(**L-3b**)之二價基團：



式(**L-3a**)



式(**L-3b**)

其中：

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{A3}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a** + **a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R}^{L}$-及-C($\mathbf{R}^{L}$)$_2$-；

$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代；及

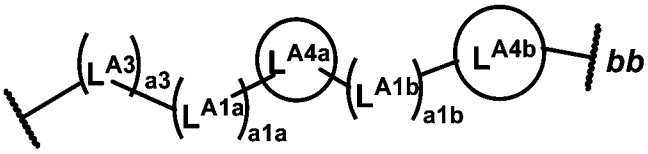
b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代；

n2 及 **n3** 獨立地為 0、1 或 2；

m8 為 0、1 或 2；且

bb 表示與**環 C** 之連接點。

【0090】 在一些實施例中，**L** 為式(**L-3c**)之二價基團：



式(**L-3c**)

其中：

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a** + **a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L}^{\mathbf{A1a}}$ 及 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CHR^L-$及$-C(R^L)_2-$；

$\mathbf{L}^{\mathbf{A4a}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$ 取代；

n2 及 **n3** 獨立地為 0、1 或 2；

m8 為 0、1 或 2；

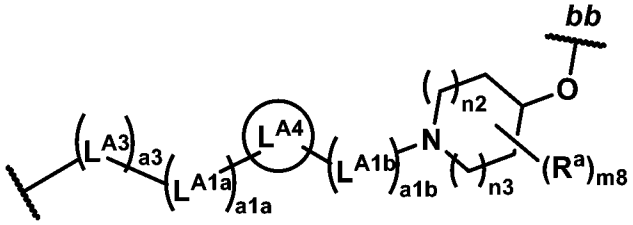
$\mathbf{L}^{\mathbf{A4b}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$ 取代之 7-10 員雙環含氮伸雜環基；且

bb 表示與**環 C** 之連接點。

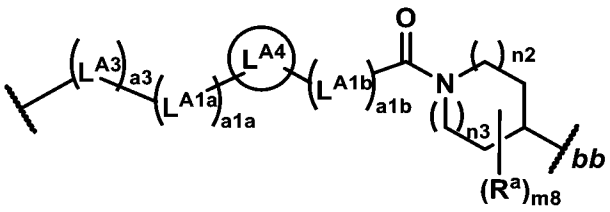
【0091】 在式(**L-3c**)之一些實施例中，$\mathbf{L}^{\mathbf{A4b}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$ 取代之 7-10 員螺環含氮伸雜環基。舉例而言，$\mathbf{L}^{\mathbf{A4b}}$ 可為 

。在式(**L-3c**)之一些實施例中，$\mathbf{L}^{\mathbf{A4a}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$ 取代之 4-10 員伸雜環基。

【0092】 在一些實施例中，**L** 為式(**L-3d**)或式(**L-4a**)之二價基團：



式(**L-3d**)



式(**L-4a**)

其中：

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L}^{\mathbf{A1a}}$ 及 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；

$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$ 取代；

n2 及 **n3** 獨立地為 0、1 或 2；

m8 為 0、1 或 2；且

bb 表示與**環 C** 之連接點。

【0093】 在(**L-3a**)、(**L-3b**)、(**L-3c**)、(**L-3d**)或(**L-4a**)之一些實施例中，**a3** 為 1。在一些實施例中，$\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}$ 為 O。在(**L-3a**)之一些實施例中，**a3** 為 1；且 $\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}$ 為-O-。

【0094】 在(**L-3a**)、(**L-3b**)、(**L-3c**)、(**L-3d**)或(**L-4a**)之一些實施例中，**a1a + a1b** 為 3 或 4。舉例而言，**a1a + a1b** 可為 3。舉例而言，**a1a + a1b** 可為 4。

【0095】 在(**L-3a**)、(**L-3b**)、(**L-3c**)、(**L-3d**)或(**L-4a**)之一些實施例中，**a1a + a1b** 為 5。

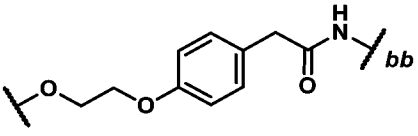
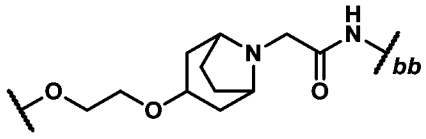
【0096】 在(**L-3a**)、(**L-3b**)、(**L-3c**)、(**L-3d**)或(**L-4a**)之一些實施例中，**a1a + a1b** 為 2。

【0097】 在(**L-3a**)、(**L-3b**)、(**L-3c**)、(**L-3d**)或(**L-4a**)之一些實施例中，每次出

現之 $\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CH_2-。在**(L-3a)**、**(L-3b)**、**(L-3c)**、**(L-3d)**或**(L-4a)**之一些實施例中，一次出現之 $\mathbf{L^{A1a}}$ 為-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1a}}$ 為-CH_2-；且每次出現之 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CH_2-。在**(L-3a)**、**(L-3b)**、**(L-3c)**、**(L-3d)**或**(L-4a)**之一些實施例中，一次出現之 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CH_2-；且每次出現之 $\mathbf{L^{A1a}}$ 為-CH_2-。

【0098】　在**(L-3a)**、**(L-3b)**或**(L-4a)**之一些實施例中，**m8** 為 0。在**(L-3a)**、**(L-3b)**、**(L-3c)**或**(L-4a)**之一些實施例中，**m8** 為 1。在**(L-3a)**、**(L-3b)**、**(L-3c)**或**(L-4a)**之一些實施例中，**m8** 為 2。

【0099】　在**(L-3a)**、**(L-3b)**、**(L-3d)**或**(L-4a)**之一些實施例中，**n2** 為 1；且 **n3** 為 1。在**(L-3a)**、**(L-3b)**、**(L-3d)**或**(L-4a)**之一些實施例中，**n2** 為 0；且 **n3** 為 1。

【0100】　在一些實施例中，**L** 為：-$(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}$-$(\mathbf{L^{A1}})_{2-3}$-$\mathbf{L^{A3}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-$(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}$-$(\mathbf{L^{A3}})_{1-2}$-***bb***；前提條件為 **L** 含有 2-7 個 $\mathbf{L^{A1}}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例中，**L** 為：-$(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}$-CH_2CH_2-O-$\mathbf{L^{A4}}$-$(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}$-$(\mathbf{L^{A3}})_{1-2}$-***bb***；其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代。在一些實施例中，0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。舉例而言，**L** 可為  或  ，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【0101】　在一些實施例中，**L** 為式**(L-5)**之二價基團：



式**(L-5)**

其中：

a1 為 0 至 3 之整數；

$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：

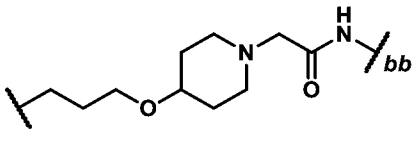
a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代；

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代；且

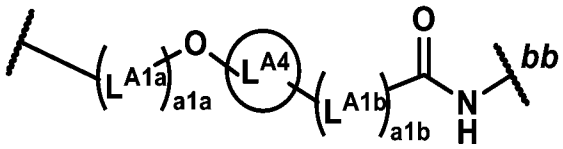
bb 表示與**環 C** 之連接點。

【0102】 在**(L-5)**之一些實施例中，**a1** 為 1。

【0103】 在**(L-5)**之一些實施例中，0-1 次出現之 $\mathbf{L}^{A1}$ 為-CHR^{L}-或-$C(R^{L})_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A1}$ 為-CH_2-。

【0104】 在一些實施例中，**L** 為：-$(\mathbf{L}^{A1})_{1-5}$-$\mathbf{L}^{A3}$-$\mathbf{L}^{A4}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$(\mathbf{L}^{A3})_{1-2}$-***bb***；前提條件為 **L** 含有 2-7 個 $\mathbf{L}^{A1}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例中，**L** 為：-$(\mathbf{L}^{A1})_{2-3}$-O-$\mathbf{L}^{A4}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-C(=O)N($\mathbf{R}^{d}$)-***bb***；前提條件為 **L** 含有 2-7 個 $\mathbf{L}^{A1}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例中，$\mathbf{L}^{A4}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代之 4-10 員含氮伸雜環基。在一些實施例中，0-1 次出現之 $\mathbf{L}^{A1}$ 為-CHR^{L}-或-$C(R^{L})_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A1}$ 為-CH_2-。舉例而言，**L** 可為  ，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【0105】 在一些實施例中，**L** 為式**(L-5a)**之二價基團：



式**(L-5a)**

其中：

a1a 及 **a1b** 獨立地為 1、2 或 3；

$\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^{L}-及-$C(R^{L})_2$-；

$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；及

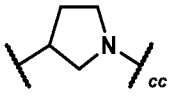
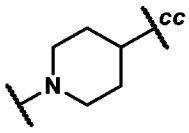
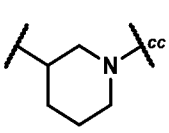
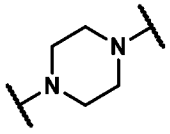
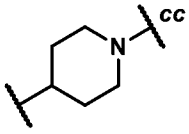
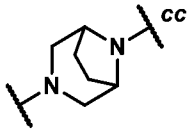
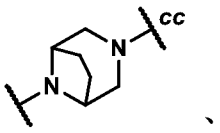
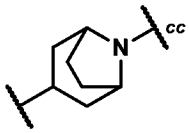
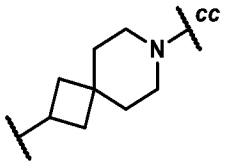
b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；且

bb 表示與**環 C** 之連接點。

【0106】 在式**(L-5a)**之一些實施例中，**a1a** 為 3。在式**(L-5a)**之一些實施例中，**a1b** 為 1。

【0107】 在式**(L-5a)**之一些實施例中，每次出現之 $\mathbf{L^{A1a}}$及 $\mathbf{L^{A1b}}$為-CH_2-。在式**(L-5a)**之一些實施例中，一次出現之 $\mathbf{L^{A1a}}$為-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1a}}$為-CH_2-；且每次出現之 $\mathbf{L^{A1b}}$為-CH_2-。在式**(L-5a)**之一些實施例中，一次出現之 $\mathbf{L^{A1b}}$為-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1b}}$為-CH_2-；且每次出現之 $\mathbf{L^{A1a}}$為-CH_2-。

【0108】 在**(L-1)**、**(L-2)**、**(L-2a)**、**(L-3)**、**(L-3a)**、**(L-3b)**、**(L-3d)**、**(L-4)**、**(L-4a)**、**(L-5)**或**(L-5a)**之一些實施例中，$\mathbf{L^{A4}}$為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代之 4-10 員伸雜環基。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A4}}$為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代之 4-10 員含氮伸雜環基。

【0109】 在**(L-1)**、**(L-2)**、**(L-2a)**、**(L-3)**、**(L-3a)**、**(L-3b)**、**(L-3d)**、**(L-4)**、**(L-4a)**、**(L-5)**或**(L-5a)**之一些實施例中，$\mathbf{L^{A4}}$係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  、  及  ，各自在一或多個環碳原子處視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代，其中 ***cc*** 表示與 $\mathbf{L^{A1b}}$或 $\mathbf{L^{A1}}$之連接點。在一些實施例中，存在於 $\mathbf{L^{A4}}$上之各 $\mathbf{R^a}$獨立地為 F 或視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基。

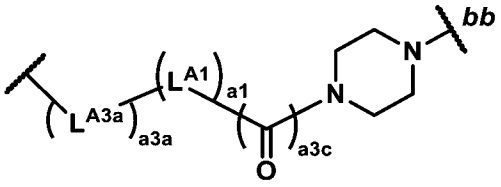
【0110】 在**(L-1)**、**(L-2)**、**(L-2a)**、**(L-3)**、**(L-3a)**、**(L-3b)**、**(L-3d)**、**(L-4)**、**(L-**

4a)、**(L-5)**或**(L-5a)**之一些實施例中，$\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 C_{3-10} 伸環烷基。舉例而言，$\mathbf{L^{A4}}$ 可為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 1,4-伸環己基。

【0111】　在**(L-1)**、**(L-2)**、**(L-2a)**、**(L-3)**、**(L-3a)**、**(L-3b)**、**(L-3d)**、**(L-4)**、**(L-4a)**、**(L-5)**或**(L-5a)**之一些實施例中，$\mathbf{L^{A4}}$ 為伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之伸苯基。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 1,2-伸苯基。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 1,4-伸苯基。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 1,3-伸苯基。

【0112】　在一些實施例中，**L** 為-$(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}$-$(\mathbf{L^{A1}})_{2-9}$-$(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}$-(伸哌嗪基)-***bb***，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例中，0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C$(\mathbf{R^L})_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。

【0113】　在一些實施例中，**L** 為式**(L-6)**之二價基團：



式**(L-6)**

其中：

$\mathbf{L^{A3a}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3} 烷基)-；

a3a 為 0 或 1；

a1 為 2 至 11 之整數；

a3c 為 0 或 1；且

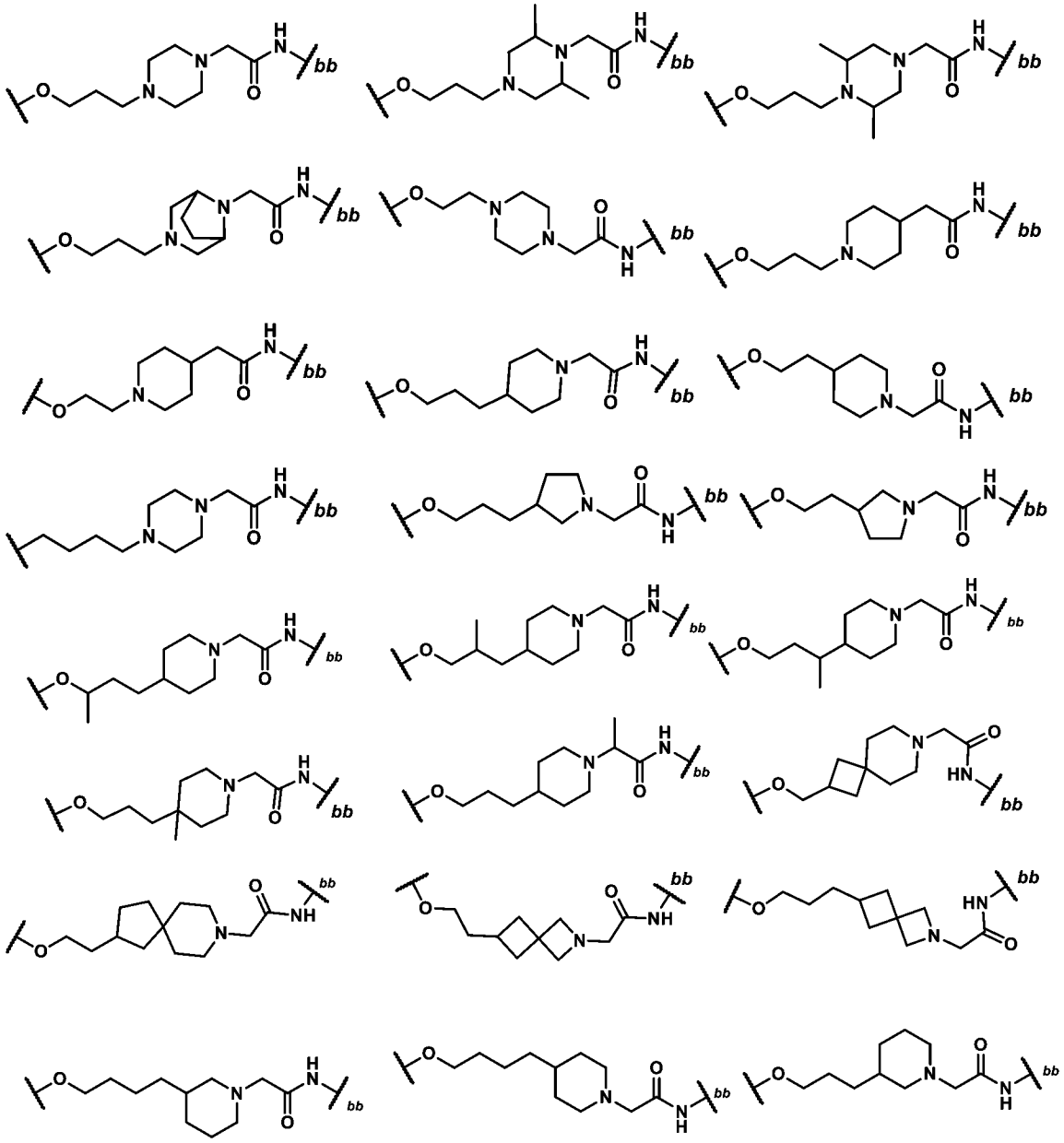
bb 表示與**環 C** 之連接點。

【0114】　在**(L-6)**之一些實施例中，**a3a** 為 1。在一些實施例中，$\mathbf{L^{A3a}}$ 為-O-。在**(L-6)**之一些實施例中，**a3a** 為 1 且 $\mathbf{L^{A3a}}$ 為-O-。

【0115】　在**(L-6)**之一些實施例中，0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。

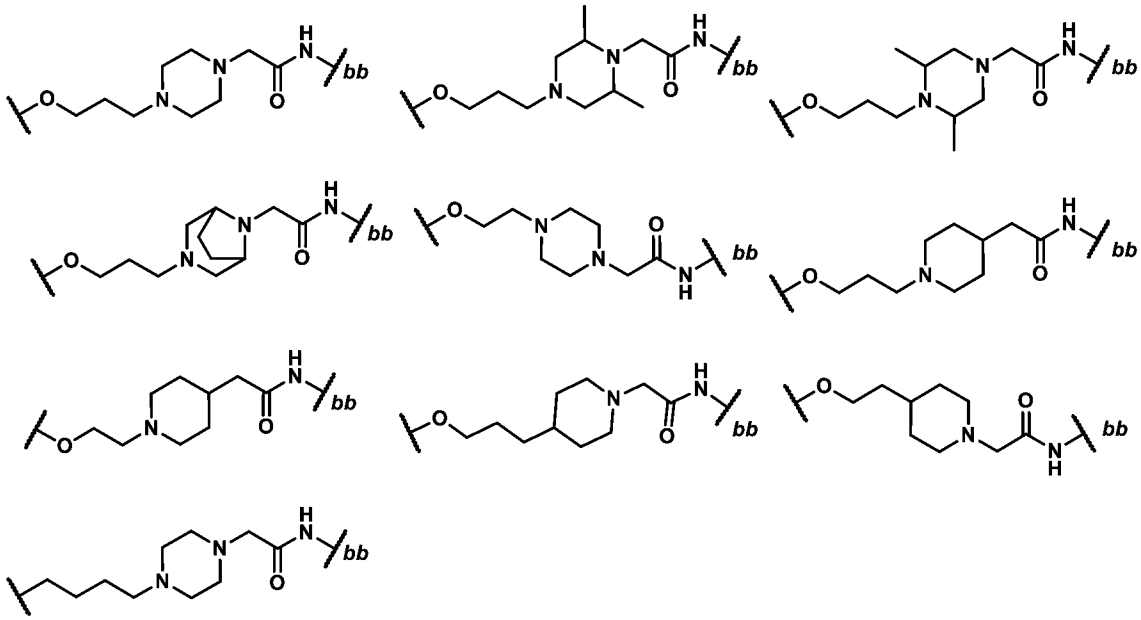
【0116】　在**(L-6)**之一些實施例中，**a1** 為 2 至 5 之整數。在**(L-6)**之一些實施例中，**a1** 為 5 至 7 之整數(例如，6)。在**(L-6)**之一些實施例中，**a1** 為 7 至 9 之整數(例如，8)。在**(L-6)**之一些實施例中，**a1** 為 9 至 11 之整數。

【0117】　在一些實施例中，**L** 係選自由以下組成之群：



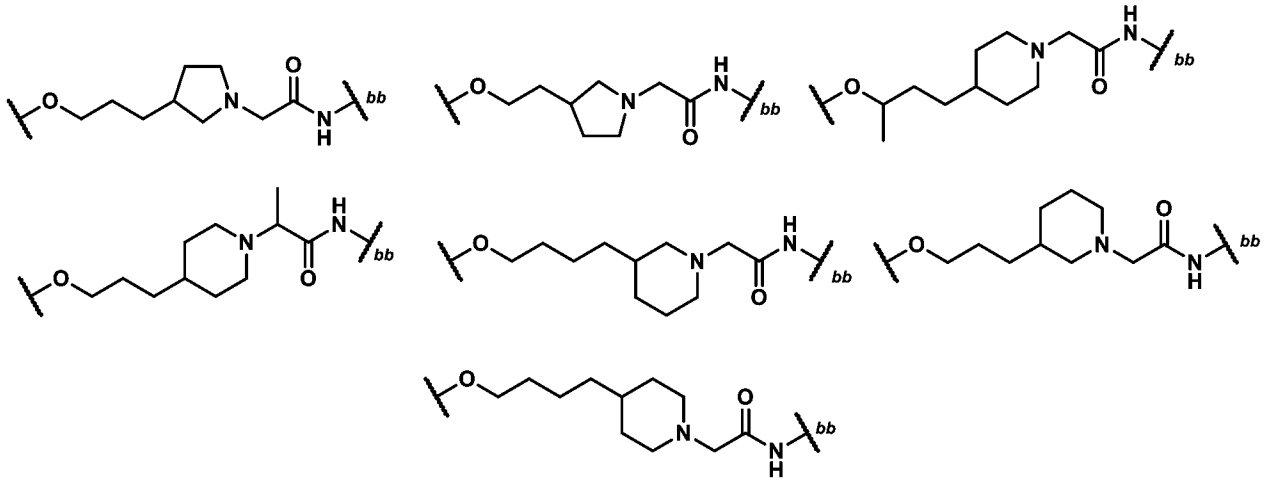
其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【0118】　在一些實施例中，**L** 係選自由以下組成之群：



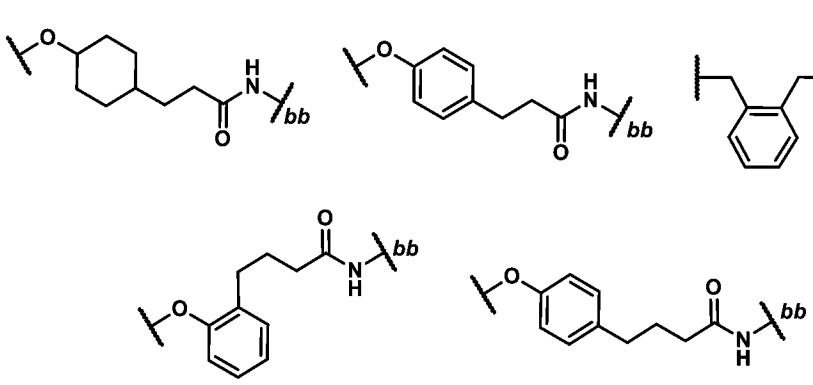
其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【0119】　在一些實施例中，**L** 係選自由以下組成之群：

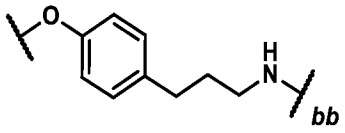
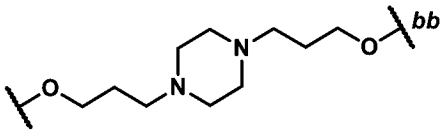
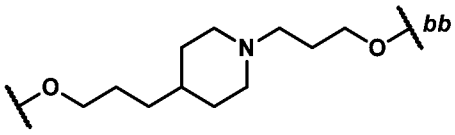


其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

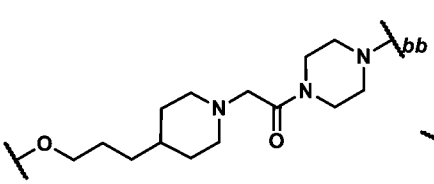
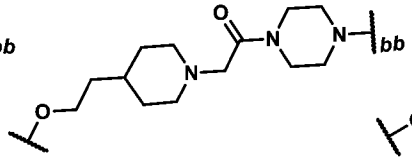
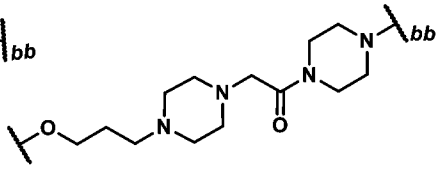
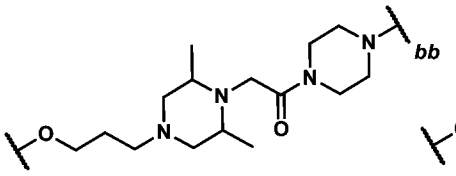
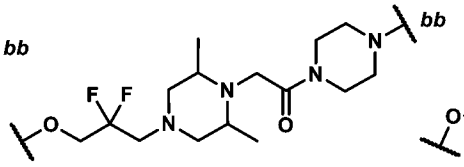
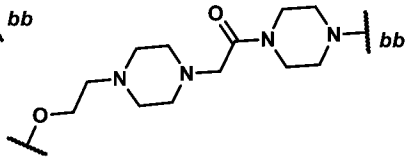
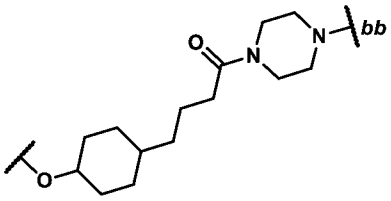
【0120】　在一些實施例中，**L** 係選自由以下組成之群：



其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

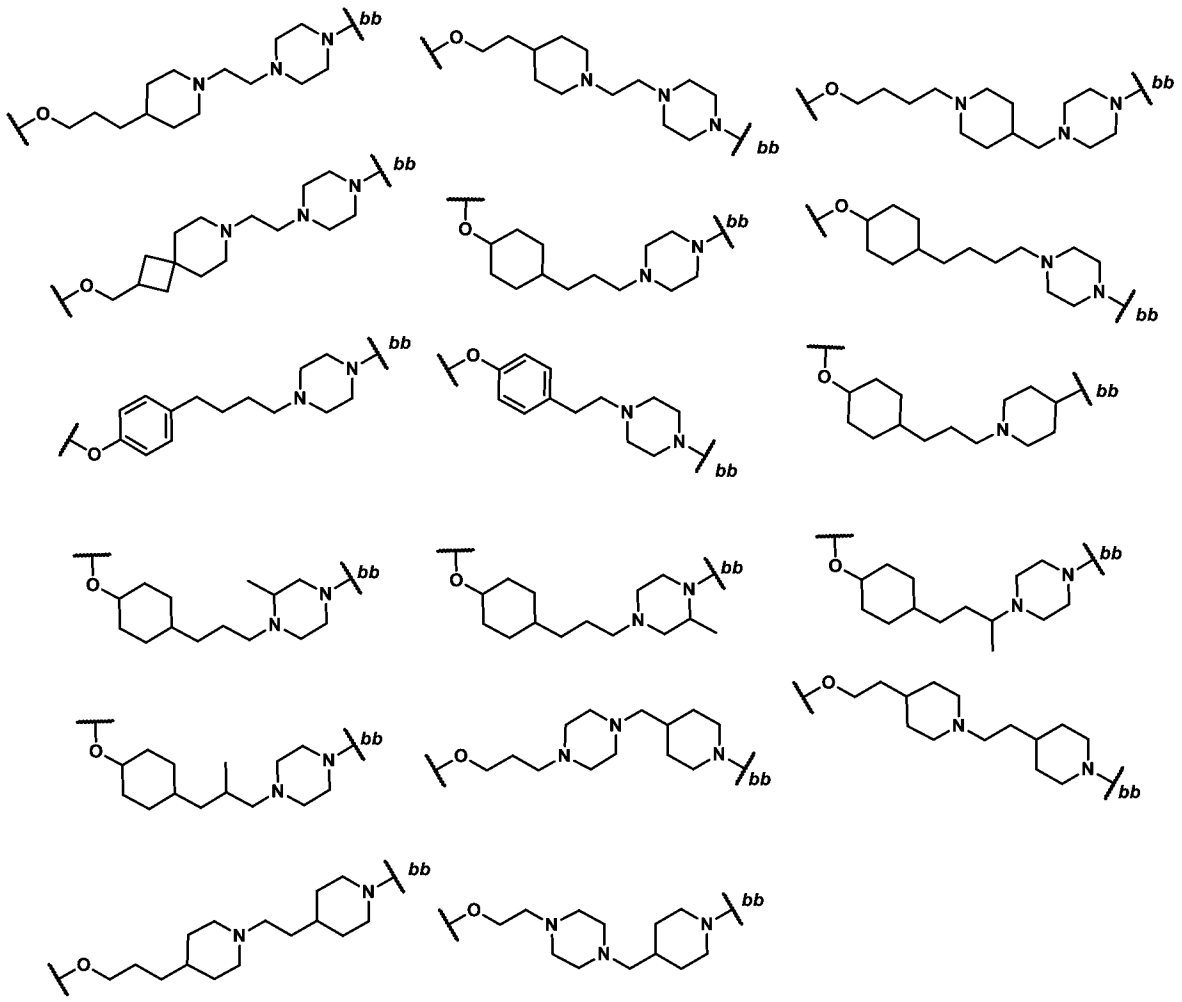
【0121】 在一些實施例中，**L** 為  、  或  ，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【0122】 在一些實施例中，**L** 係選自由以下組成之群：

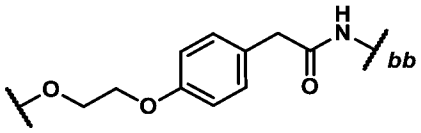
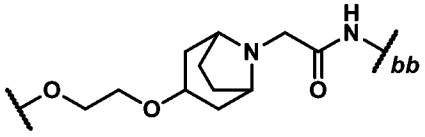








其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【0123】 在一些實施例中，**L** 係選自由以下組成之群：



其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【0124】　在一些實施例中，**L** 為  ，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例中，**L** 為  ，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

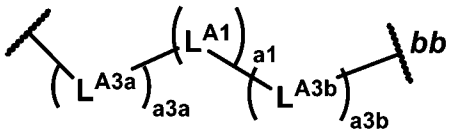
【0125】　在一些實施例中，**L** 為-$(L^A)_{n1}$-；且 L^A 及 **n1** 係根據**(BB)**所定義。在一些實施例中，**n1** 為 3 至 5 之整數。在一些實施例中，**n1** 為 5 至 9 之整數。在一些實施例中，**n1** 為 9 至 15 之整數。在一些實施例中，1-4 次出現之 L^A 為 L^{A3}。在一些實施例中，1-3 次出現之 L^A 為 L^{A3}。在一些實施例中，2-3 次出現之 L^A 為 L^{A3}。在一些實施例中，0-1 次出現之 L^{A3} 為 C(=O)；且其餘每次出現之 L^{A3} 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；及-N(C_{1-3}烷基)-。在一些實施例中，0-

2 次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$_2$-。

【0126】 在一些實施例中，$\mathbf{L^A}$ 及 **n1** 係根據**(BB)**所定義；且 **n1** 為 3 至 5 之整數。在一些實施例中，$\mathbf{L^A}$ 及 **n1** 係根據**(BB)**所定義；且 **n1** 為 9 至 15 之整數。

【0127】 在一些實施例中，$\mathbf{L^A}$ 及 **n1** 係根據**(BB)**所定義；且 **L** 為-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{0-2}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{1-15}$-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{0-2}$-***bb***，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例中，**L** 為-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{0-1}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{1-15}$-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{1-2}$-***bb***，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。在一些實施例中，**L** 含有 2 或 3 個 $\mathbf{L^{A3}}$。在一些實施例中，0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 為 C(=O)；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；及-N(C$_{1-3}$烷基)-。在一些實施例中，0-2 次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$_2$-。在一些實施例中，每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$_2$-。在一些實施例中，一次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$_2$-。在一些實施例中，各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F 及視情況經 1-3 個 F 取代之-C$_{1-3}$烷基。

【0128】 在一些實施例中，**L** 為式**(L-7)**之二價基團：



式**(L-7)**

其中：

$\mathbf{L^{A3a}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C$_{1-3}$烷基)-；

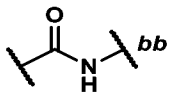
a3a 為 0 或 1；

a1 為 1 至 15 之整數；

各 $\mathbf{L^{A3b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：C(=O)、-O-、N(H)-及-N(C$_{1-3}$烷基)-；

a3b 為 1 或 2；且

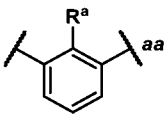
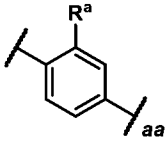
bb 表示與**環 C** 之連接點。

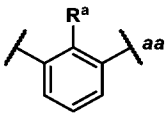
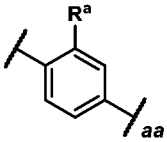
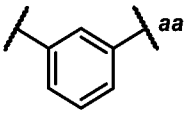
【0129】 在**(L-7)**之一些實施例中，-($\mathbf{L^{A3b}}$)$_{a3b}$-為 

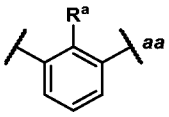
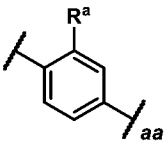
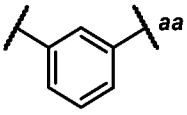
。

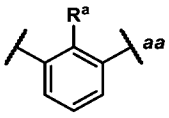
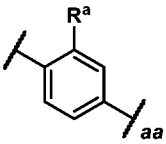
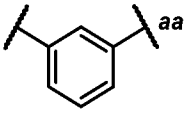
【0130】 在(**L-7**)之一些實施例中，-($\mathbf{L}^{A3b}$)$_{a3b}$-為-N(H)-或-N(C_{1-3}烷基)-。

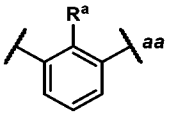
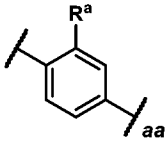
【0131】 在(**L-7**)之一些實施例中，0-2 次出現之 $\mathbf{L}^{A1}$ 為-CH$\mathbf{R}^{L}$-或-C($\mathbf{R}^{L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A1}$ 為-CH_2-。在一些實施例中，每次出現之 $\mathbf{L}^{A1}$ 為-CH_2-。

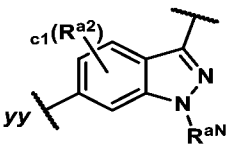
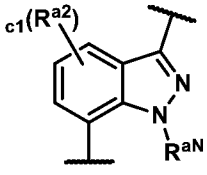
【0132】 在一些實施例中，**L** 為(**L-1**)；**環 A** 為  或  ，其中 ***aa*** 表示與 **L** 之連接點，其中存在於**環 A** 上之 $\mathbf{R}^{a}$ 為甲基或 CF_3；且 $\mathbf{R}^{1}$ 為 C(O)OH 或 C(O)OC_{1-6}烷基。

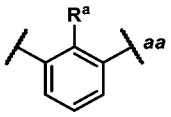
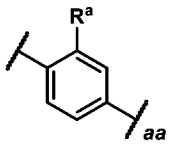
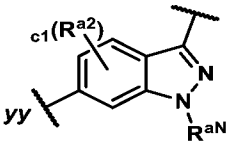
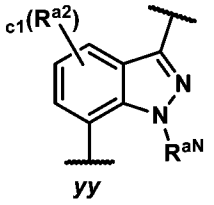
【0133】 在一些實施例中，**L** 為(**L-3**)；**環 A** 為  、  或  ，其中 ***aa*** 表示與 **L** 之連接點，其中存在於**環 A** 上之 $\mathbf{R}^{a}$ 為甲基或 CF_3；且 $\mathbf{R}^{1}$ 為 C(O)OH 或 C(O)OC_{1-6}烷基。

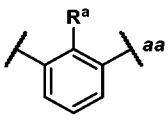
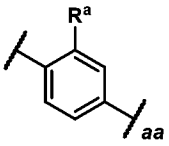
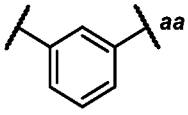
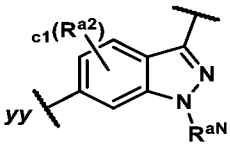
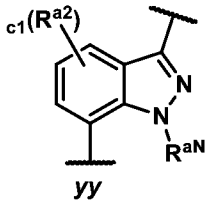
【0134】 在一些實施例中，**L** 為(**L-3a**)；**環 A** 為  、  或  ，其中 ***aa*** 表示與 **L** 之連接點，其中存在於**環 A** 上之 $\mathbf{R}^{a}$ 為甲基或 CF_3；且 $\mathbf{R}^{1}$ 為 C(O)OH 或 C(O)OC_{1-6}烷基。

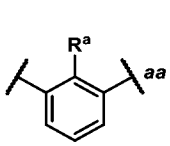
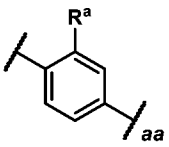
【0135】 在一些實施例中，**L** 為(**L-3b**)；**環 A** 為  、  或  ，其中 ***aa*** 表示與 **L** 之連接點，其中存在於**環 A** 上之 $\mathbf{R}^{a}$ 為甲基或 CF_3；且 $\mathbf{R}^{1}$ 為 C(O)OH 或 C(O)OC_{1-6}烷基。

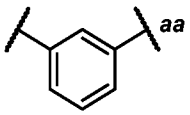
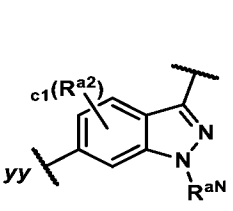
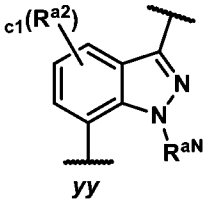
【0136】 在一些實施例中，**環 A** 為  或  ，其中 ***aa*** 表示與 **L** 之連接點，其中存在於**環 A** 上之 $\mathbf{R}^{a}$ 為甲基或 CF_3；$\mathbf{R}^{1}$ 為 C(O)OH 或 C(O)OC_{1-6}

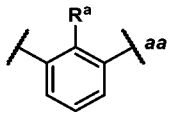
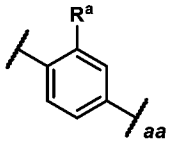
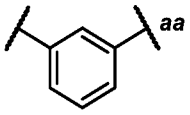
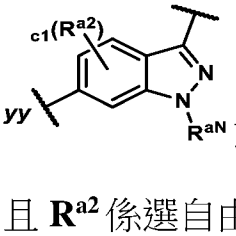
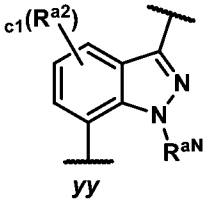
烷基；且**環 C** 為  或  ，其中 $\mathbf{R}^{aN}$ 為 C_{1-3} 烷基(例如，甲基)；**c1** 為 0 或 1；且 $\mathbf{R}^{a2}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【0137】　在式(I)之一些實施例中，**L** 為(**L-1**)，**環 A** 為  或  ，其中 ***aa*** 表示與 **L** 之連接點，其中存在於**環 A** 上之 $\mathbf{R}^{a}$ 為甲基或 CF_3；$\mathbf{R}^{1}$ 為 C(O)OH 或 $C(O)OC_{1-6}$ 烷基；且**環 C** 為  或  ，其中 $\mathbf{R}^{aN}$ 為 C_{1-3} 烷基(例如，甲基)；**c1** 為 0 或 1；且 $\mathbf{R}^{a2}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【0138】　在式(I)之一些實施例中，**L** 為(**L-3**)；**環 A** 為  、  或  ，其中 ***aa*** 表示與 **L** 之連接點，其中存在於**環 A** 上之 $\mathbf{R}^{a}$ 為甲基或 CF_3；$\mathbf{R}^{1}$ 為 C(O)OH 或 $C(O)OC_{1-6}$ 烷基；且**環 C** 為  或  ，其中 $\mathbf{R}^{aN}$ 為 C_{1-3} 烷基(例如，甲基)；**c1** 為 0 或 1；且 $\mathbf{R}^{a2}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

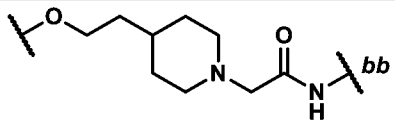
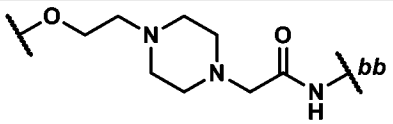
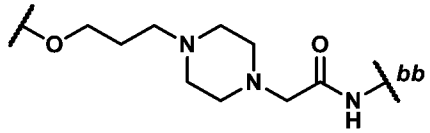
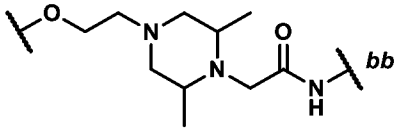
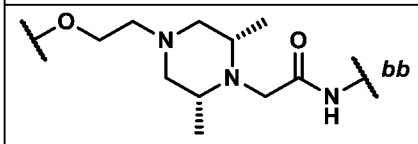
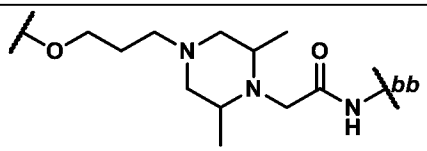
【0139】　在式(I)之一些實施例中，**L** 為(**L-3a**)；**環 A** 為  、  、

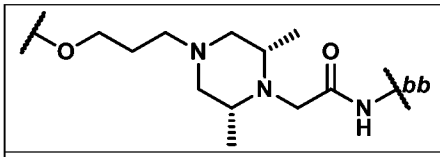
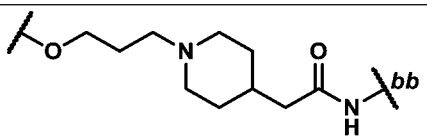
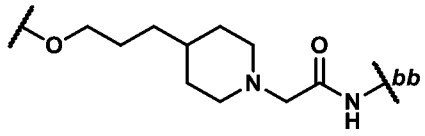
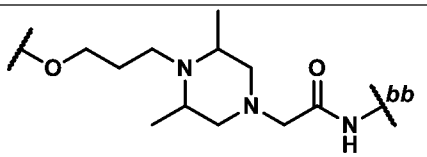
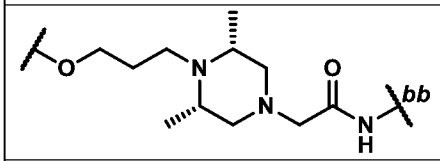
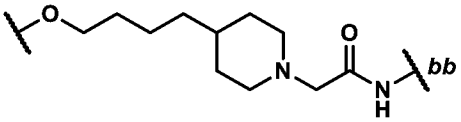
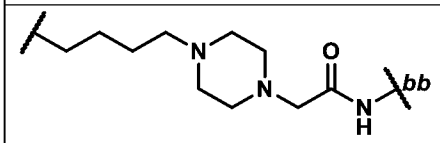
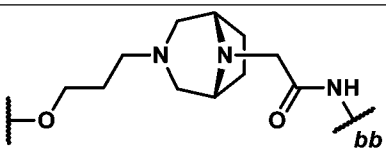
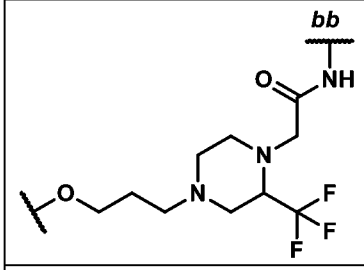
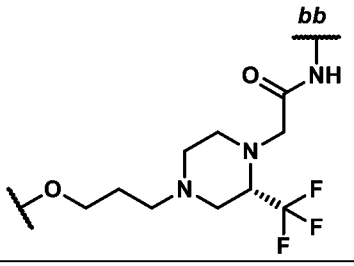
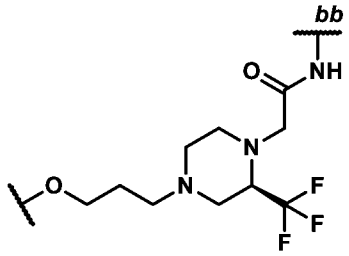
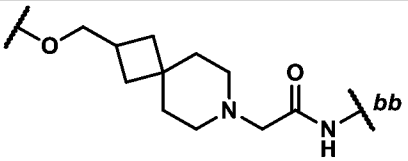
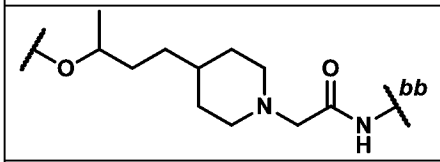
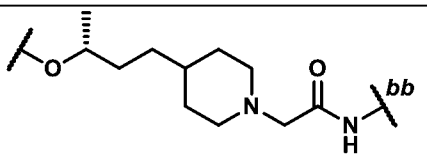
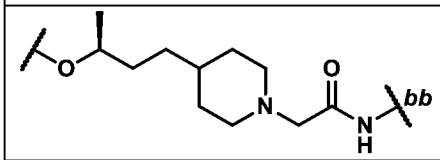
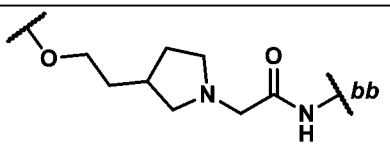
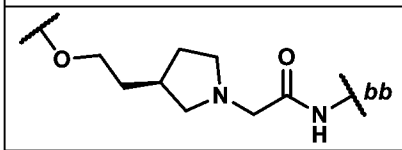
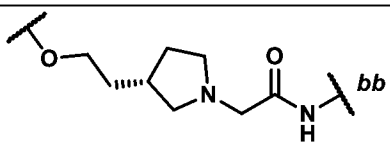
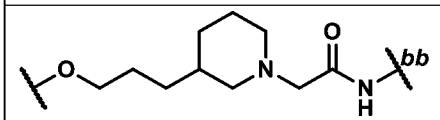
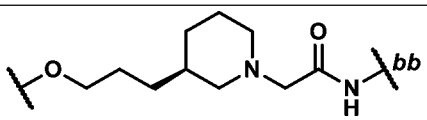
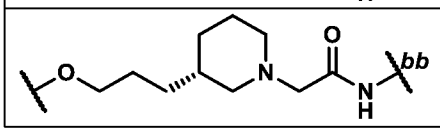
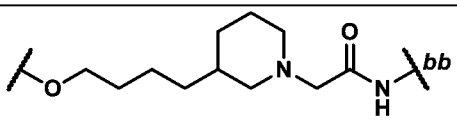
或  ，其中 ***aa*** 表示與 **L** 之連接點，其中存在於**環 A** 上之 $\mathbf{R^a}$ 為甲基或 CF_3；$\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH 或 $C(O)OC_{1\text{-}6}$烷基；且**環 C** 為  或  ，其中 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 $C_{1\text{-}3}$烷基(例如，甲基)；**c1** 為 0 或 1；且 $\mathbf{R^{a2}}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 $C_{1\text{-}3}$烷基。

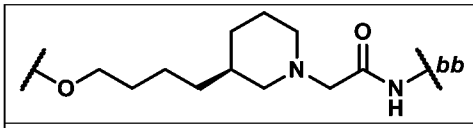
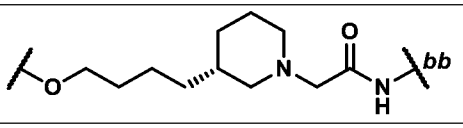
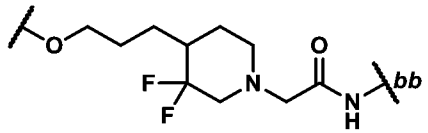
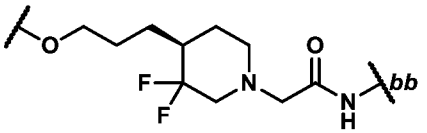
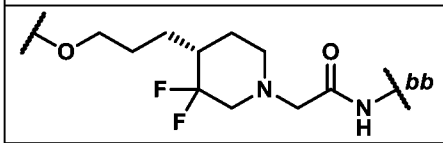
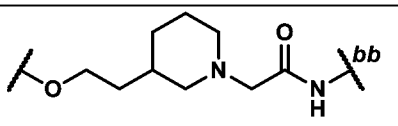
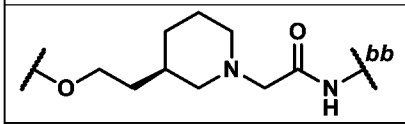
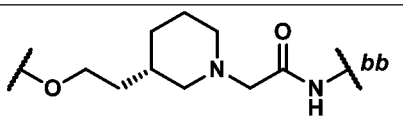
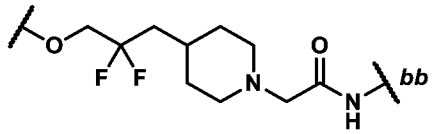
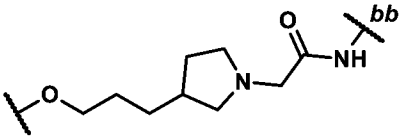
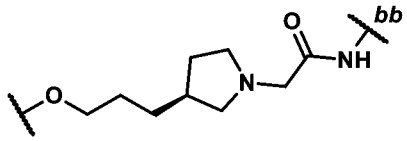
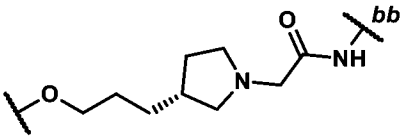
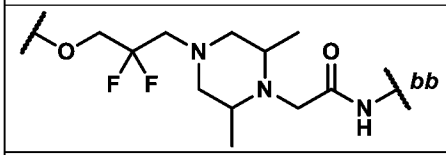
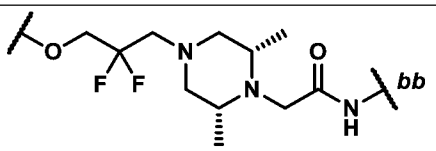
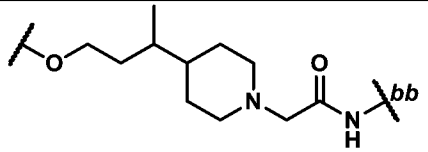
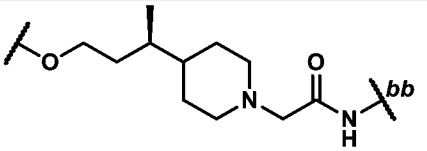
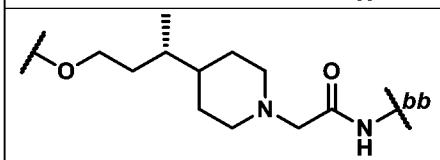
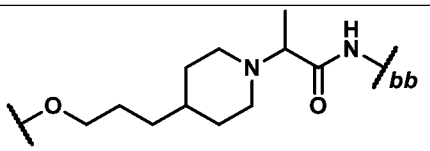
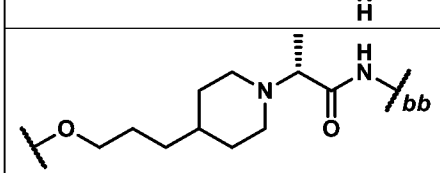
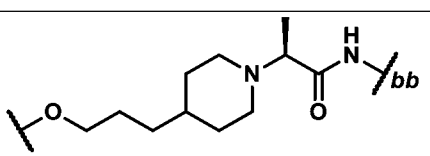
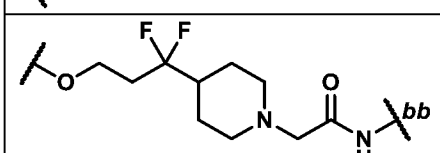
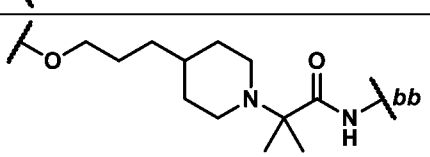
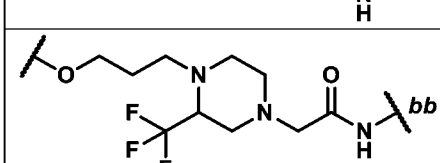
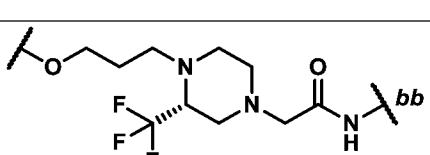
【0140】 在式(I)之一些實施例中，**L** 為(**L-3b**)；**環 A** 為  、  或  ，其中 ***aa*** 表示與 **L** 之連接點，其中存在於**環 A** 上之 $\mathbf{R^a}$ 為甲基或 CF_3；$\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH 或 $C(O)OC_{1\text{-}6}$烷基；且**環 C** 為  或  ，其中 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 $C_{1\text{-}3}$烷基(例如，甲基)；**c1** 為 0 或 1；且 $\mathbf{R^{a2}}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 $C_{1\text{-}3}$烷基。

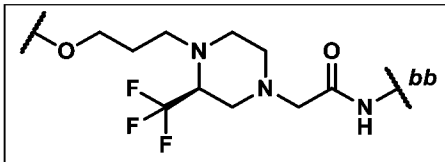
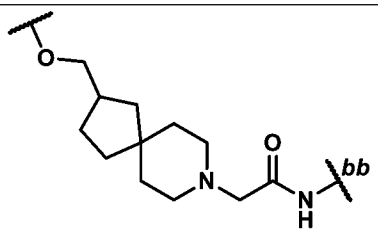
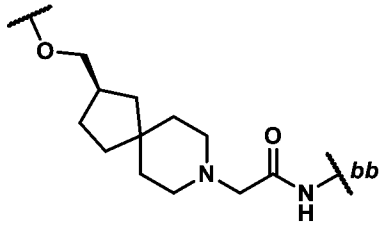
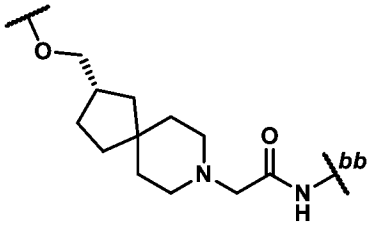
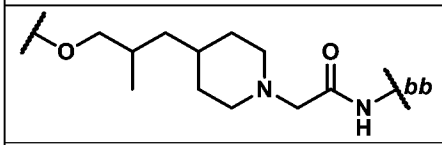
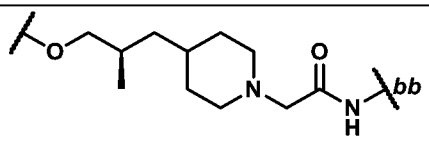
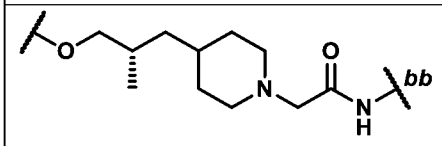
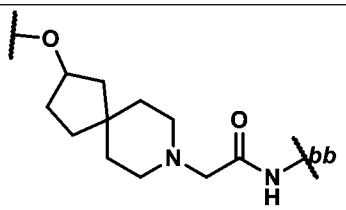
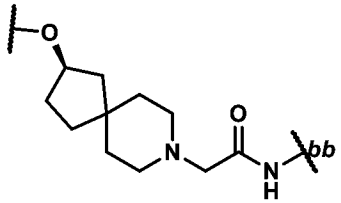
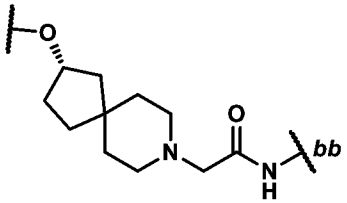
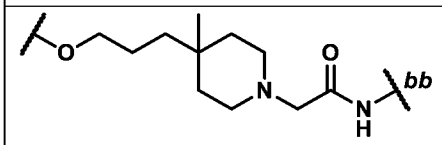
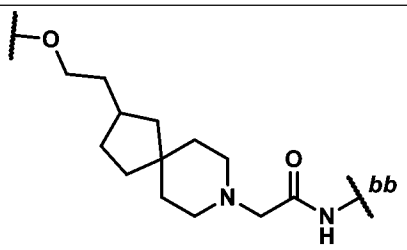
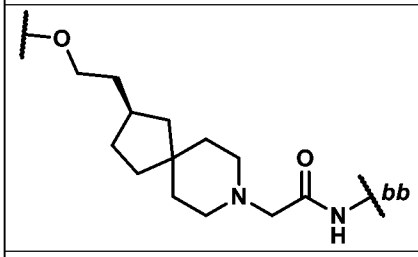
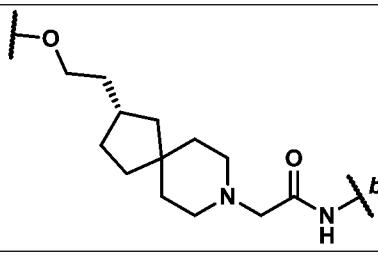
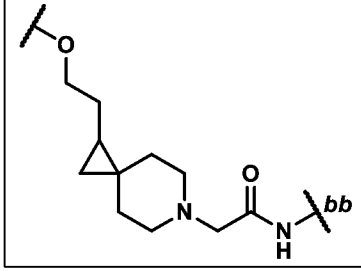
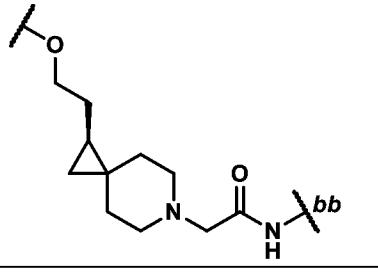
【0141】 在一些實施例中，**L** 係選自由**表(L)**中所描繪之部分組成之群，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點：

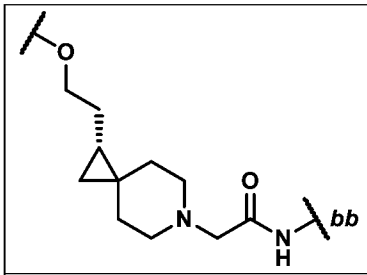
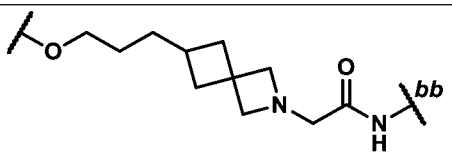
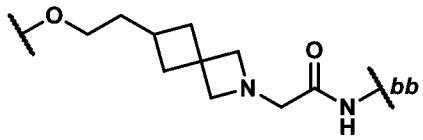
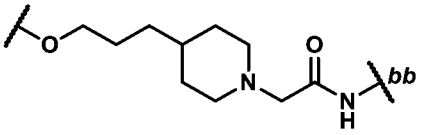
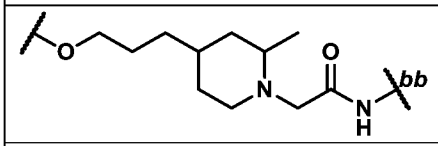
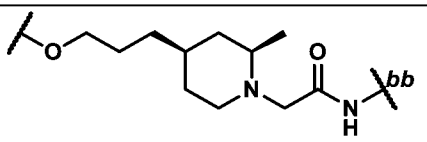
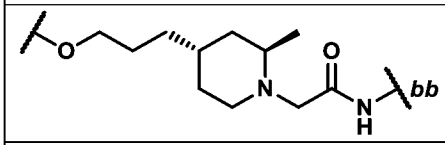
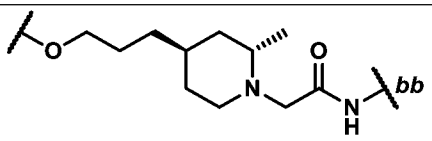
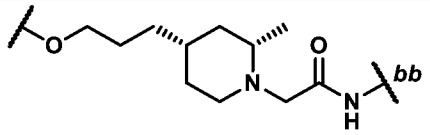
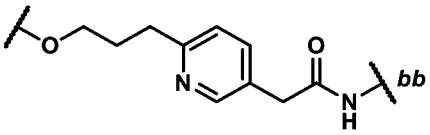
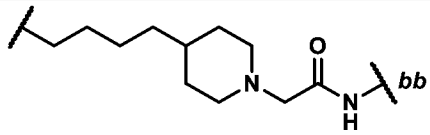
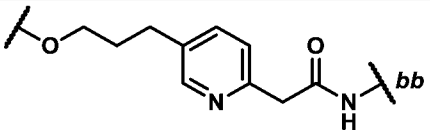
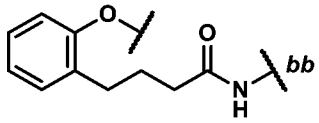
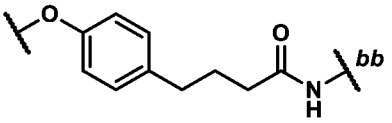
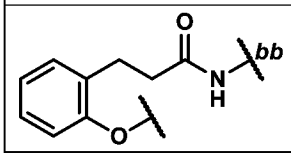
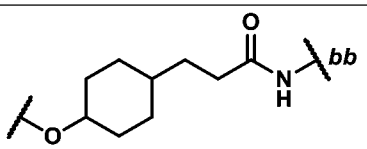
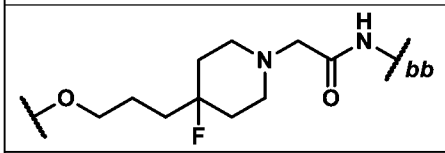
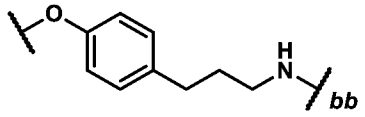
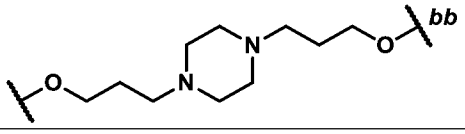
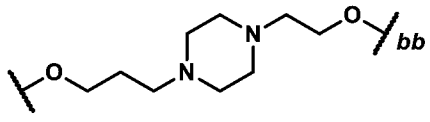
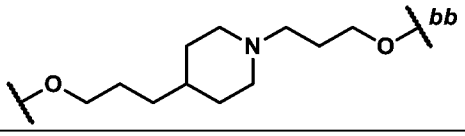
表(L)

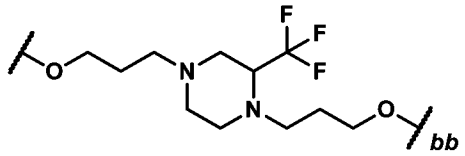
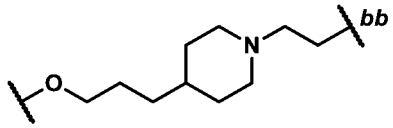
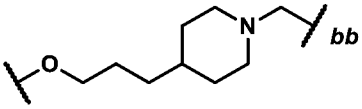
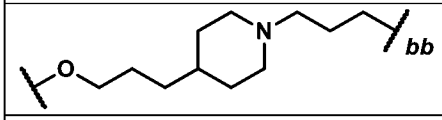
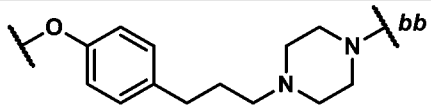
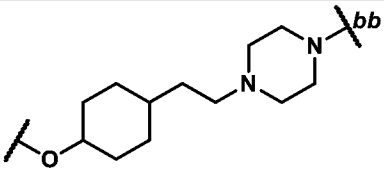
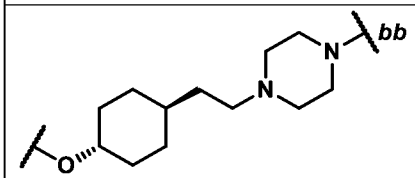
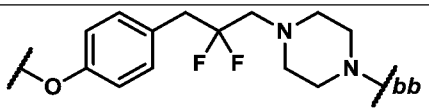
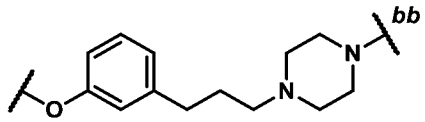
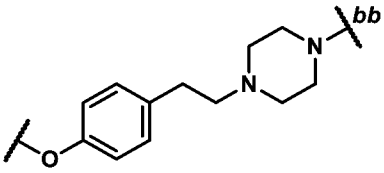
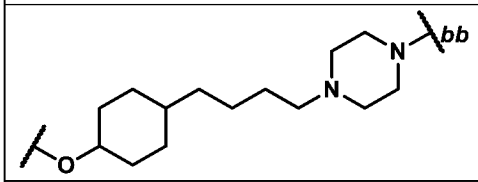
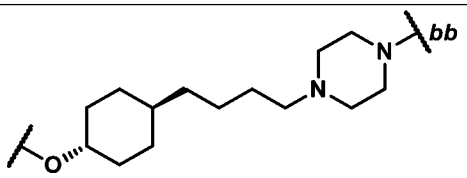
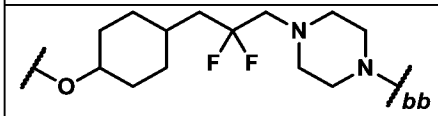
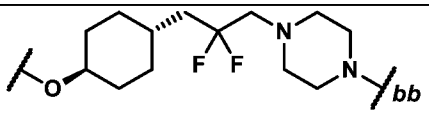
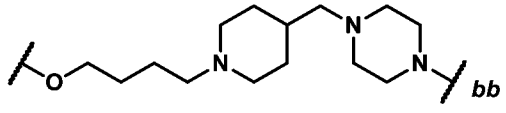
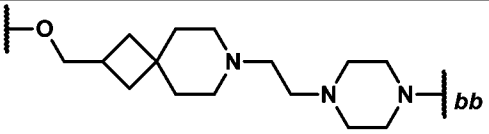
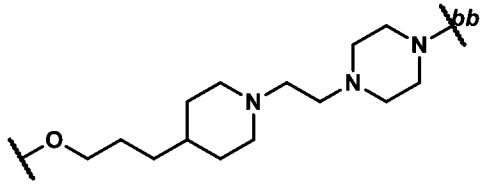
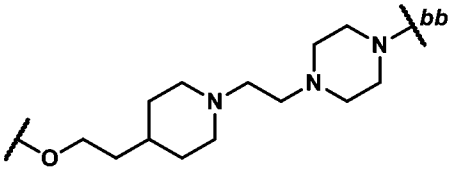
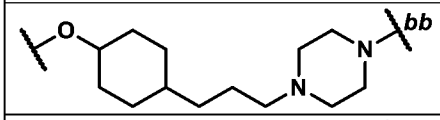
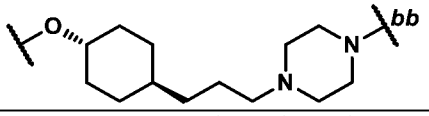
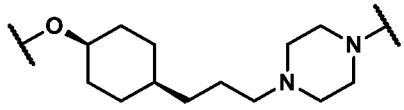
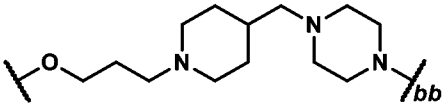
當 **L** 為(**L-1**)時之實例	
	
	
	

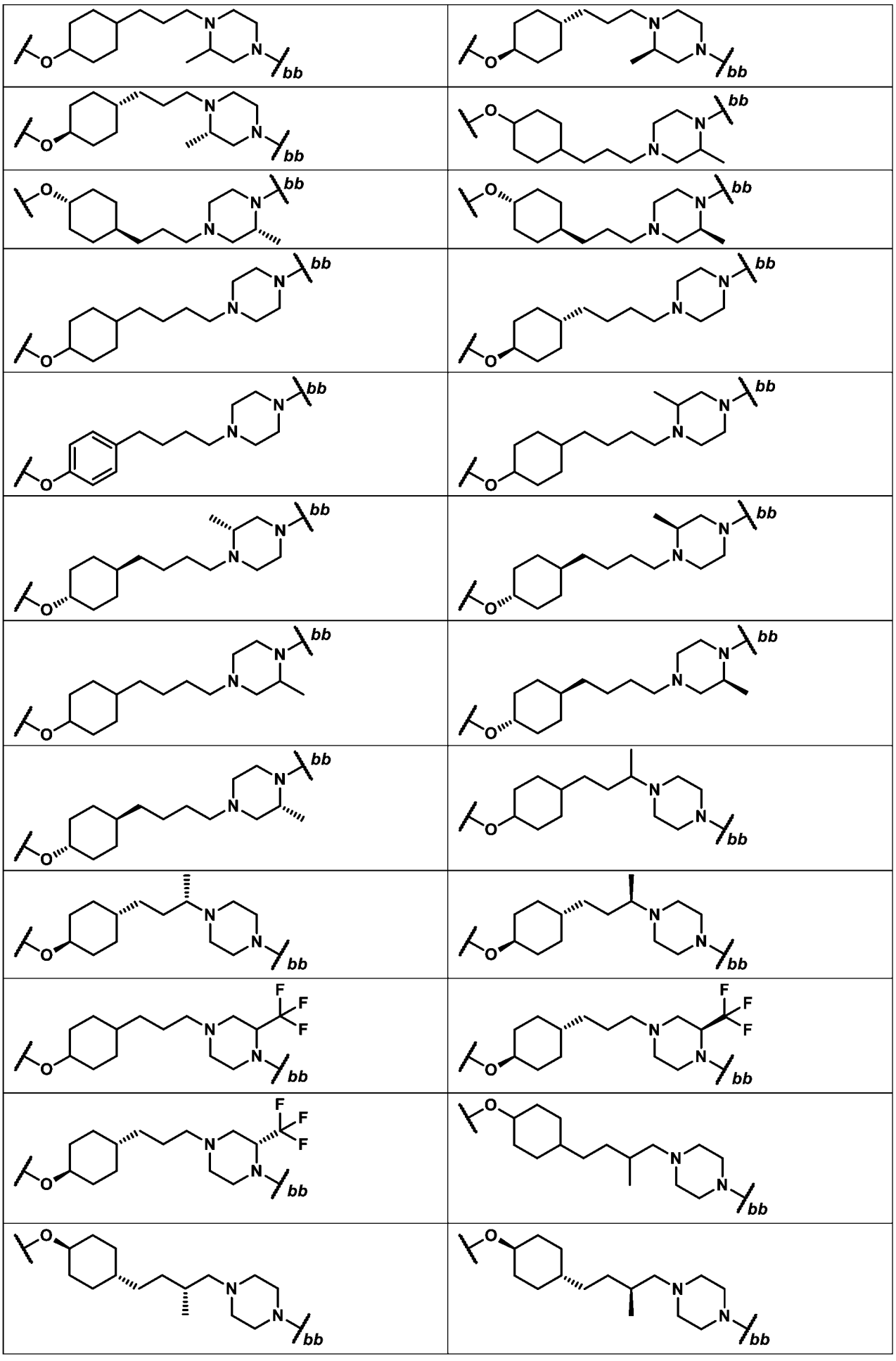
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

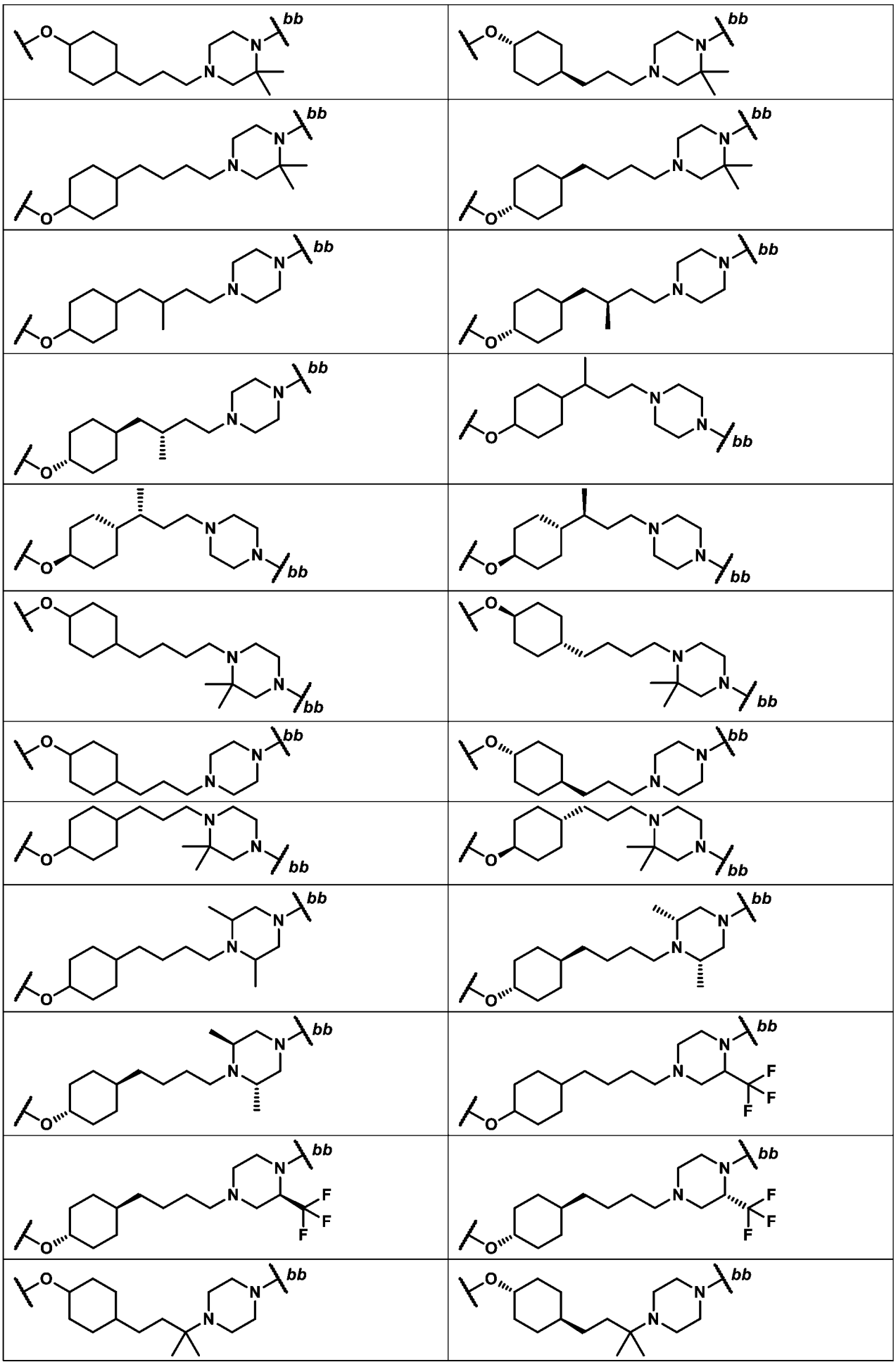
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

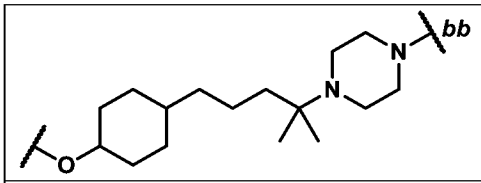
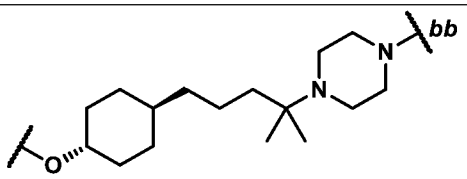
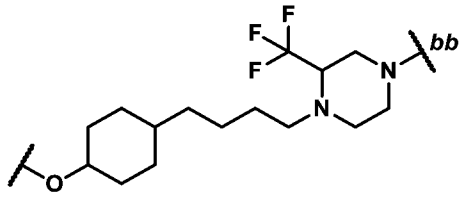
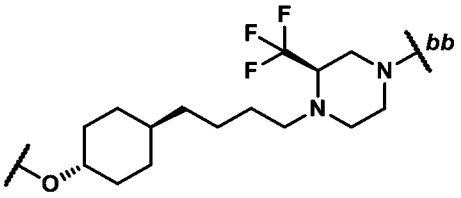
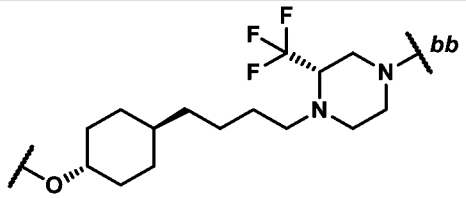
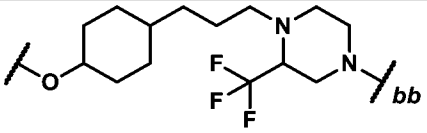
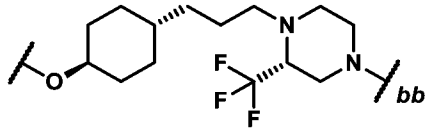
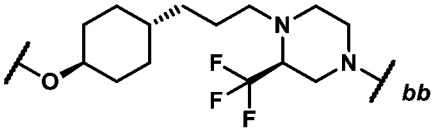
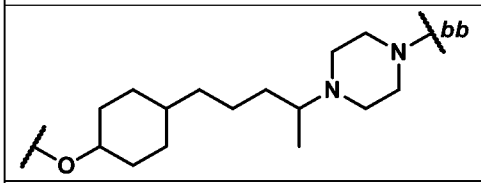
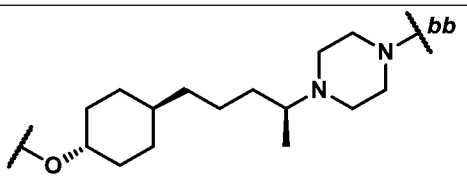
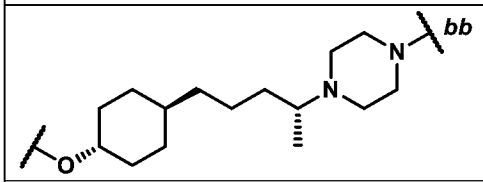
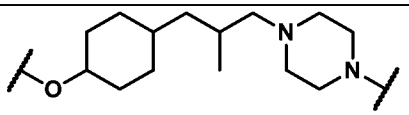
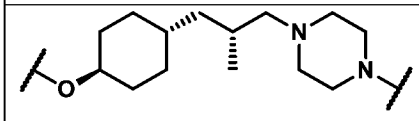
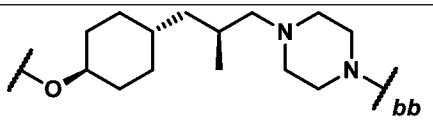
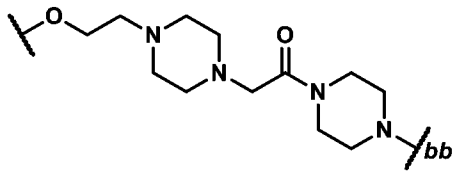
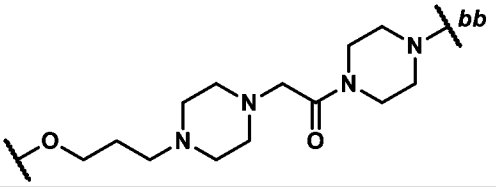
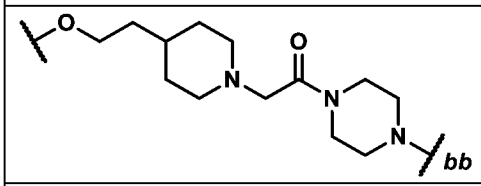
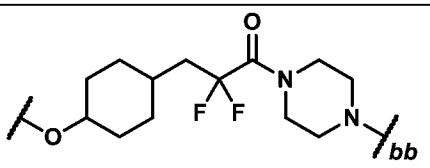
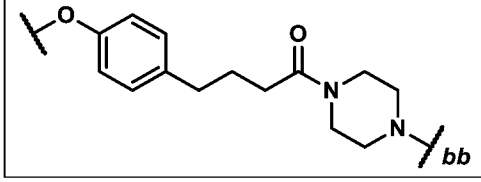
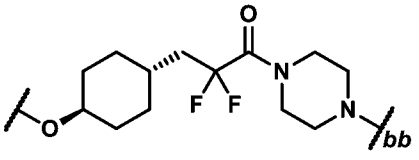
	
	
	
	
	
	
	
	

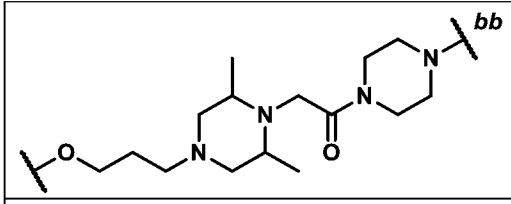
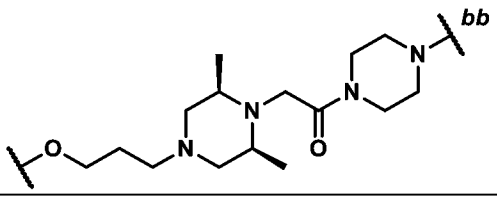
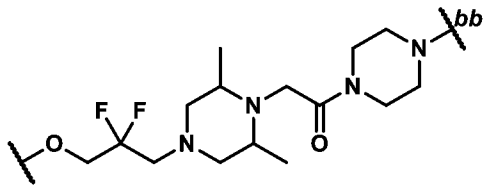
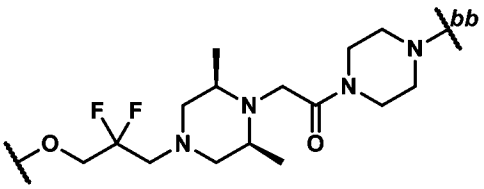
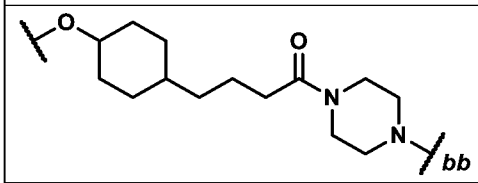
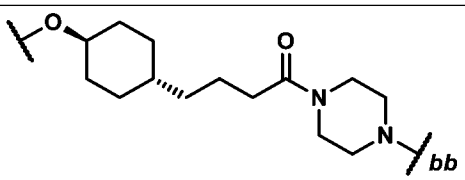
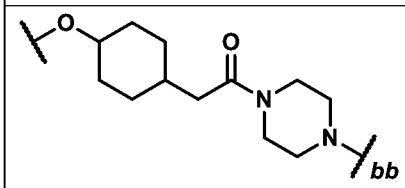
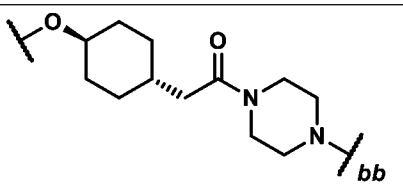
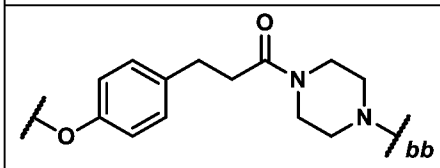
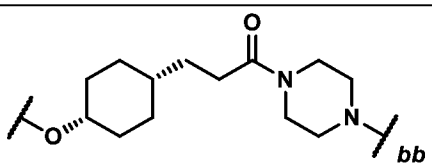
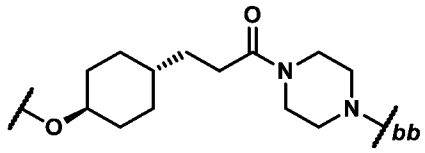
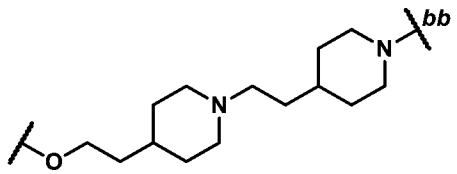
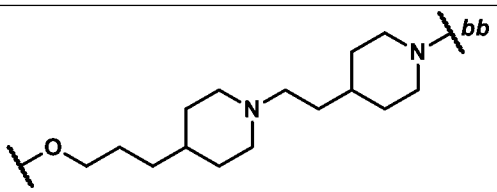
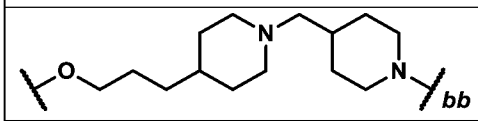
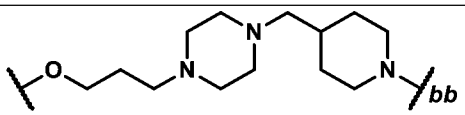
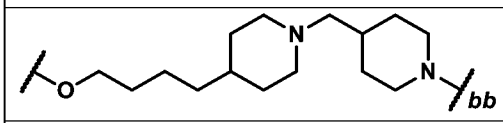
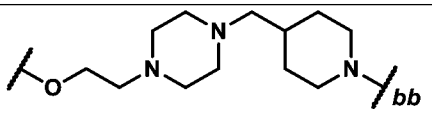
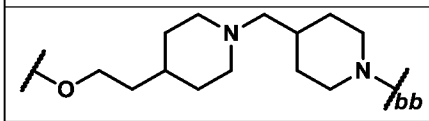
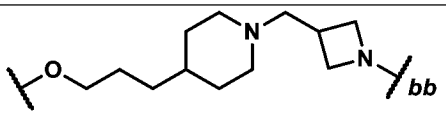
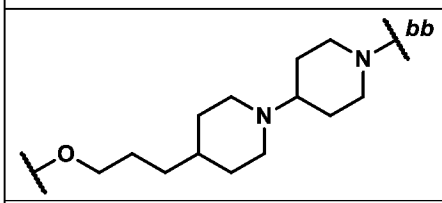
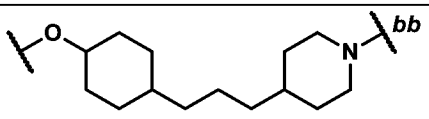
	
	
	
	
	
	
	
	
	
當 **L** 為**(L-2)**時之實例	
	
	

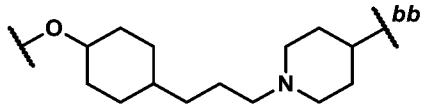
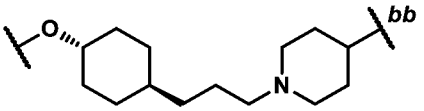
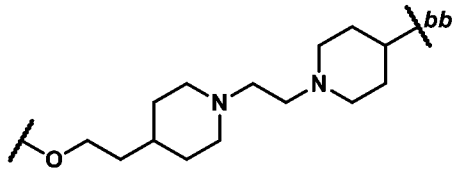
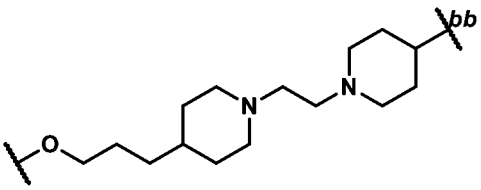
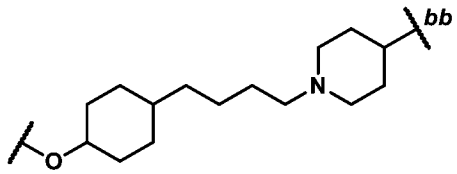
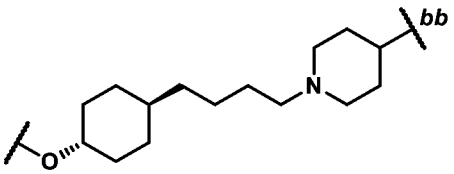
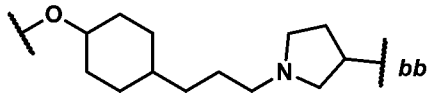
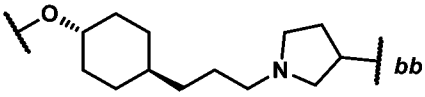
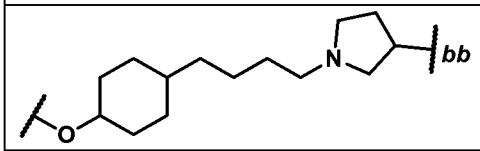
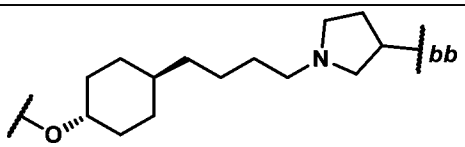
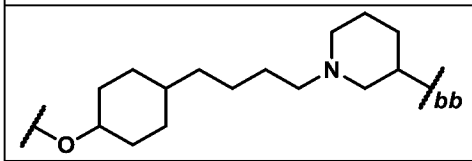
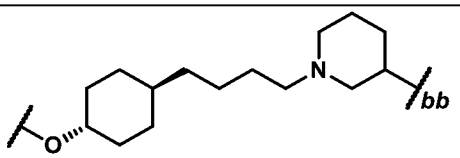
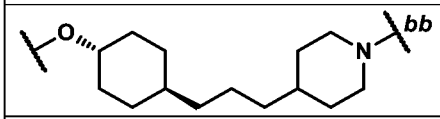
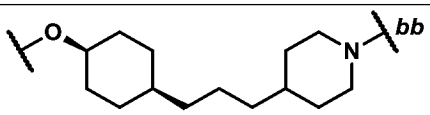
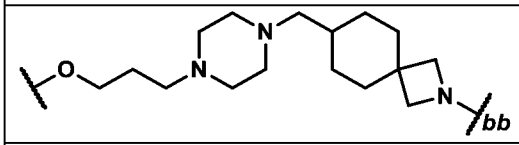
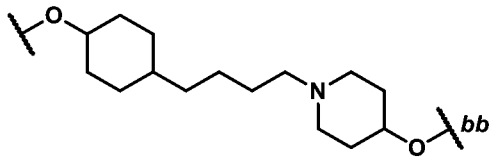
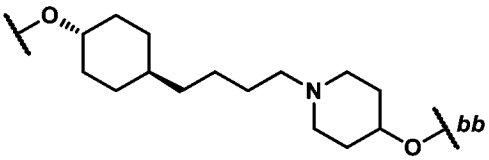
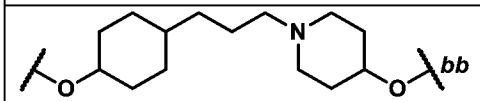
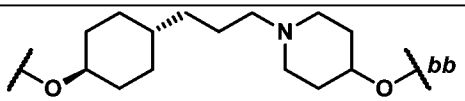
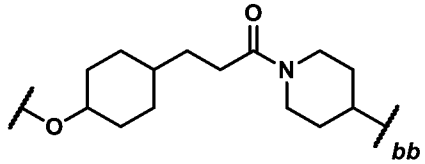
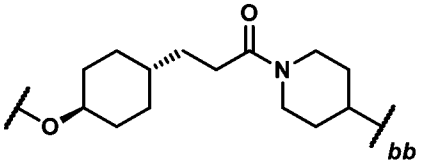
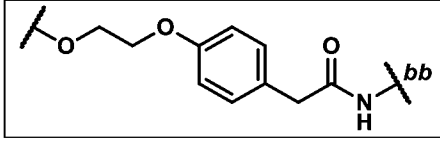
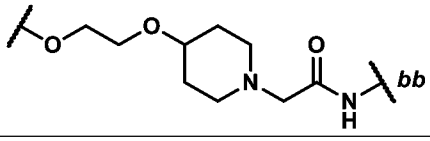
	
當 **L** 為**(L-2a)**時之實例	
	
	
當 **L** 為**(L-3)**時之實例	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

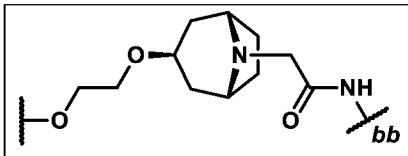
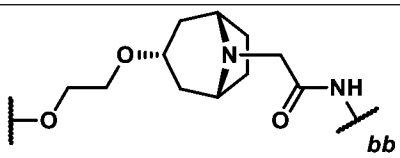
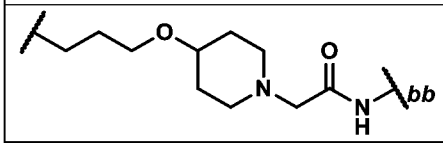
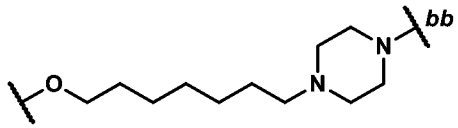
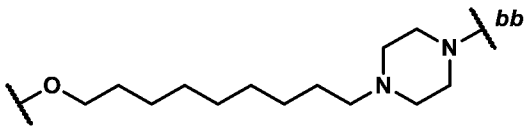
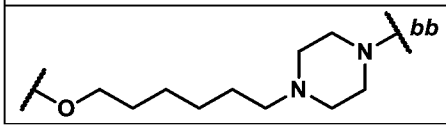
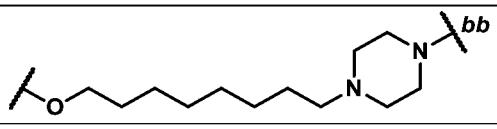




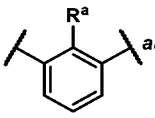
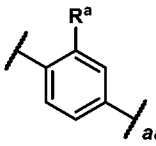
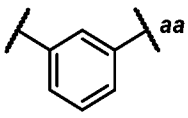
	
	
	
	
	
	
	
當 **L** 為**(L-4)**時之實例	
	
	
	

	
	
	
	
	
	
當 **L** 為**(L-3a)**時之實例	
	
	
	
	
	
當 **L** 為**(L-3b)**時之實例	

	
	
	
	
	
	
	
當 **L** 為**(L-3c)**時之實例	
	
當 **L** 為**(L-3d)**時之實例	
	
	
當 **L** 為**(L-4a)**時之實例	
	
當 **L** 為**(L-5)**時之實例	
	

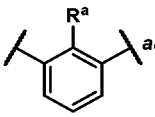
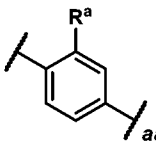
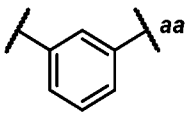
	
當 **L** 為**(L-5a)**時之實例	
	
當 **L** 為**(L-6)**時之實例	
	
	

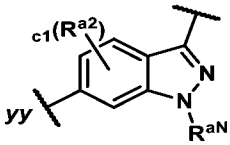
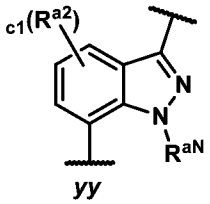
【0142】　在式(**I**)之一些實施例中，**L** 係選自由**表(L)**中所描繪之部分組成之群；且

環 A 為  、  或  ，其中 ***aa*** 表示與 **L** 之連接點，其中存在於**環 A** 上之 $\mathbf{R^a}$ 為甲基或 CF_3；$\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH 或 $C(O)OC_{1\text{-}6}$烷基。

【0143】　在式(**I**)之一些實施例中，**L** 係選自由**表(L)**中所描繪之部分組成之群；$\mathbf{R^{aN}}$ 為 $C_{1\text{-}3}$烷基(例如，甲基)；**c1** 為 0 或 1；且 $\mathbf{R^{a2}}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 $C_{1\text{-}3}$烷基。

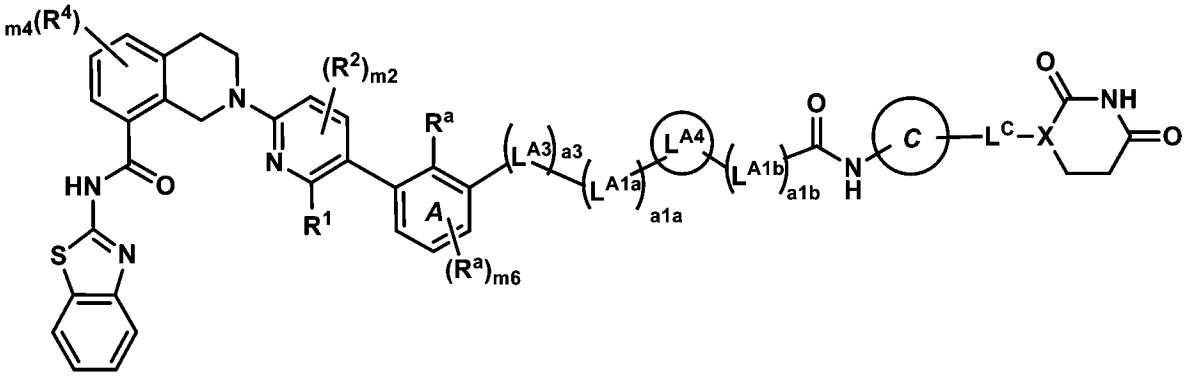
【0144】　在式(**I**)之一些實施例中，**L** 係選自由**表(L)**中所描繪之部分組成之群；

環 A 為  、  或  ，其中 ***aa*** 表示與 **L** 之連接點，其中存在於**環 A** 上之 $\mathbf{R^a}$ 為甲基或 CF_3；$\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH 或 $C(O)OC_{1\text{-}6}$烷基；且

環 C 為  或  ，其中 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 $C_{1\text{-}3}$烷基(例如，甲基)；**c1** 為 0 或 1；且 $\mathbf{R^{a2}}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代

之 C_{1-3}烷基。

【0145】　在一些實施例中，**L** 為**(L-1)**；且式**(I)**化合物為式**(I-A)**化合物：



式**(I-A)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 1 至 5 (例如，2 至 5)；

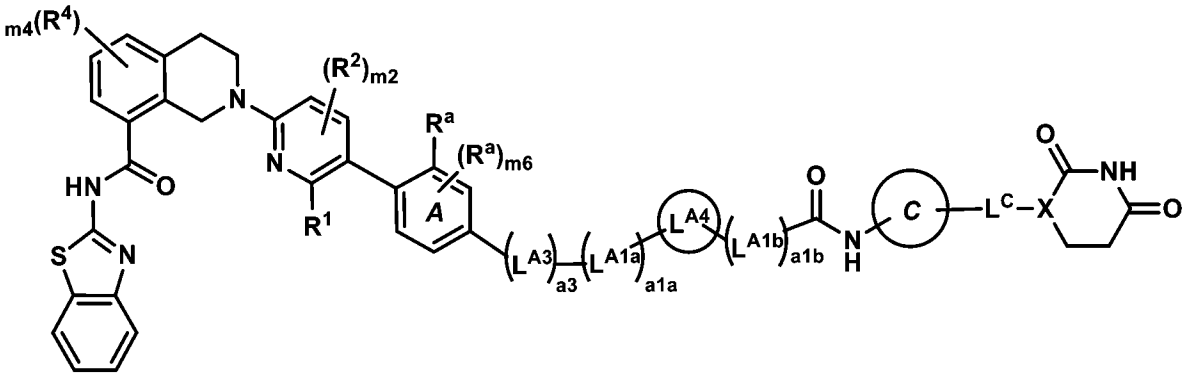
$\mathbf{L^{A1a}}$及 $\mathbf{L^{A1b}}$係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CHR^L-$及$-C(R^L)_2-$；且

$\mathbf{L^{A4}}$係選自由以下組成之群：

a)　C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；及

b)　伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代。

【0146】　在一些實施例中，**L** 為**(L-1)**；且式**(I)**化合物為式**(I-B)**化合物：



式(I-B)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{A3}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a** + **a1b** 為 1 至 5 (例如，2 至 5)；

$\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；且

$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：

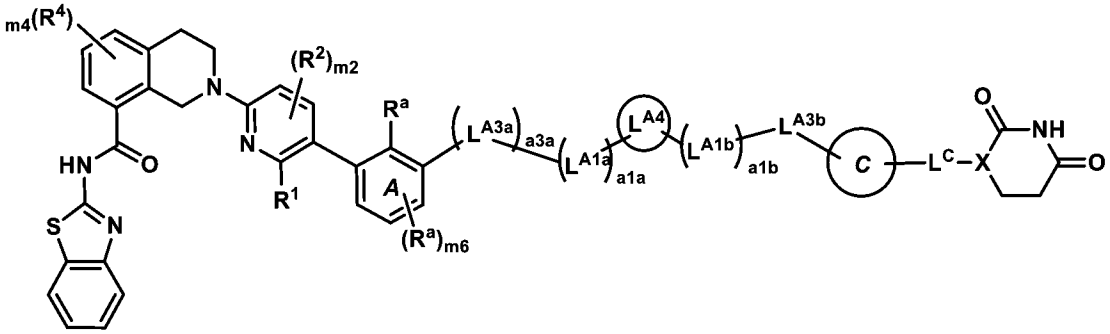
a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代。

【0147】 在式**(I-A)**或式**(I-B)**之一些實施例中，**a3** 為 1。在一些實施例中，$\mathbf{L}^{A3}$ 為-O-。在式**(I-A)**或式**(I-B)**之一些實施例中，**a3** 為 1；且 $\mathbf{L}^{A3}$ 為-O-。

【0148】 在式**(I-A)**或式**(I-B)**之一些實施例中，**a3** 為 0。

【0149】 在一些實施例中，**L** 為**(L-2)**；且式**(I)**化合物為式**(I-C)**化合物：



式(I-C)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3a 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{A3a}$ 及 $\mathbf{L}^{A3b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 7；

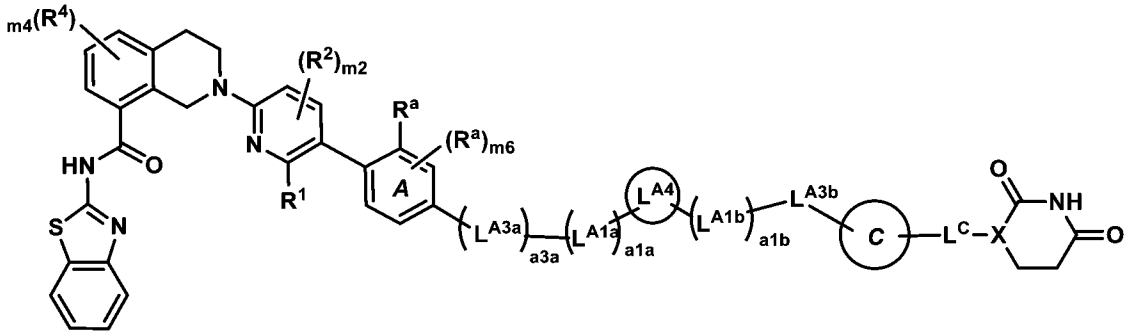
$\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CHR^L-$及$-C(R^L)_2-$；且

$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代。

【0150】 在一些實施例中，**L** 為**(L-2)**；且式**(I)**化合物為式**(I-D)**化合物：



式**(I-D)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3a 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{A3a}$ 及 $\mathbf{L}^{A3b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 7；

$\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CHR^L-$及$-C(R^L)_2-$；且

$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代；及

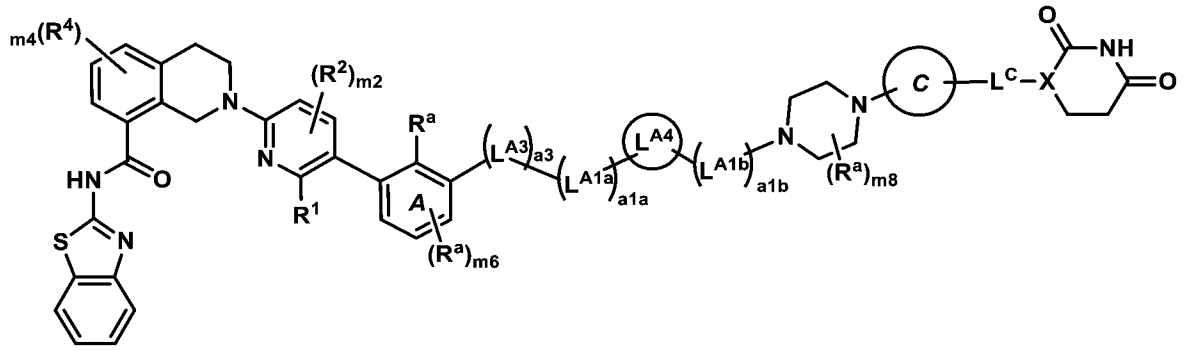
b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代。

【0151】 在式**(I-C)**或式**(I-D)**之一些實施例中，$\mathbf{L}^{A3b}$ 為-N(H)-或-N(C_{1-3}烷基)-。

【0152】 在式**(I-C)**或式**(I-D)**之一些實施例中，**a3a** 為 1。在一些實施例中，$\mathbf{L}^{A3a}$ 為-O-。

【0153】 在式**(I-C)**或式**(I-D)**之一些實施例中，**a3a** 為 0。

【0154】　在一些實施例中，**L** 為**(L-3)**；且式**(I)**化合物為式**(I-E)**化合物：



式**(I-E)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CHR^L-$及$-C(R^L)_2-$；且

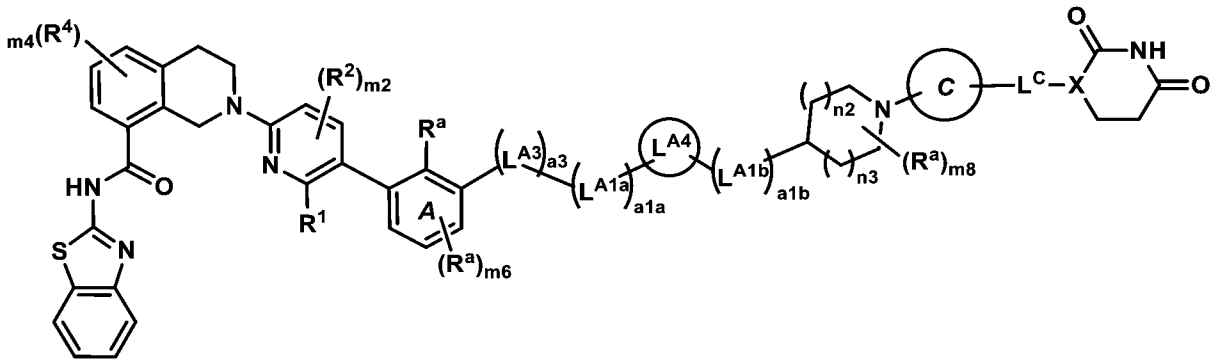
$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a)　C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b)　伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；且

m8 為 0、1 或 2。

【0155】　在一些實施例中，**L** 為**(L-3a)**；且式**(I)**化合物為式**(I-Ea)**化合物：



式**(I-Ea)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{A3}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CHR^L-$及$-C(R^L)_2-$；且

$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：

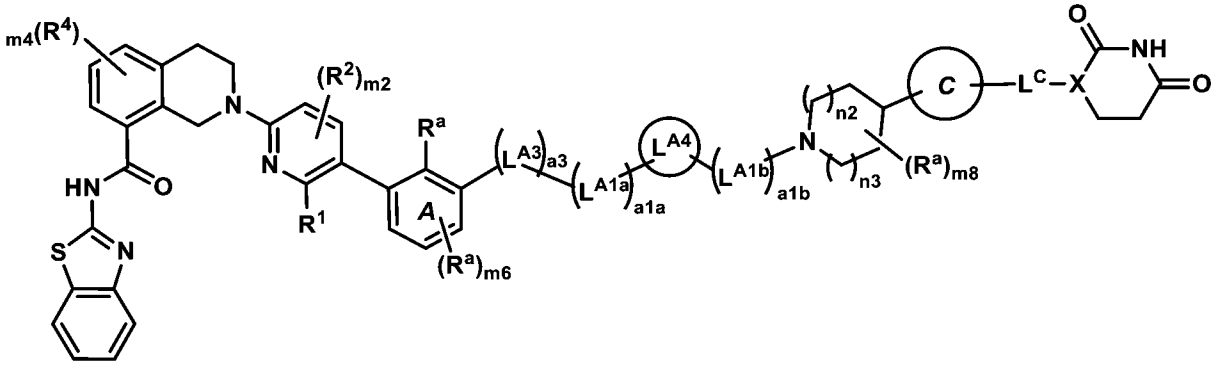
a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代；

n2 及 **n3** 獨立地為 0、1 或 2；且

m8 為 0、1 或 2。

【0156】 在一些實施例中，**L** 為**(L-3b)**；且式**(I)**化合物為式**(I-Eb)**化合物：



式**(I-Eb)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{A3}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CHR^L-$及$-C(R^L)_2-$；且

$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：

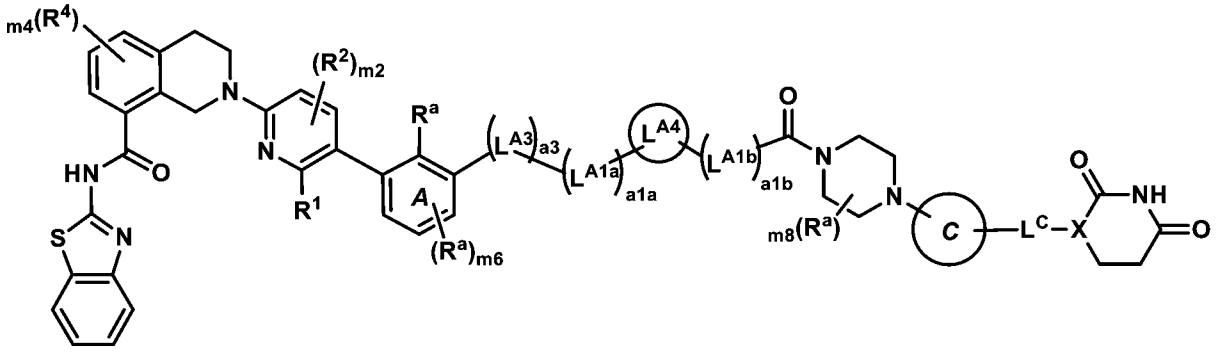
a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；

n2 及 **n3** 獨立地為 0、1 或 2；且

m8 為 0、1 或 2。

【0157】 在一些實施例中，**L** 為**(L-4)**；且式**(I)**化合物為式**(I-F)**化合物：



式**(I-F)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L^{A1a}}$及 $\mathbf{L^{A1b}}$係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；且

$\mathbf{L^{A4}}$係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；且

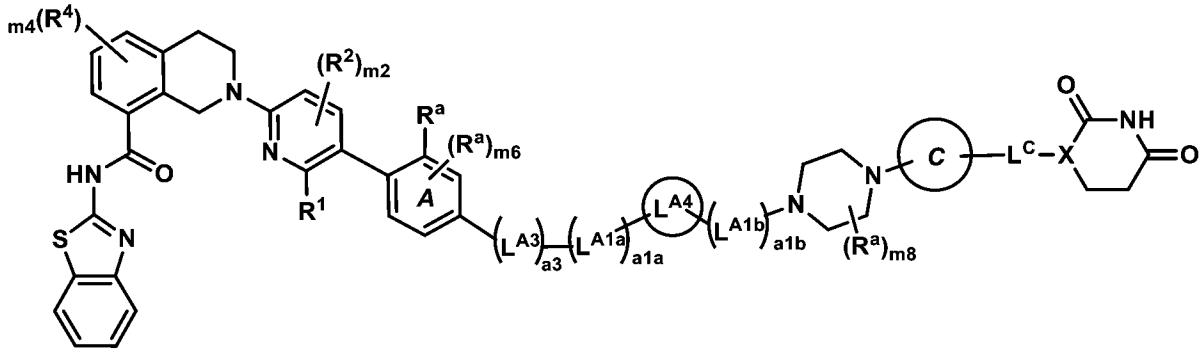
m8 為 0、1 或 2。

【0158】 在式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**或式**(I-F)**之一些實施例中，**m8** 為 0。在式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**或式**(I-F)**之一些實施例中，**m8** 為 1。在式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**或式**(I-F)**之一些實施例中，**m8** 為 2。

【0159】　在式(**I-Ea**)或式(**I-Eb**)之一些實施例中，**n2** 為 1；且 **n3** 為 1。在式(**I-Ea**)或式(**I-Eb**)之一些實施例中，**n2** 為 0；且 **n3** 為 1。

【0160】　在一些實施例中，**L** 為(**L-3**)或(**L-4**)；且式(**I**)化合物為式(**I-E**)或式(**I-F**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物為式(**I-E**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物為式(**I-F**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物為式(**I-Ea**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物為式(**I-Eb**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0161】　在一些實施例中，**L** 為(**L-3**)；且式(**I**)化合物為式(**I-G**)化合物：



式(**I-G**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R^L}$-及-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且

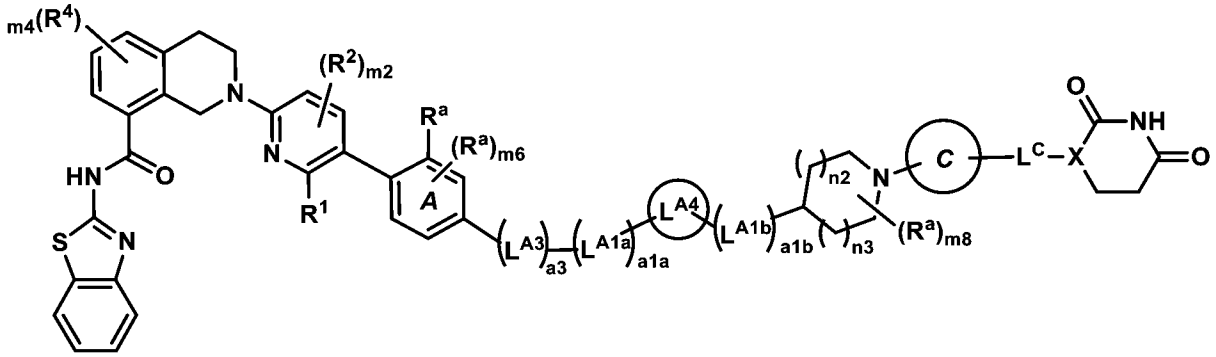
$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a)　C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b)　伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；且

m8 為 0、1 或 2。

【0162】　在一些實施例中，**L** 為**(L-3a)**；且式**(I)**化合物為式**(I-Ga)**化合物：



式**(I-Ga)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{A3}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；且

$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：

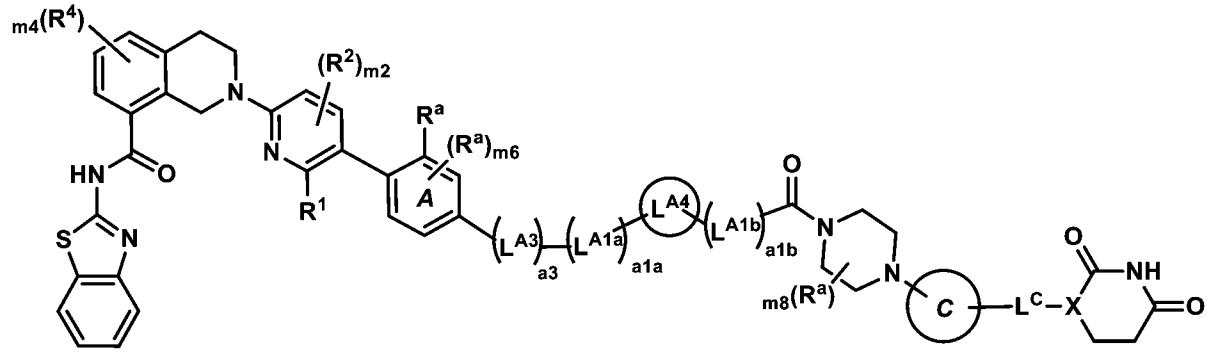
a)　C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代；及

b)　伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代；

n2 及 **n3** 獨立地為 0、1 或 2；且

m8 為 0、1 或 2。

【0163】　在一些實施例中，**L** 為**(L-4)**；且式**(I)**化合物為式**(I-H)**化合物：



式**(I-H)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L}^{\mathbf{A1a}}$ 及 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；且

$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$ 取代；且

m8 為 0、1 或 2。

【0164】 在一些實施例中，**L** 為**(L-3)**或**(L-4)**；且式**(I)**化合物為式**(I-G)**或式**(I-H)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物為式**(I-G)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物為式**(I-H)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物為式**(I-Ga)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0165】 在式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**或式**(I-H)**之一些實施例中，**a3** 為 1。在一些實施例中，$\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}$ 為-O-。在式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**或式**(I-H)**之一些實施例中，**a3** 為 1；且 $\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}$ 為-O-。

【0166】 在式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**或式**(I-H)**之一些實施例中，**a3** 為 0。

【0167】 在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**或式**(I-H)**之一些實施例中，**a1a + a1b** 為 3。

【0168】 在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、

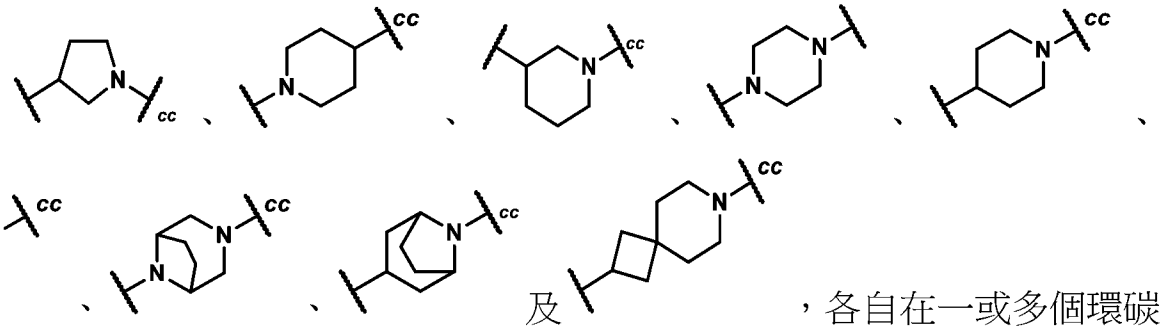
式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**或式**(I-H)**之一些實施例中，**a1a + a1b** 為 4。

【0169】　在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**或式**(I-H)**之一些實施例中，**a1a + a1b** 為 2 或 5。舉例而言，**a1a + a1b** 可為 5。

【0170】　在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**或式**(I-H)**之一些實施例中，每次出現之 $\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為-CH_2-。

【0171】　在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**或式**(I-H)**之一些實施例中，一次出現之 $\mathbf{L}^{A1a}$ 為-$CH\mathbf{R}^{L}$-或-$C(\mathbf{R}^{L})_2$-；其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A1a}$ 為-CH_2-；且每次出現之 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為-CH_2-。

【0172】　在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**或式**(I-H)**之一些實施例中，一次出現之 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為-$CH\mathbf{R}^{L}$-或-$C(\mathbf{R}^{L})_2$-；其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為-CH_2-；且每次出現之 $\mathbf{L}^{A1a}$ 為-CH_2-。

【0173】　在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**或式**(I-H)**之一些實施例中，$\mathbf{L}^{A4}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代之 4-10 員(例如，單環或雙環)伸雜環基。舉例而言，$\mathbf{L}^{A4}$ 可選自由以下組成之群：  ，各自在一或多個環碳原子處視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代，其中 ***cc*** 表示與 $\mathbf{L}^{A1b}$ 之連接點。

【0174】　在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**或式**(I-H)**之一些實施例中，各 $\mathbf{R}^{a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、-OH、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷氧基及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{c}$ 取代

之 C_{1-3} 烷基。

【0175】 在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**或式**(I-H)**之一些實施例中，存在於 $\mathbf{L^{A4}}$ 上之各 $\mathbf{R^a}$ 獨立地為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【0176】 在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**或式**(I-H)**之一些實施例中，$\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 C_{3-10} 伸環烷基。舉例而言，$\mathbf{L^{A4}}$ 可為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 1,4-伸環己基。

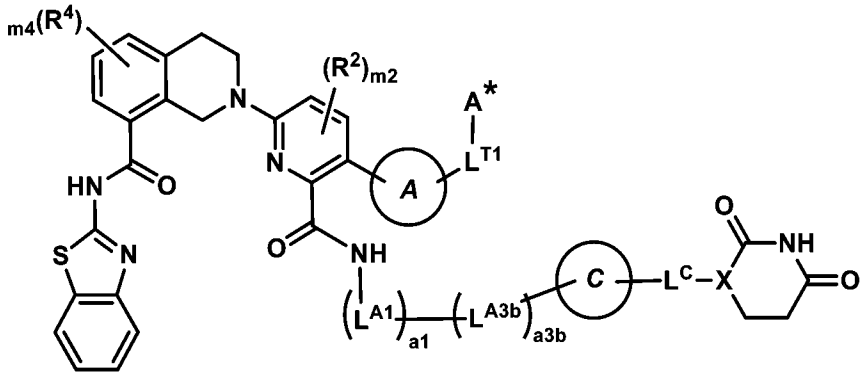
【0177】 在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**或式**(I-H)**之一些實施例中，$\mathbf{L^{A4}}$ 為伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代。舉例而言，$\mathbf{L^{A4}}$ 可為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 1,4-伸苯基。舉例而言，$\mathbf{L^{A4}}$ 可為 1,2-伸苯基或 1,3-伸苯基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代。

【0178】 在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**或式**(I-H)**之一些實施例中，**m6** 為 0。

【0179】 在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**或式**(I-H)**之一些實施例中，存在於**環 A** 上之 $\mathbf{R^a}$ 為視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【0180】 在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**或式**(I-H)**之一些實施例中，$\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH。在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**或式**(I-H)**之一些實施例中，$\mathbf{R^1}$ 為 $C(O)OC_{1-6}$ 烷基。

【0181】 在一些實施例中，**L** 為**(L-7)**，其中 **a3a** 為 0；且式**(I)**化合物為式**(II-A)**化合物：



式(**II-A**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 為伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代；

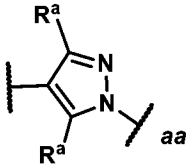
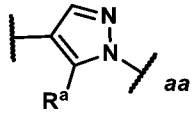
$\mathbf{L}^{T1}$ 為一鍵或 CH_2；

$\mathbf{A}^*$ 為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代之 C_{3-15} 環烷基；

$\mathbf{L}^{A3b}$ 係選自由以下組成之群：C(=O)、-O-、N(H)-及-N(C_{1-3} 烷基)-；

a3b 為 1 或 2；且

a1 為 1 至 15 之整數。

【0182】　在式(**II-A**)之一些實施例中，**環 A** 為視情況經 1-2 個 $\mathbf{R}^a$ 取代之 5 員伸雜芳基。在式(**II-A**)之一些實施例中，**環 A** 係選自由以下組成之群：  及  ，其中 ***aa*** 表示與 $\mathbf{L}^{T1}$ 之連接點。

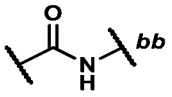
【0183】　在式(**II-A**)之一些實施例中，$\mathbf{L}^{T1}$ 為 CH_2。

【0184】　在式(**II-A**)之一些實施例中，**A***為 H。

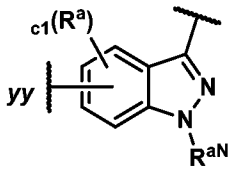
【0185】　在式(**II-A**)之一些實施例中，**A***為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代之 C_{3-15} 環烷基。舉例而言，**A***可為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代之金剛烷基。

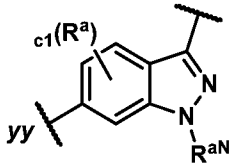
【0186】　在式(**II-A**)之一些實施例中，**a1** 為 1 至 3 之整數。在式(**II-A**)之一些實施例中，**a1** 為 4 至 6 之整數。在式(**II-A**)之一些實施例中，**a1** 為 7 至 9 之整

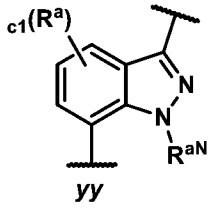
數。在式**(II-A)**之一些實施例中，**a1** 為 10 至 15 之整數。

【0187】　在式**(II-A)**之一些實施例中，-$(L^{A3b})_{a3b}$-為  ，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

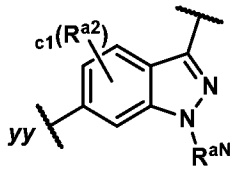
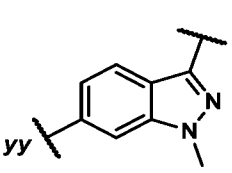
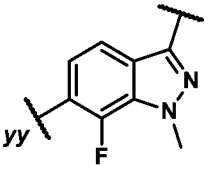
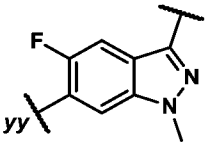
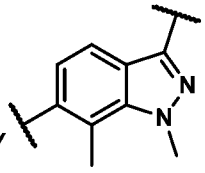
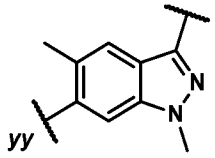
【0188】　在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**、式**(I-H)**或式**(II-A)**之一些實施例中，**m2** 為 0。在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**、式**(I-H)**或式**(II-A)**之一些實施例中，**m4** 為 0。

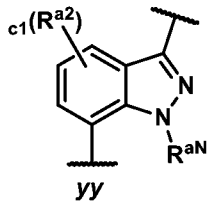
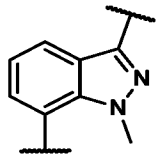
【0189】　在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**、式**(I-H)**或式**(II-A)**之一些實施例中，**環 C** 為  。

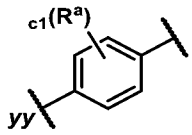
【0190】　在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**、式**(I-H)**或式**(II-A)**之一些實施例中，**環 C** 為  。

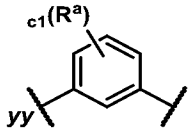
【0191】　在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**、式**(I-H)**或式**(II-A)**之一些實施例中，**環 C** 為  。

【0192】　在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**、式**(I-H)**或式**(II-A)**之一些實施例中，R^{aN} 為 C_{1-3} 烷基。舉例而言，R^{aN} 可為甲基。

【0193】 在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**、式**(I-H)**或式**(II-A)**之一些實施例中，**環 C** 為  ；$\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基(例如，甲基)；**c1** 為 0 或 1；且 $\mathbf{R^{a2}}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-3} 烷基。舉例而言，**環 C** 可為  、  、  、  或  。

【0194】 在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**、式**(I-H)**或式**(II-A)**之一些實施例中，**環 C** 為  ；$\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基(例如，甲基)；**c1** 為 0 或 1；且 $\mathbf{R^{a2}}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-3} 烷基。舉例而言，**環 C** 可為  。

【0195】 在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**、式**(I-H)**或式**(II-A)**之一些實施例中，**環 C** 為  。在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**、式**(I-H)**或式**(II-A)**之一些實施例中，**環 C** 為



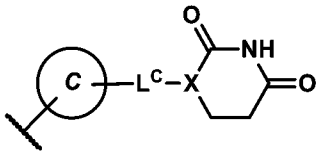
。

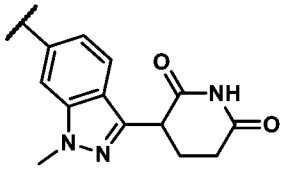
【0196】　在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**、式**(I-H)**或式**(II-A)**之一些實施例中，**c1** 為 0。

【0197】　在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**、式**(I-H)**或式**(II-A)**之一些實施例中，$\mathbf{L^C}$ 為一鍵。在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**、式**(I-H)**或式**(II-A)**之一些實施例中，$\mathbf{L^C}$ 為-NH-。

【0198】　在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**、式**(I-H)**或式**(II-A)**之一些實施例中，**X** 為 CH。

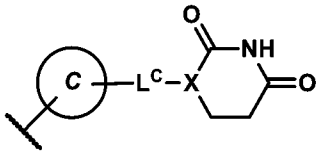
【0199】　在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**、式**(I-H)**或式**(II-A)**之一些實施例中，

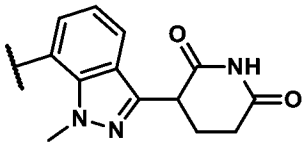


部分為


。

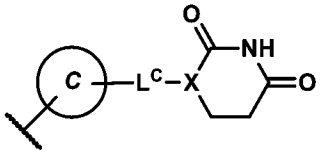
【0200】　在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**、式**(I-H)**或式**(II-A)**之一些實施例中，

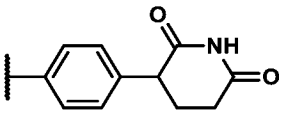


部分為


。

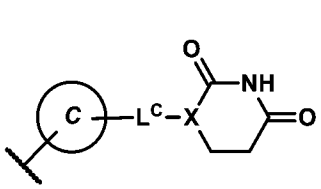
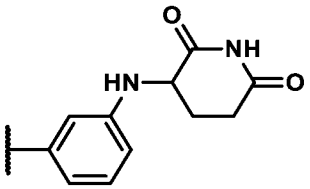
【0201】　在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、式**(I-F)**、式**(I-G)**、式**(I-Ga)**、式**(I-H)**或式**(II-A)**之一些實施例中，



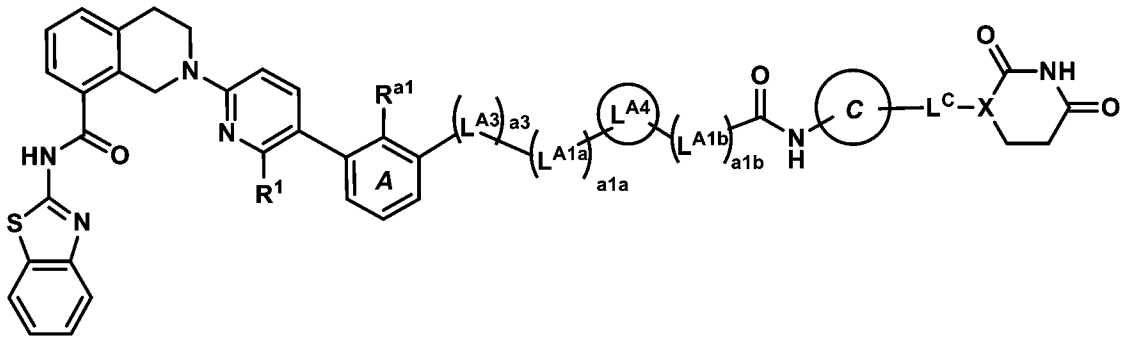
部分為


。

【0202】　在式**(I-A)**、式**(I-B)**、式**(I-C)**、式**(I-D)**、式**(I-E)**、式**(I-Ea)**、式**(I-Eb)**、

式 **(I-F)** 、式 **(I-G)** 、式 **(I-Ga)** 、式 **(I-H)** 或式 **(II-A)** 之一些實施例中，  部分為  。

【0203】 在一些實施例中，式**(I-A)**化合物為式**(I-A-1)**化合物：



式**(I-A-1)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH 或 $C(O)OC_{1-6}$ 烷基；

$\mathbf{R^{a1}}$ 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3} 烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 1 至 5 (例如，2 至 5)；

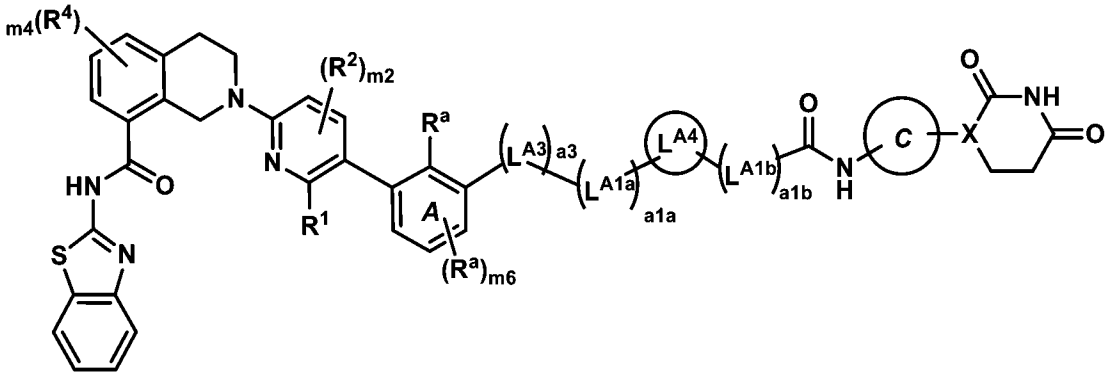
$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CHR^L-$及$-C(R^L)_2-$；且

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代。

【0204】 在一些實施例中，式**(I-A)**化合物為式**(I-A-2)**化合物：



式**(I-A-2)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

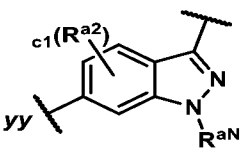
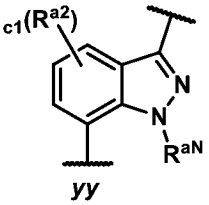
a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 1 至 5 (例如，2 至 5)；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R^L}$-及-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；

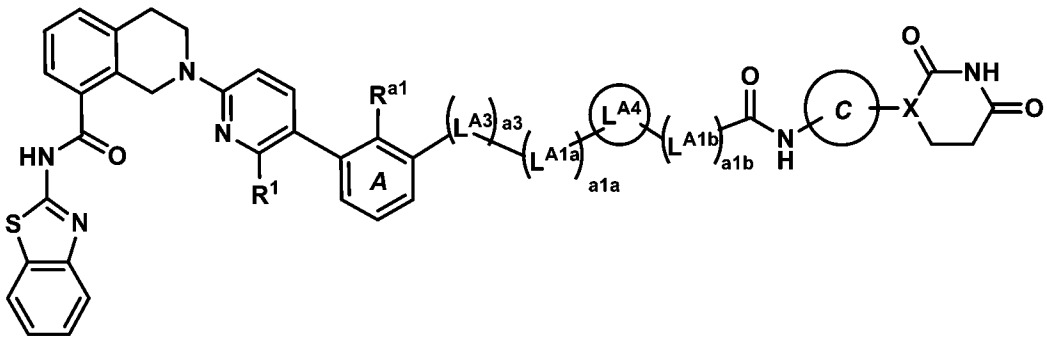
$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；且

環 C 為  或  ，其中：**c1** 為 0 或 1；$\mathbf{R^{a2}}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基；且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3}烷基。

【0205】　在一些實施例中，式**(I-A)**化合物為式**(I-A-3)**化合物：



式(**I-A-3**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH 或 $C(O)OC_{1\text{-}6}$ 烷基；

$\mathbf{R^{a1}}$ 為視情況經 1-3 個 F 取代之 $C_{1\text{-}3}$ 烷基；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N($C_{1\text{-}3}$ 烷基)-；

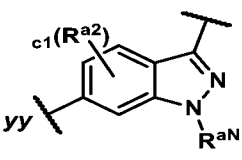
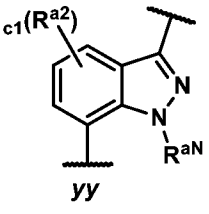
a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 1 至 5 (例如，2 至 5)；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CHR^L-$及$-C(R^L)_2-$；

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) $C_{3\text{-}10}$ 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；且

環 C 為  或  ，其中：**c1** 為 0 或 1；$\mathbf{R^{a2}}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 $C_{1\text{-}3}$ 烷基；且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 $C_{1\text{-}3}$ 烷基。

【0206】 在式(**I-A-1**)、式(**I-A-2**)或式(**I-A-3**)之一些實施例中：

a3 為 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、-CH(Me)-及$-CF_2-$；且

$\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 4-10 員(例如，含氮)伸雜環基。

【0207】　在式(**I-A-1**)、式(**I-A-2**)或式(**I-A-3**)之一些實施例中：

a3 為 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-；

a1b 為 1；

$\mathbf{L^{A1b}}$ 為$-CH_2-$；

各 $\mathbf{L^{A1a}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$及-CH(Me)-，前提條件為 0-1 個 $\mathbf{L^{A1a}}$ 為-CH(Me)-；且

$\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-2 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之 4-10 員含氮伸雜環基：-F 及視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【0208】　在式(**I-A-1**)、式(**I-A-2**)或式(**I-A-3**)之一些實施例中：

a3 為 1；

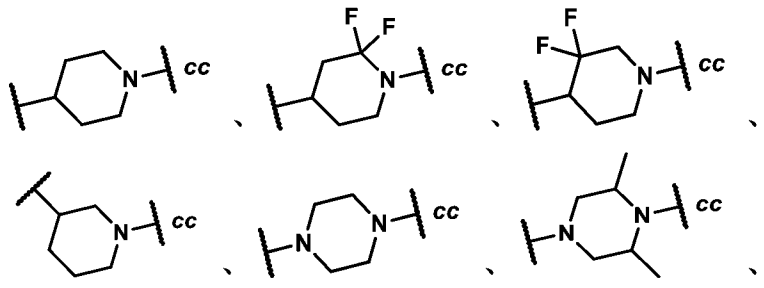
$\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-；

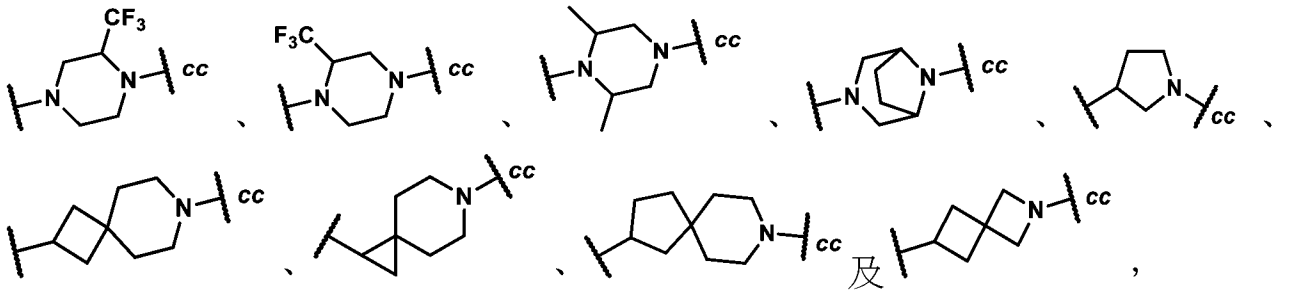
a1b 為 1；

$\mathbf{L^{A1b}}$ 為$-CH_2-$；

a1a 為 1、2 或 3；

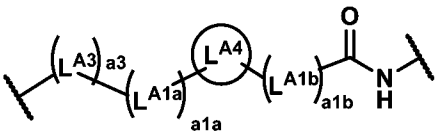
各 $\mathbf{L^{A1a}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$及-CH(Me)-，前提條件為 0-1 個 $\mathbf{L^{A1a}}$ 為-CH(Me)-；且

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群： 



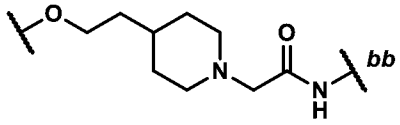
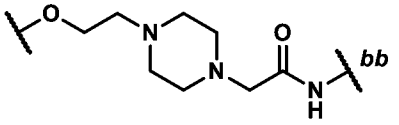
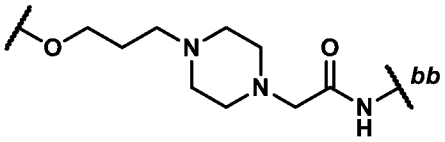
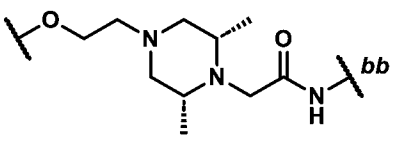
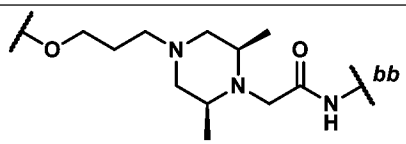
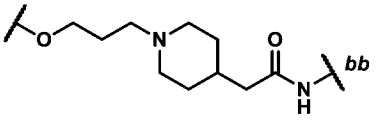
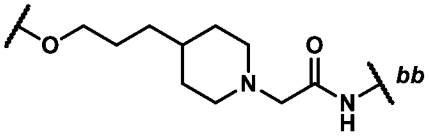
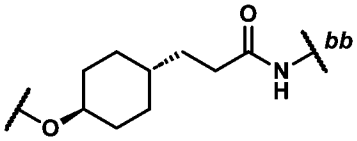
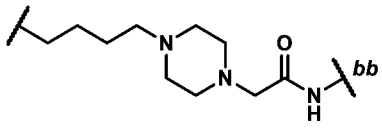
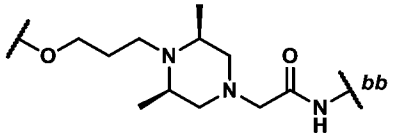
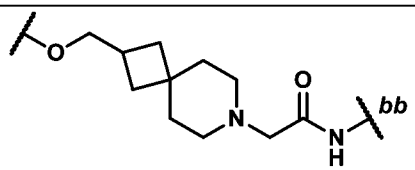
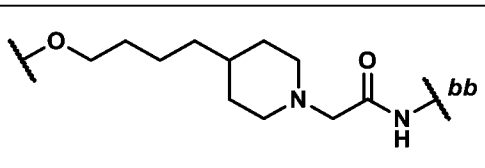
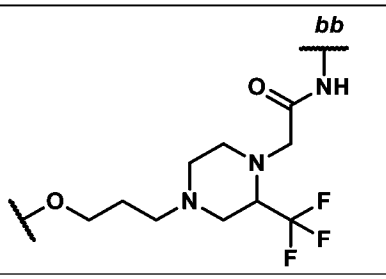
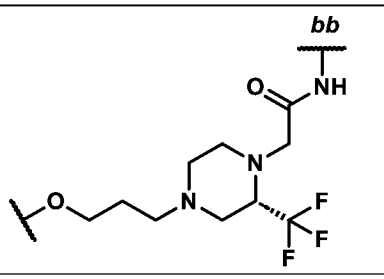
其中 ***cc*** 表示與 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 之連接點。

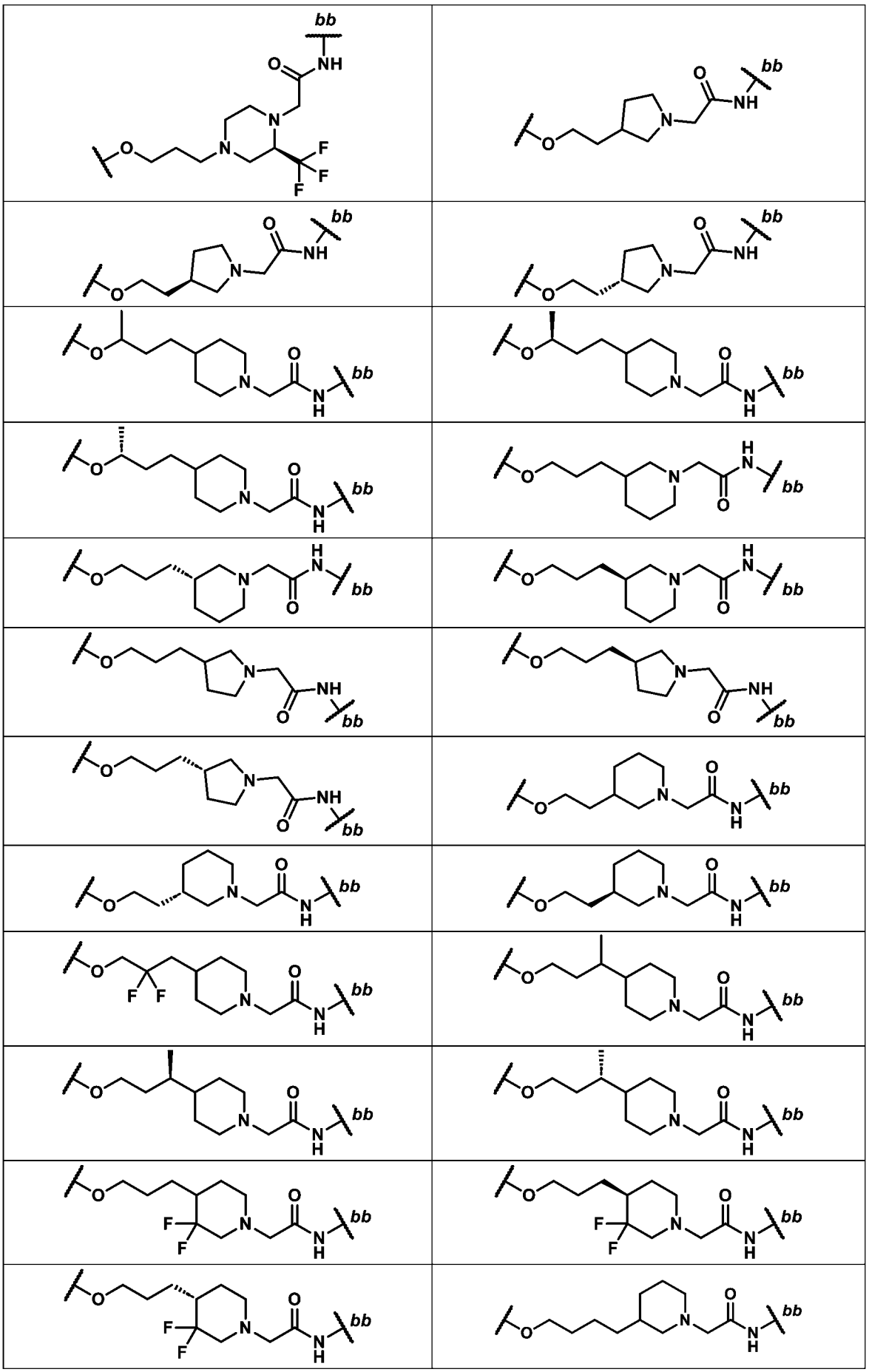
【0209】 在式(**I-A**)、式(**I-A-1**)、式(**I-A-2**)或式(**I-A-3**)之一些實施例中，

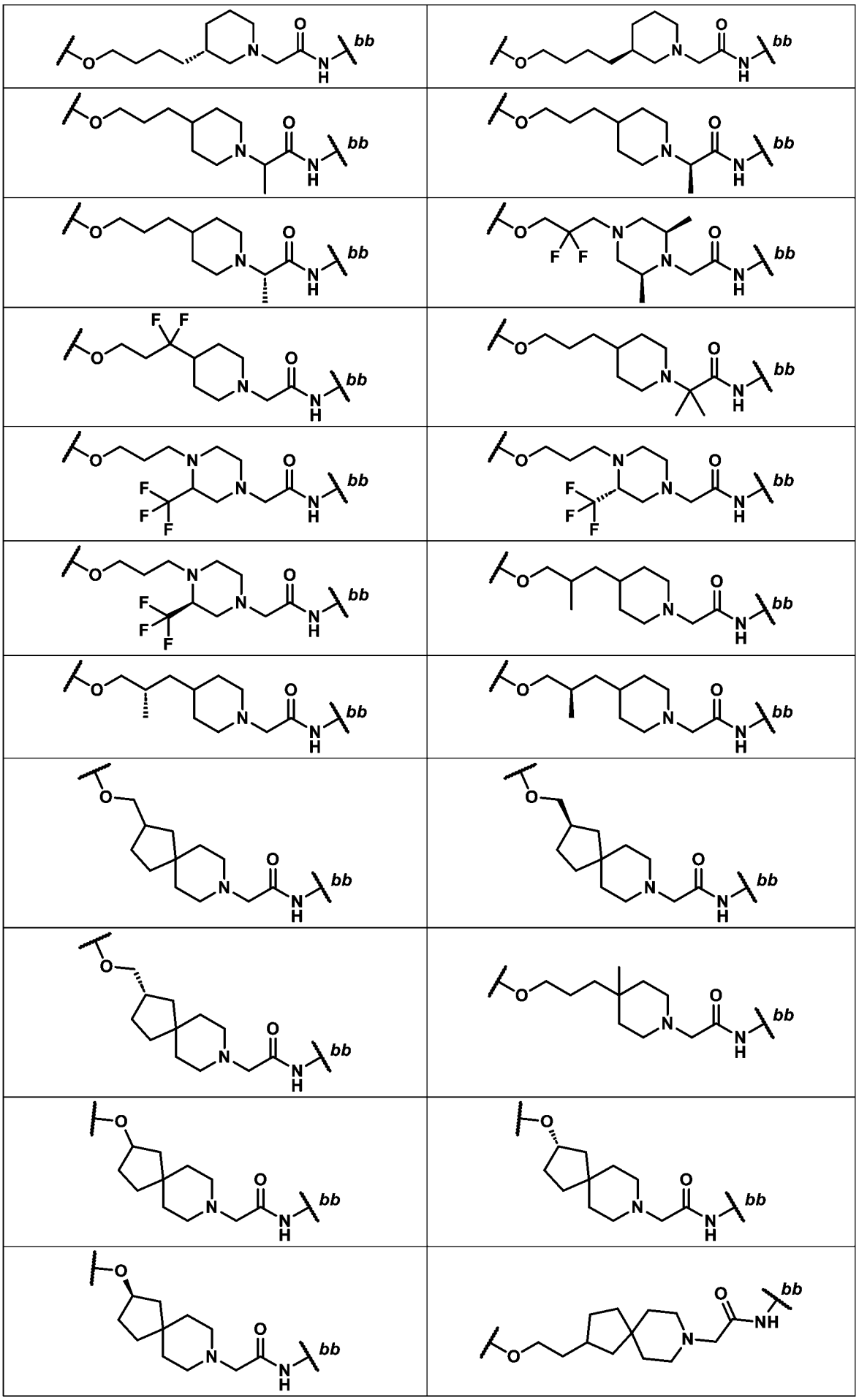


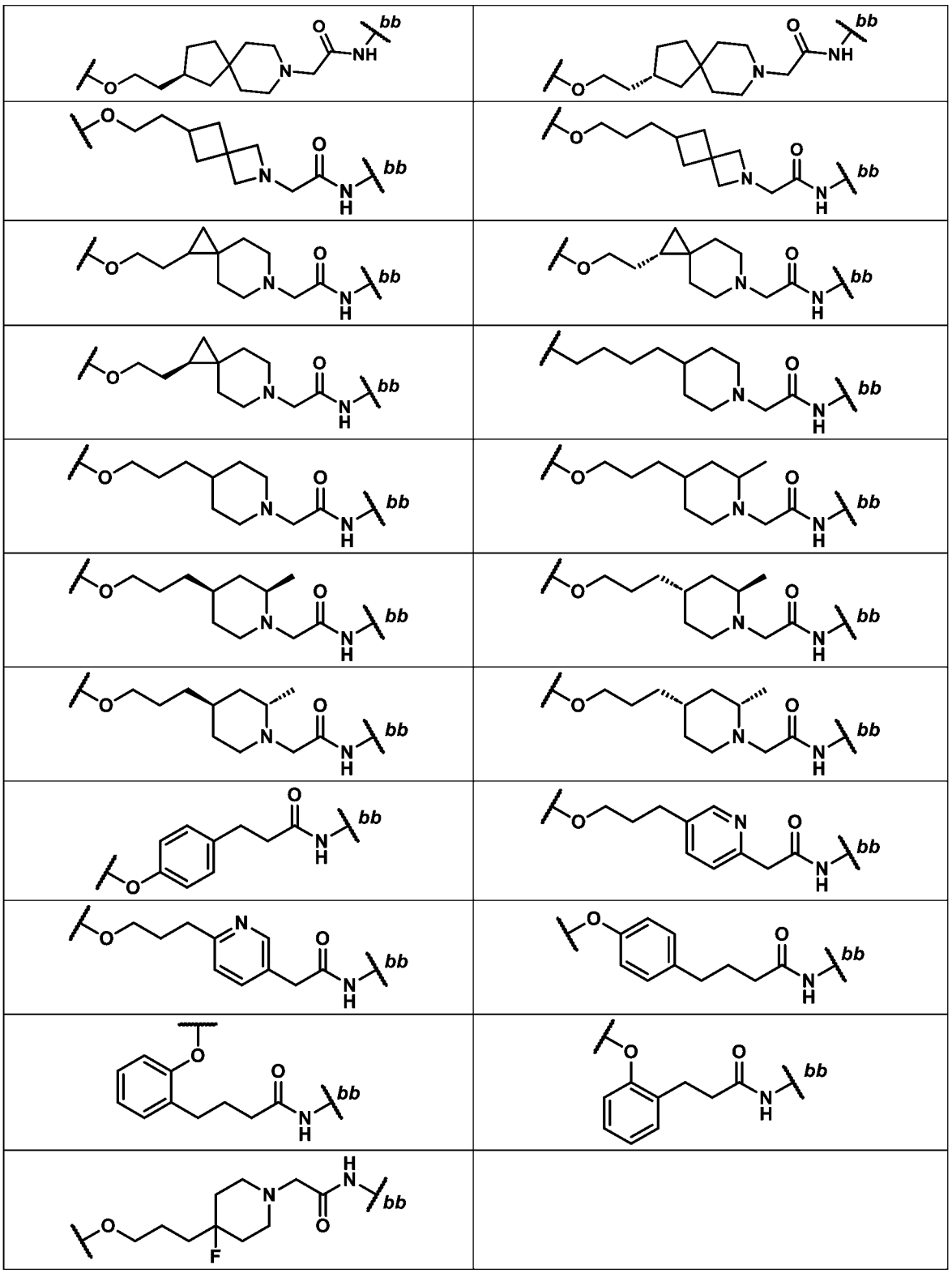
部分係選自**表(L-I-A)**中所描繪之基團：

表(L-I-A)

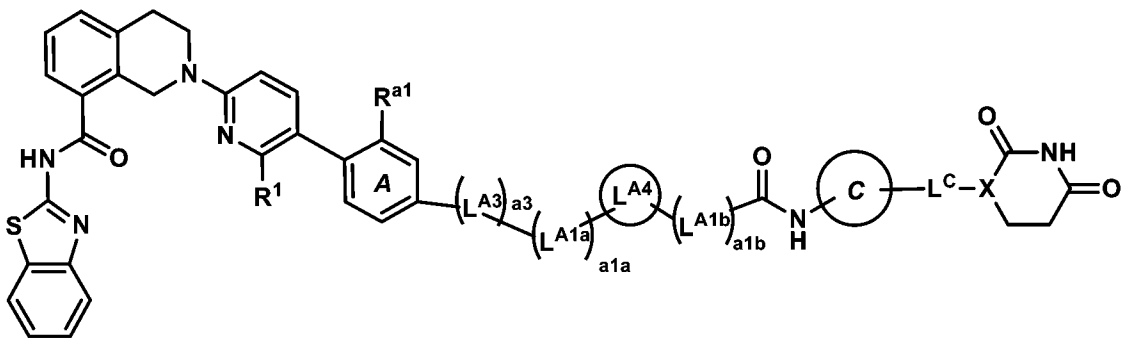






其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【0210】　在一些實施例中，式**(I-B)**化合物為式**(I-B-1)**化合物：



式(**I-B-1**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH 或 $C(O)OC_{1-6}$ 烷基；

$\mathbf{R^{a1}}$ 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3} 烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a** + **a1b** 為 1 至 5 (例如，2 至 5)；

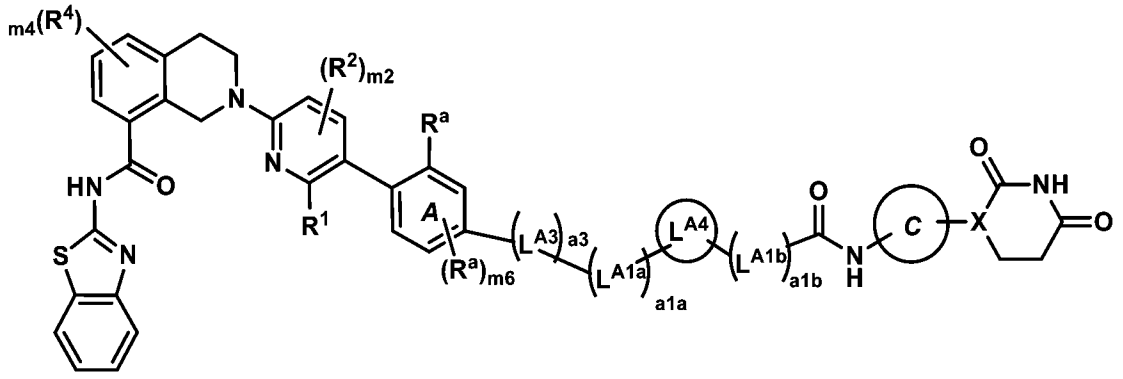
$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CHR^L-$及$-C(R^L)_2-$；且

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代。

【0211】 在一些實施例中，式(**I-B**)化合物為式(**I-B-2**)化合物：



式(**I-B-2**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

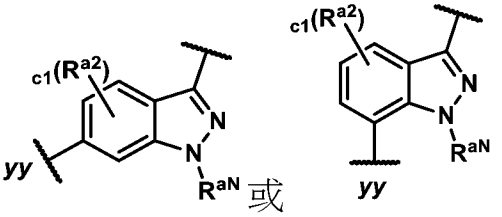
a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 1 至 5 (例如，2 至 5)；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；

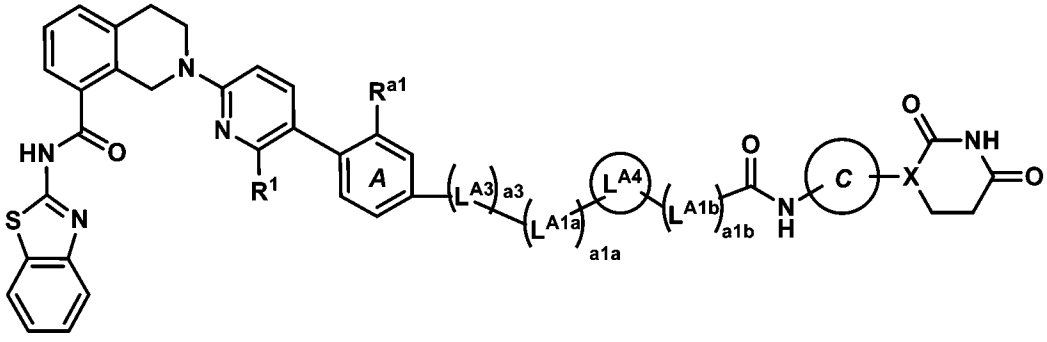
$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；且

環 C 為  或 ，其中：**c1** 為 0 或 1；$\mathbf{R^{a2}}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基；且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3}烷基。

【0212】 在一些實施例中，式**(I-B)**化合物為式**(I-B-3)**化合物：



式**(I-B-3)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH 或 C(O)OC_{1-6}烷基；

$\mathbf{R^{a1}}$ 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

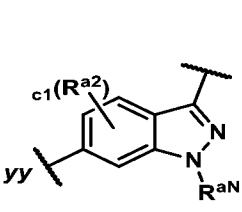
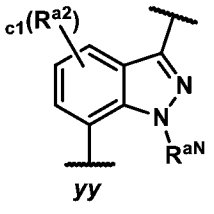
a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 1 至 5 (例如，2 至 5)；

$\mathbf{L^{A1a}}$及 $\mathbf{L^{A1b}}$係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；

$\mathbf{L^{A4}}$係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；且

環 C 為  或  ，其中：**c1** 為 0 或 1；$\mathbf{R^{a2}}$係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基；且 $\mathbf{R^{aN}}$為 C_{1-3}烷基。

【0213】　在式(**I-B**)、式(**I-B-1**)、式(**I-B-2**)或式(**I-B-3**)之一些實施例中：

a3 為 1；

$\mathbf{L^{A3}}$為-O-；

$\mathbf{L^{A1a}}$及 $\mathbf{L^{A1b}}$係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH(Me)-及-CF_2-；且

$\mathbf{L^{A4}}$為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代之 4-10 員(例如，含氮)伸雜環基。

【0214】　在式(**I-B-1**)、式(**I-B-2**)或式(**I-B-3**)之一些實施例中：

a3 為 1；

$\mathbf{L^{A3}}$為-O-；

a1b 為 1；

$\mathbf{L^{A1b}}$為-CH_2-；

各 $\mathbf{L^{A1a}}$係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-及-CH(Me)-，前提條件為 0-1 個 $\mathbf{L^{A1a}}$為-CH(Me)-；且

$\mathbf{L^{A4}}$為視情況經 1-2 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之 4-10 員含氮伸雜環基：-F 及視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-3}烷基。

【0215】　在式(**I-B-1**)、式(**I-B-2**)或式(**I-B-3**)之一些實施例中：

a3 為 1；

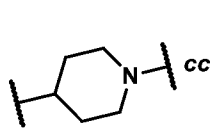
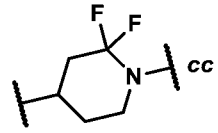
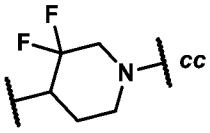
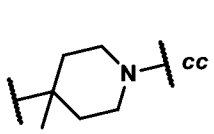
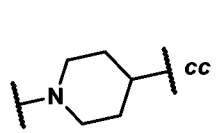
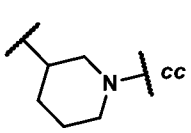
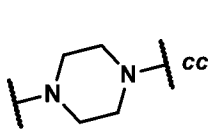
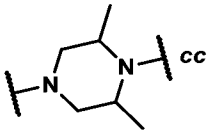
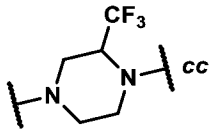
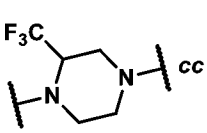
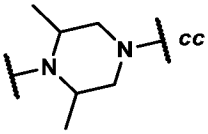
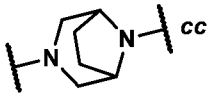
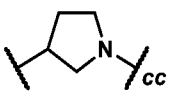
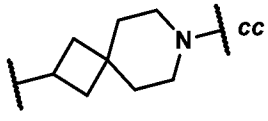
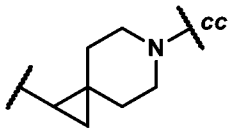
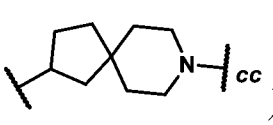
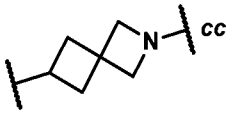
$\mathbf{L^{A3}}$為-O-；

a1b 為 1；

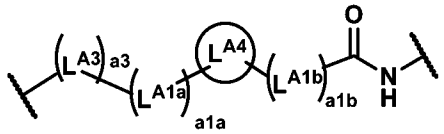
$\mathbf{L^{A1b}}$為-CH_2-；

a1a 為 1、2 或 3；

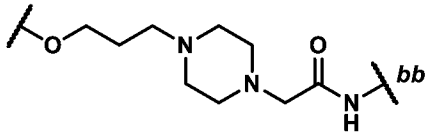
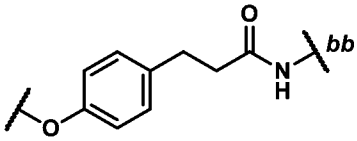
各 $\mathbf{L^{A1a}}$係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-及-CH(Me)-，前提條件為 0-1 個 $\mathbf{L^{A1a}}$為-CH(Me)-；且

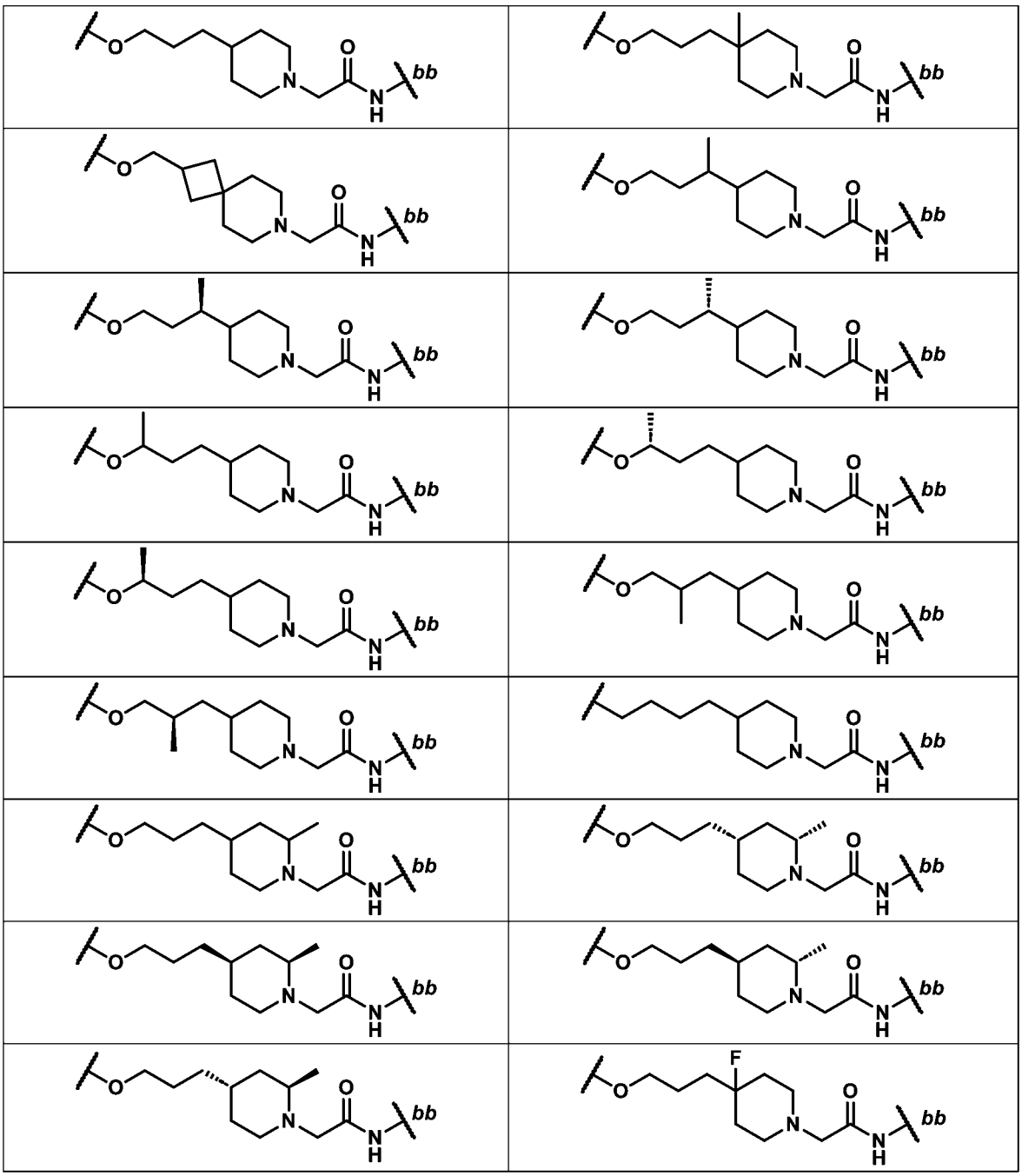
$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及  ，

其中 ***cc*** 表示與 $\mathbf{L^{A1b}}$之連接點。

【0216】　在式(**I-B-1**)、式(**I-B-2**)或式(**I-B-3**)之一些實施例中，  部分係選自**表(L-I-B)**中所描繪之基團：

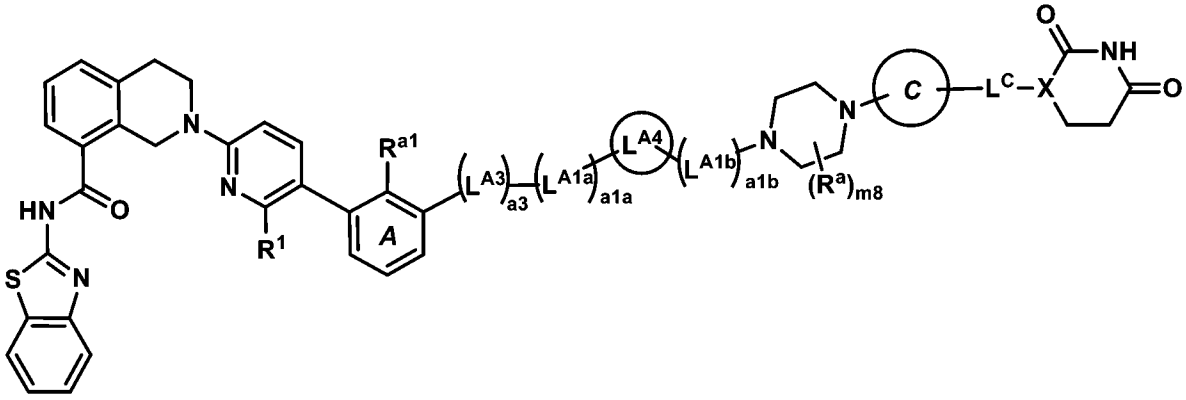
表(L-I-B)



其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【0217】　在一些實施例中，式**(I-E)**化合物為式**(I-E-1)**化合物：



式**(I-E-1)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH 或 $C(O)OC_{1-6}$ 烷基；

$\mathbf{R^{a1}}$ 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3} 烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CHR^L-$及$-C(R^L)_2-$；且

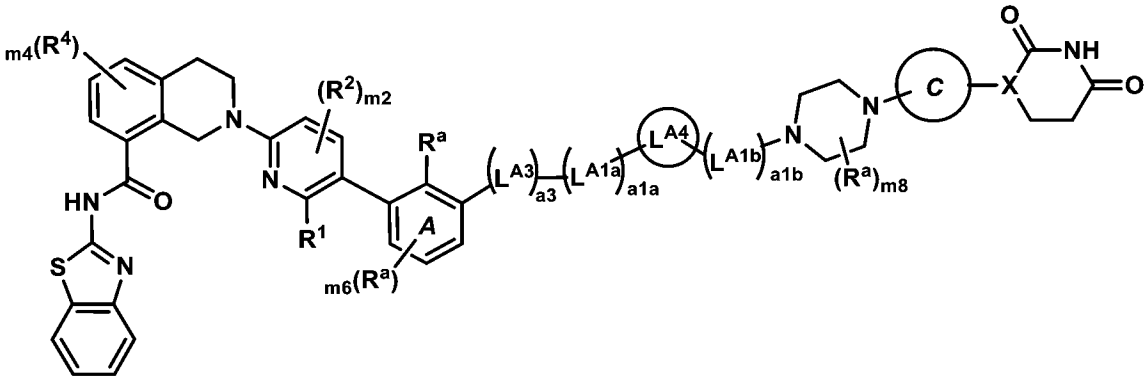
$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；且

m8 為 0、1 或 2。

【0218】 在一些實施例中，式**(I-E)**化合物為式**(I-E-2)**化合物：



式**(I-E-2)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3} 烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

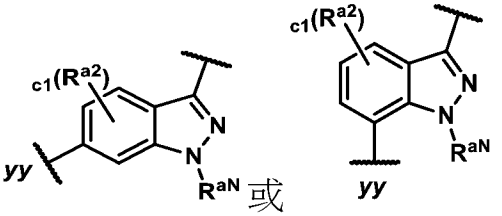
$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

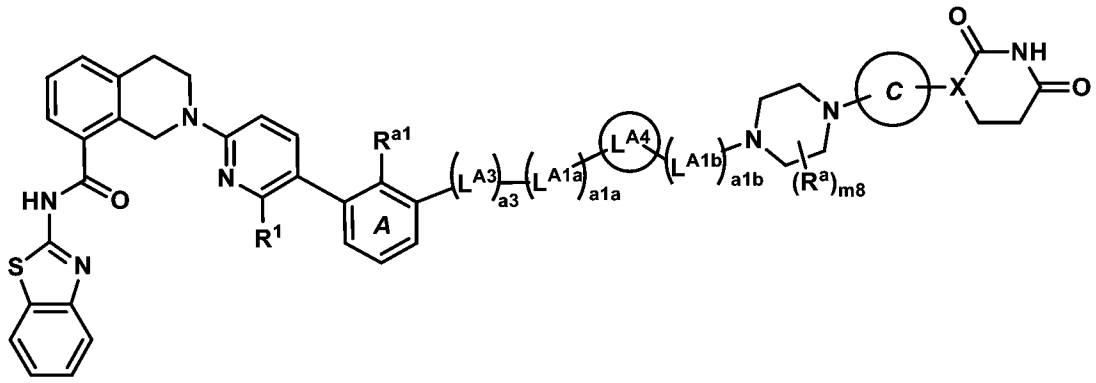
a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；

m8 為 0、1 或 2；且

環 C 為  ，其中：**c1** 為 0 或 1；$\mathbf{R^{a2}}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基；且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基。

【0219】 在一些實施例中，式**(I-E)**化合物為式**(I-E-3)**化合物：



式**(I-E-3)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH 或 $C(O)OC_{1-6}$ 烷基；

$\mathbf{R^{a1}}$ 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-$N(C_{1-3}$ 烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

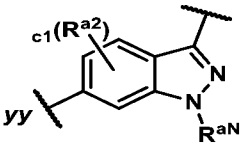
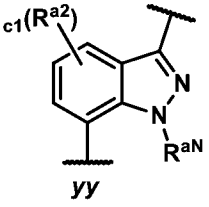
$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；

$\mathbf{L^{A4}}$係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；

m8 為 0、1 或 2；且

環 C 為  或  ，其中：**c1** 為 0 或 1；$\mathbf{R^{a2}}$係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基；且 $\mathbf{R^{aN}}$為 C_{1-3}烷基。

【0220】　在式(**I-E-1**)、式(**I-E-2**)或式(**I-E-3**)之一些實施例中：

a3 為 1；

$\mathbf{L^{A3}}$為-O-；

a1a 為 0；且

$\mathbf{L^{A4}}$係選自由以下組成之群：

視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代之 C_{3-10}伸環烷基；及

視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代之伸苯基。

【0221】　在式(**I-E-1**)、式(**I-E-2**)或式(**I-E-3**)之一些實施例中：

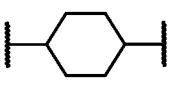
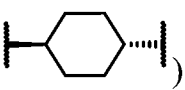
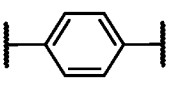
a3 為 1；

$\mathbf{L^{A3}}$為-O-；

a1a 為 0；

a1b 為 3 或 4；

各 $\mathbf{L^{A1b}}$係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-及-CH(Me)-，前提條件為 0-1 個 $\mathbf{L^{A1b}}$為-CH(Me)-；且

$\mathbf{L^{A4}}$係選自由以下組成之群：  (例如， )及  。

【0222】　在式(**I-E-1**)、式(**I-E-2**)或式(**I-E-3**)之一些實施例中：

a3 為 1；

$\mathbf{L}^{A3}$ 為-O-；

a1a 為 2、3 或 4；且

$\mathbf{L}^{A4}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代之 4-10 員伸雜環基。

【0223】　在式(**I-E-1**)、式(**I-E-2**)或式(**I-E-3**)之一些實施例中：

a3 為 1；

$\mathbf{L}^{A3}$ 為-O-；

a1a 為 2、3 或 4；

各 $\mathbf{L}^{A1a}$ 為 CH_2；

a1b 為 0、1 或 2；

各 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為 CH_2；且

$\mathbf{L}^{A4}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代之 4-8 員含氮伸雜環基。

【0224】　在式(**I-E-1**)、式(**I-E-2**)或式(**I-E-3**)之一些實施例中：

a3 為 1；

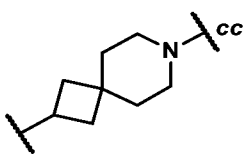
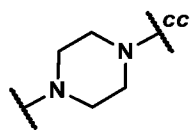
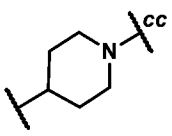
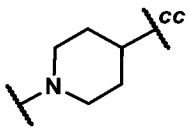
$\mathbf{L}^{A3}$ 為-O-；

a1a 為 2、3 或 4；

各 $\mathbf{L}^{A1a}$ 為 CH_2；

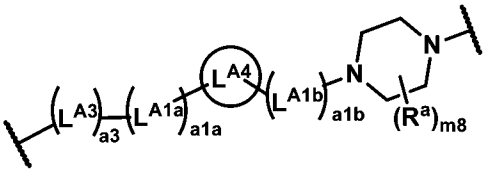
a1b 為 0、1 或 2；

各 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為 CH_2；且

$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：  、  、  及  ，

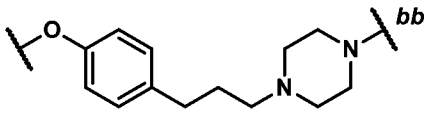
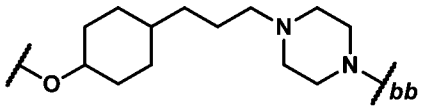
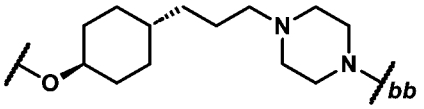
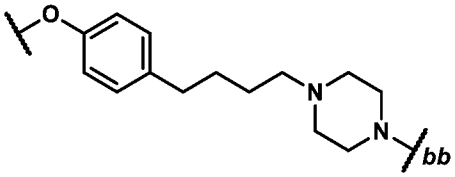
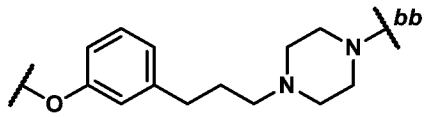
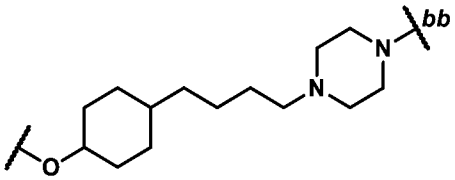
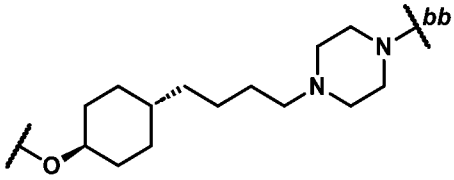
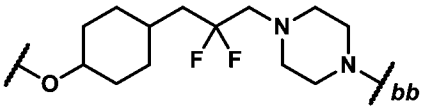
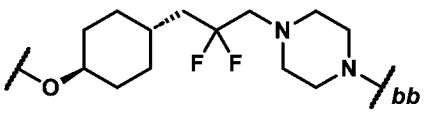
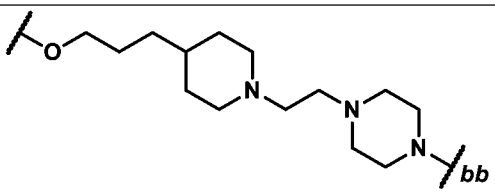
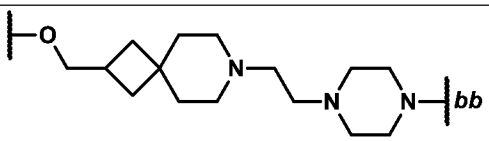
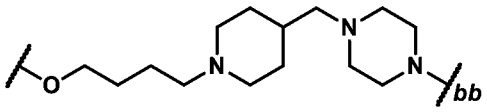
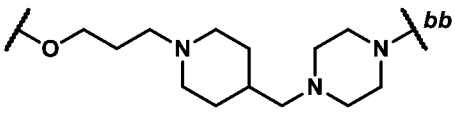
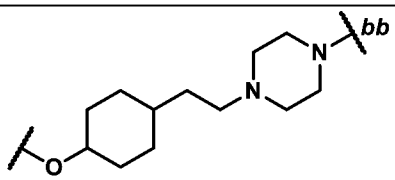
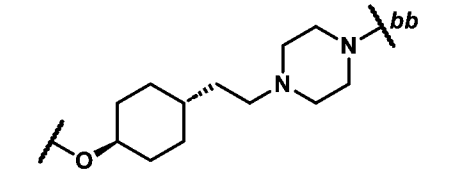
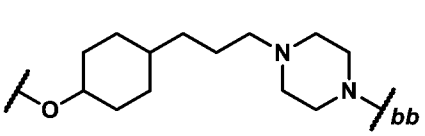
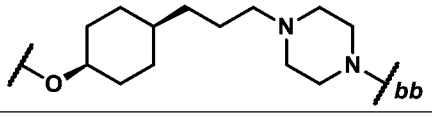
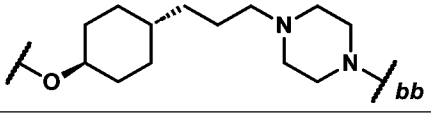
其中 ***cc*** 表示與 $\mathbf{L^{A1b}}$ 之連接點。

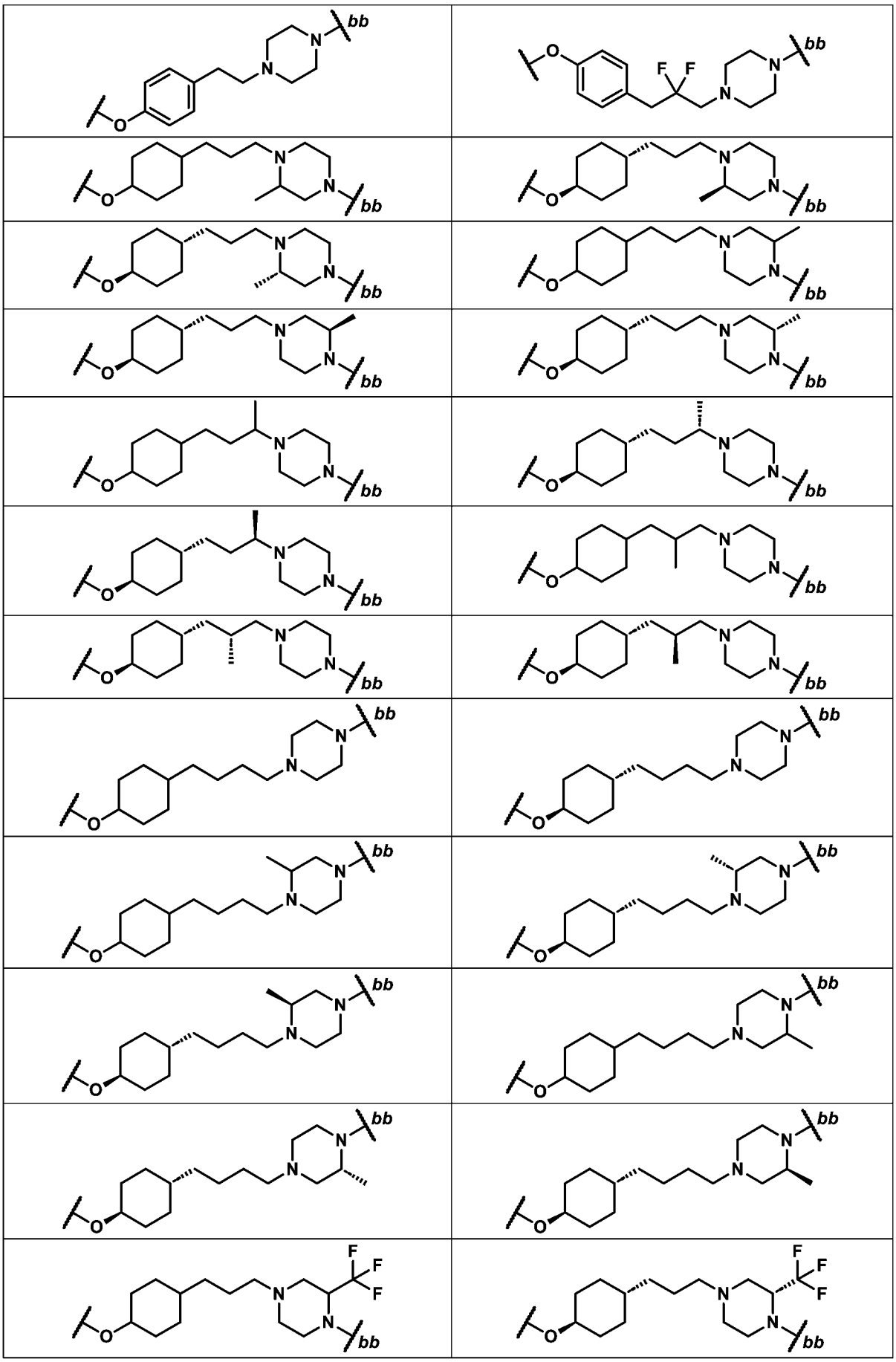
【0225】 在式(**I-E**)、式(**I-E-1**)、式(**I-E-2**)或式(**I-E-3**)之一些實施例中，

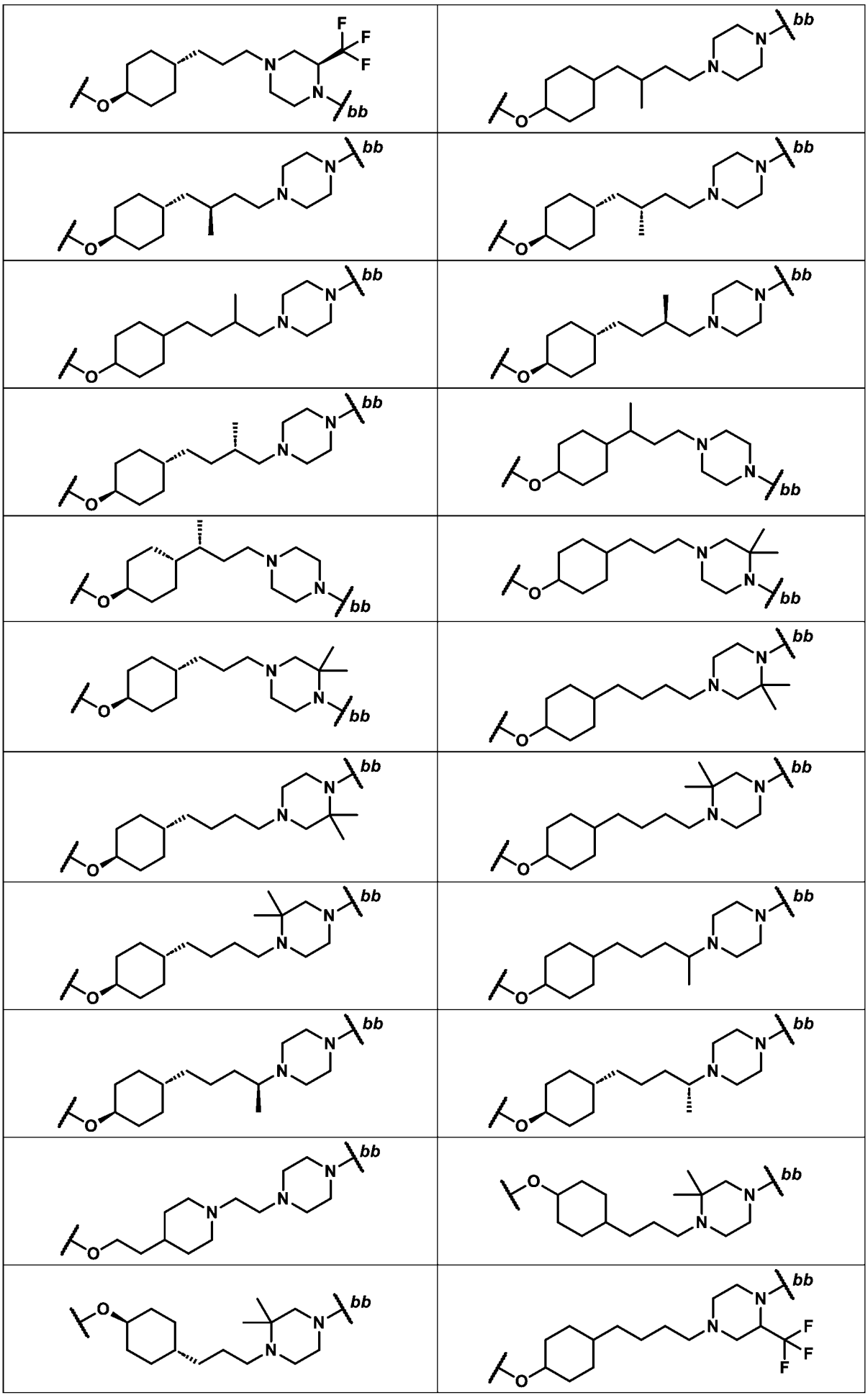


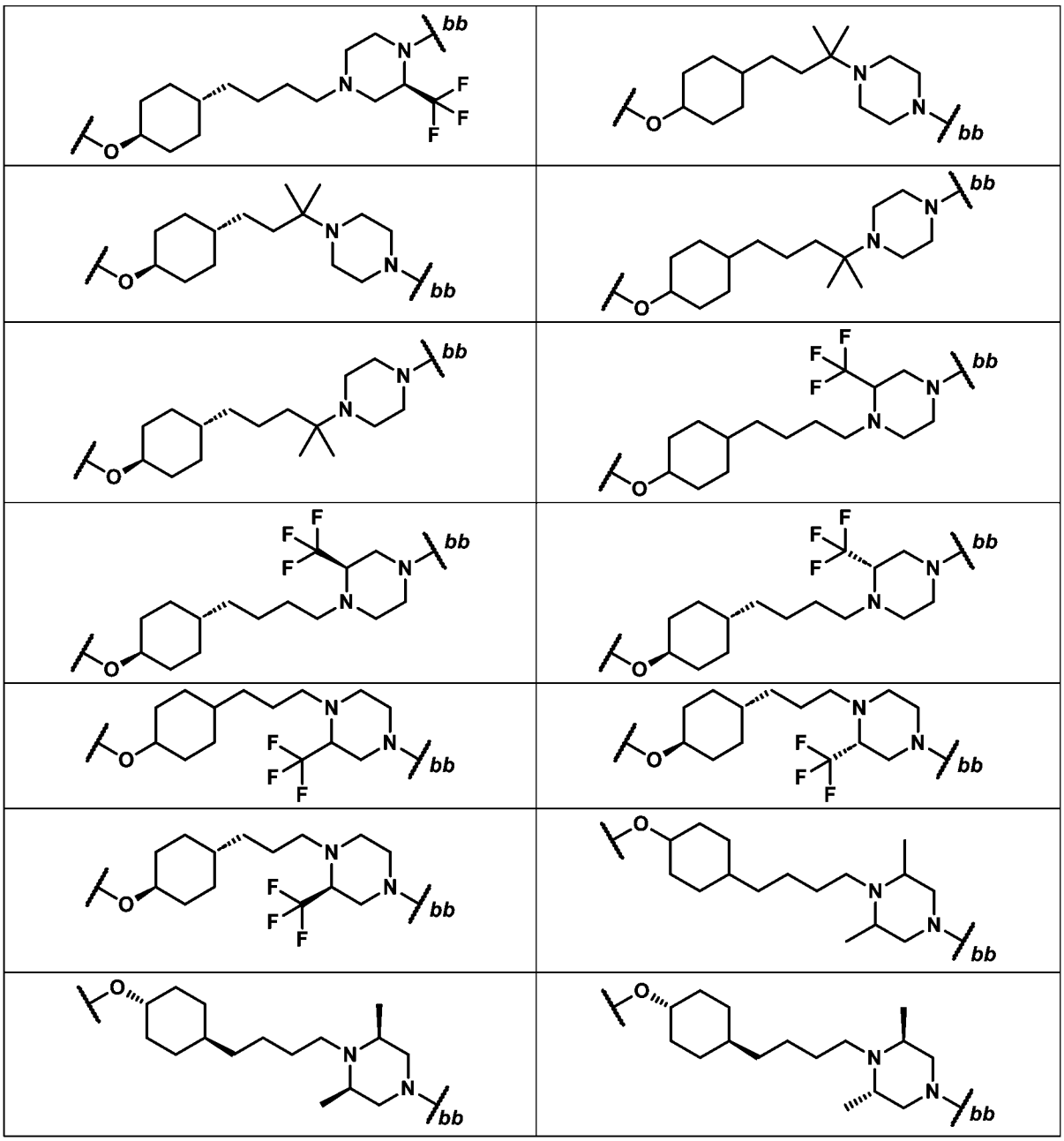
部分係選自**表(L-I-E)**中所描繪之基團：

表(L-I-E)

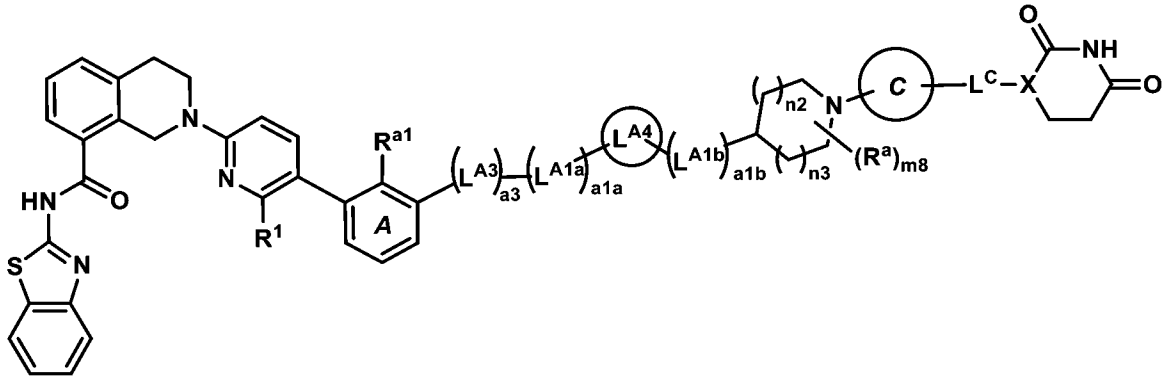






其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【0226】　在一些實施例中，式**(I-Ea)**化合物為式**(I-Ea-1)**化合物：



式(I-Ea-1)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C(O)OH 或 $C(O)OC_{1-6}$烷基；

R^{a1} 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基；

a3 為 0 或 1；

L^{A3} 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

L^{A1a} 及 **L^{A1b}** 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CHR^L-$及$-C(R^L)_2-$；且

L^{A4} 係選自由以下組成之群：

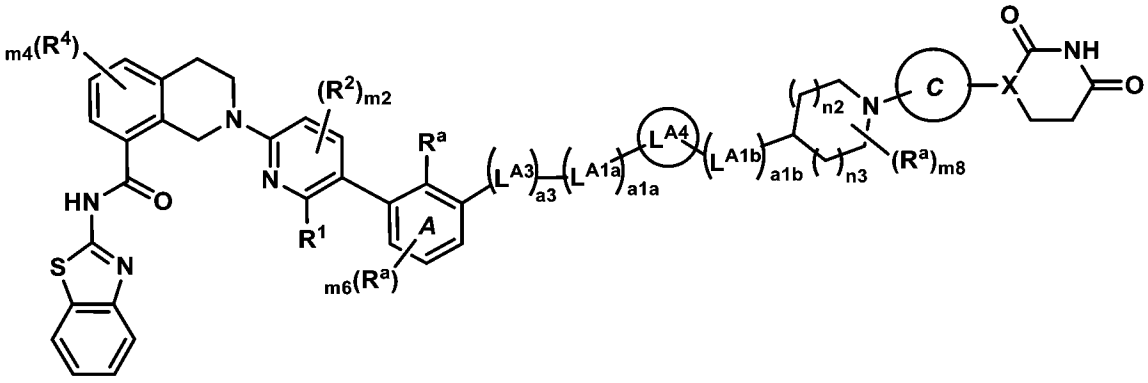
a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 **R^a** 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 **R^a** 取代；

n2 及 **n3** 獨立地為 0、1 或 2；且

m8 為 0、1 或 2。

【0227】 在一些實施例中，式**(I-Ea)**化合物為式**(I-Ea-2)**化合物：



式**(I-Ea-2)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

L^{A3} 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；

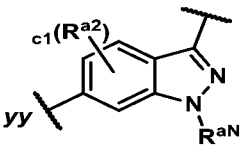
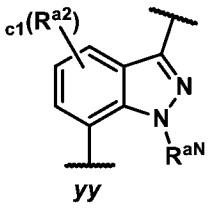
$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

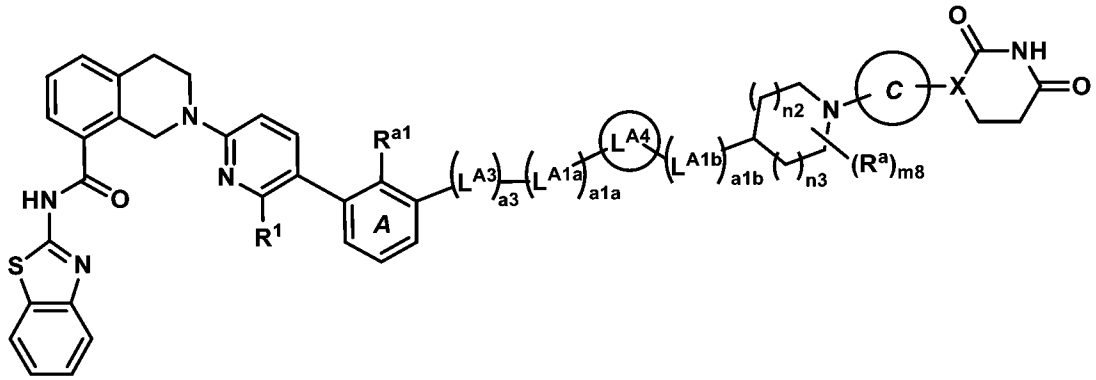
b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；

n2 及 **n3** 獨立地為 0、1 或 2；

m8 為 0、1 或 2；且

環 C 為  或  ，其中：**c1** 為 0 或 1；$\mathbf{R^{a2}}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基；且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基。

【0228】 在一些實施例中，式**(I-Ea)**化合物為式**(I-Ea-3)**化合物：



式**(I-Ea-3)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH 或 $C(O)OC_{1-6}$ 烷基；

$\mathbf{R^{a1}}$ 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3} 烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L^{A1a}}$及$\mathbf{L^{A1b}}$係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；

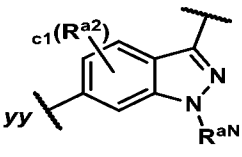
$\mathbf{L^{A4}}$係選自由以下組成之群：

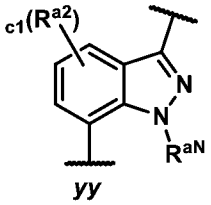
a) C_{3-10}伸環烷基或4-10員伸雜環基，各自視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代；及

b) 伸苯基或5-6員伸雜芳基，各自視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代；

m8為0、1或2；

n2及**n3**獨立地為0、1或2；且

環C為 

或 

，其中：**c1**為0或1；$\mathbf{R^{a2}}$係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經1-3個F取代之C_{1-3}烷基；且$\mathbf{R^{aN}}$為C_{1-3}烷基。

【0229】　在式(**I-Ea-1**)、式(**I-Ea-2**)或式(**I-Ea-3**)之一些實施例中：

a3為1；

$\mathbf{L^{A3}}$為-O-；

a1a為0；且

$\mathbf{L^{A4}}$係選自由以下組成之群：

視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代之C_{3-10}伸環烷基；及

視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代之伸苯基。

【0230】　在式(**I-Ea-1**)、式(**I-Ea-2**)或式(**I-Ea-3**)之一些實施例中：

a3為1；

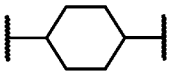
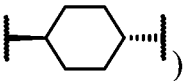
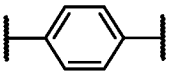
$\mathbf{L^{A3}}$為-O-；

a1a為0；

a1b為3或4；

各$\mathbf{L^{A1b}}$係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-及-CH(Me)-，前提條件為0-1個$\mathbf{L^{A1b}}$

為-CH(Me)-；且

$\mathbf{L^{A4}}$係選自由以下組成之群：  (例如， )及  。

【0231】　在式(**I-Ea-1**)、式(**I-Ea-2**)或式(**I-Ea-3**)之一些實施例中：

a3 為 1；

$\mathbf{L^{A3}}$為-O-；

a1a 為 2、3 或 4；且

$\mathbf{L^{A4}}$為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代之 4-10 員伸雜環基。

【0232】　在式(**I-Ea-1**)、式(**I-Ea-2**)或式(**I-Ea-3**)之一些實施例中：

a3 為 1；

$\mathbf{L^{A3}}$為-O-；

a1a 為 2、3 或 4；

各 $\mathbf{L^{A1a}}$為 CH_2；

a1b 為 0、1 或 2；

各 $\mathbf{L^{A1b}}$為 CH_2；且

$\mathbf{L^{A4}}$為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代之 4-8 員含氮伸雜環基。

【0233】　在式(**I-Ea-1**)、式(**I-Ea-2**)或式(**I-Ea-3**)之一些實施例中：

a3 為 1；

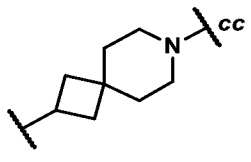
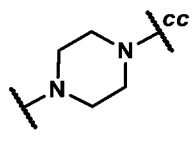
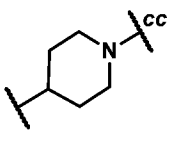
$\mathbf{L^{A3}}$為-O-；

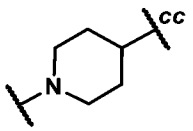
a1a 為 2、3 或 4；

各 $\mathbf{L^{A1a}}$為 CH_2；

a1b 為 0、1 或 2；

各 $\mathbf{L^{A1b}}$為 CH_2；且

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：  、  、  及

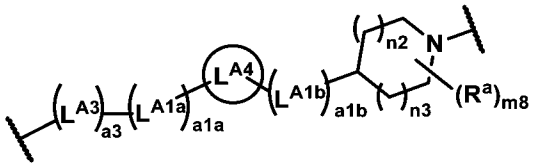


，

其中 ***cc*** 表示與 $\mathbf{L^{A1b}}$ 之連接點。

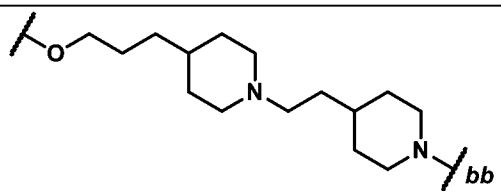
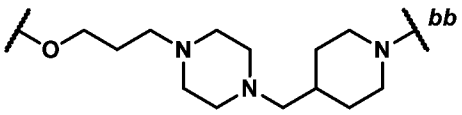
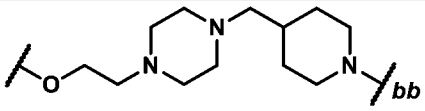
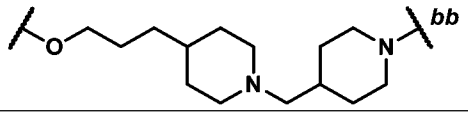
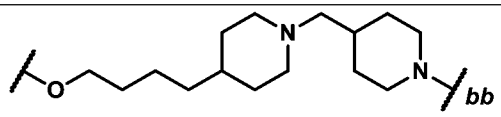
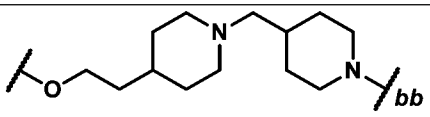
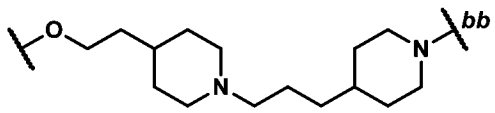
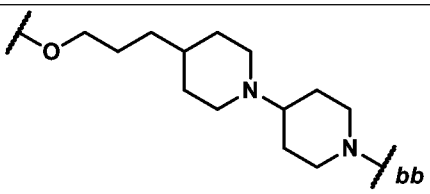
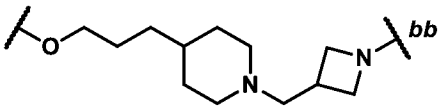
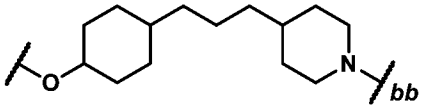
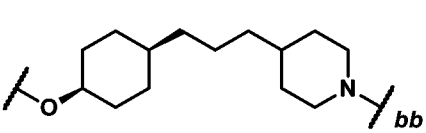
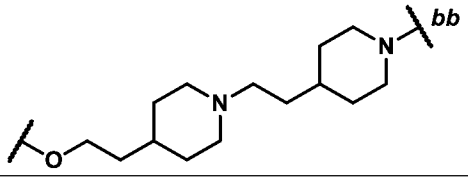
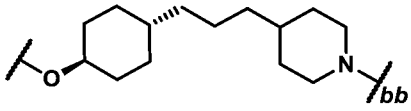
【0234】　在式(**I-Ea-1**)、式(**I-Ea-2**)或式(**I-Ea-3**)之一些實施例中，**n2** 為 1；且 **n3** 為 1。

【0235】　在式(**I-Ea-1**)、式(**I-Ea-2**)或式(**I-Ea-3**)之一些實施例中，



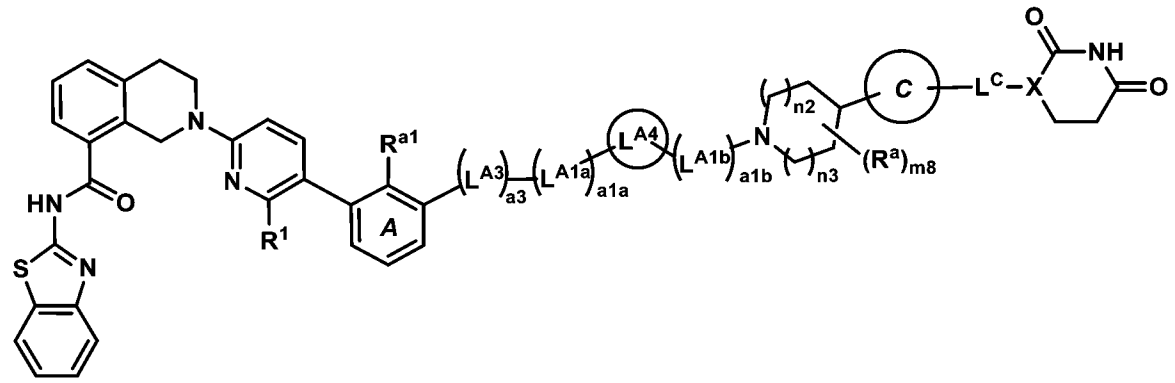
部分係選自**表(L-I-Ea)**中所描繪之基團：

表(L-I-Ea)

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【0236】　在一些實施例中，式(**I-Eb**)化合物為式(**I-Eb-1**)化合物：



式**(I-Eb-1)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{1} 為 C(O)OH 或 C(O)OC$_{1-6}$烷基；

R^{a1} 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C$_{1-3}$烷基；

a3 為 0 或 1；

L^{A3} 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C$_{1-3}$烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

L^{A1a} 及 **L**^{A1b} 係獨立地選自由以下組成之群：-CH$_2$-、-CH**R**^{L}-及-C(**R**^{L})$_2$-；且

L^{A4} 係選自由以下組成之群：

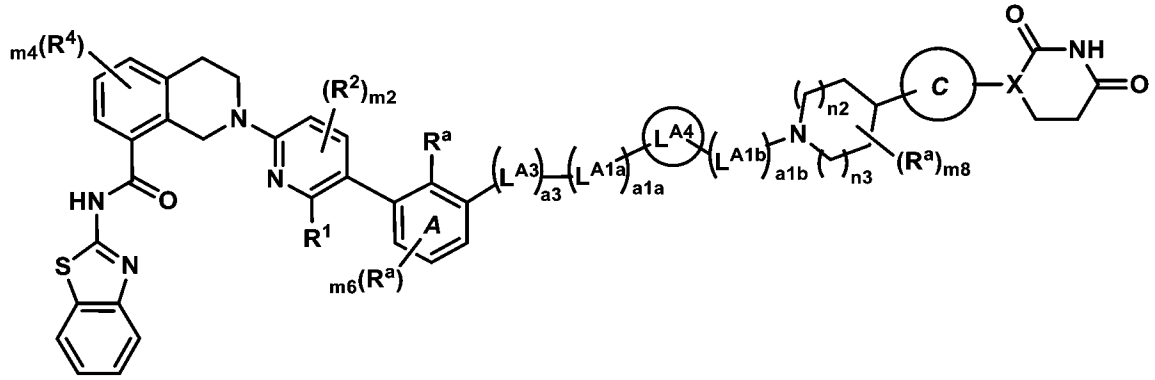
a) C$_{3-10}$伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 **R**^{a}取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 **R**^{a}取代；

n2 及 **n3** 獨立地為 0、1 或 2；且

m8 為 0、1 或 2。

【0237】 在一些實施例中，式**(I-Eb)**化合物為式**(I-Eb-2)**化合物：



式**(I-Eb-2)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；

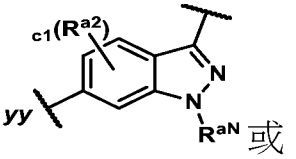
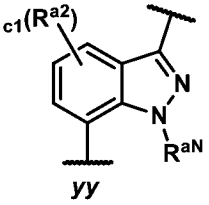
$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

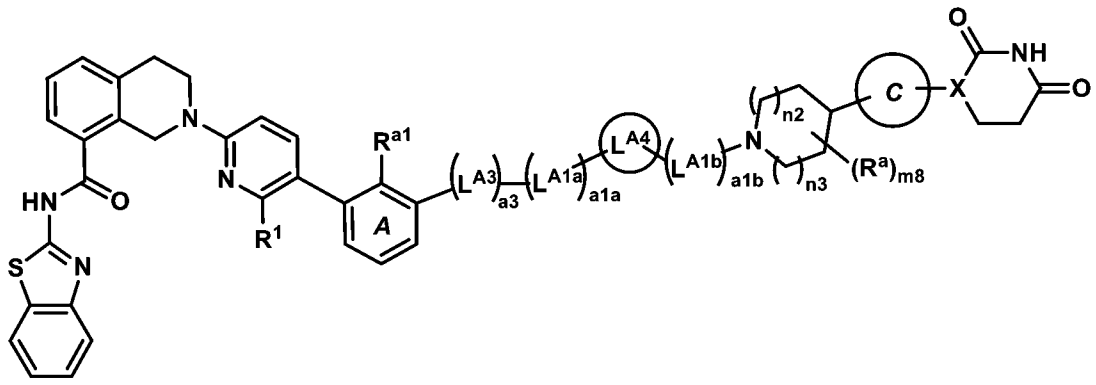
b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；

m8 為 0、1 或 2；

n2 及 **n3** 獨立地為 0、1 或 2；且

環 C 為  或  ，其中：**c1** 為 0 或 1；$\mathbf{R^{a2}}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基；且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3}烷基。

【0238】　在一些實施例中，式**(I-Eb)**化合物為式**(I-Eb-3)**化合物：



式**(I-Eb-3)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R1 為 C(O)OH 或 C(O)OC1-6 烷基；

Ra1 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C1-3 烷基；

a3 為 0 或 1；

LA3 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C1-3 烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

LA1a 及 **LA1b** 係獨立地選自由以下組成之群：-CH2-、-CH**RL**-及-C(**RL**)2-；

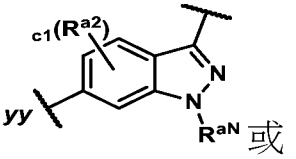
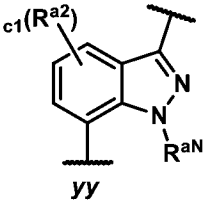
LA4 係選自由以下組成之群：

a) C3-10 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 **Ra** 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 **Ra** 取代；

m8 為 0、1 或 2；

n2 及 **n3** 獨立地為 0、1 或 2；且

環 C 為  或  ，其中：**c1** 為 0 或 1；**Ra2** 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C1-3 烷基；且 **RaN** 為 C1-3 烷基。

【0239】　在式(**I-Eb-1**)、式(**I-Eb-2**)或式(**I-Eb-3**)之一些實施例中：

a3 為 1；

LA3 為-O-；

a1a 為 0；且

LA4 係選自由以下組成之群：

視情況經 1-3 個 **Ra** 取代之 C3-10 伸環烷基；及

視情況經 1-3 個 **Ra** 取代之伸苯基。

【0240】　在式(**I-Eb-1**)、式(**I-Eb-2**)或式(**I-Eb-3**)之一些實施例中：

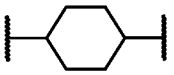
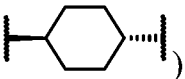
a3 為 1；

$\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}$ 為-O-；

a1a 為 0；

a1b 為 3 或 4；

各 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-及-CH(Me)-，前提條件為 0-1 個 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 為-CH(Me)-；且

$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$ 係選自由以下組成之群：  (例如， )及  。

【0241】　在式(**I-Eb-1**)、式(**I-Eb-2**)或式(**I-Eb-3**)之一些實施例中：

a3 為 1；

$\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}$ 為-O-；

a1a 為 2、3 或 4；且

$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$ 取代之 4-10 員伸雜環基。

【0242】　在式(**I-Eb-1**)、式(**I-Eb-2**)或式(**I-Eb-3**)之一些實施例中：

a3 為 1；

$\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}$ 為-O-；

a1a 為 2、3 或 4；

各 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1a}}$ 為 CH_2；

a1b 為 0、1 或 2；

各 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 為 CH_2；且

$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$ 取代之 4-8 員含氮伸雜環基。

【0243】　在式(**I-Eb-1**)、式(**I-Eb-2**)或式(**I-Eb-3**)之一些實施例中：

a3 為 1；

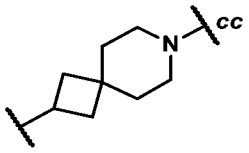
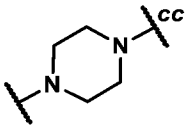
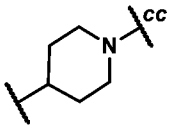
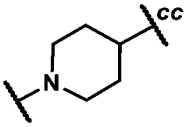
$\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}$ 為-O-；

a1a 為 2、3 或 4；

各 $\mathbf{L^{A1a}}$ 為 CH_2；

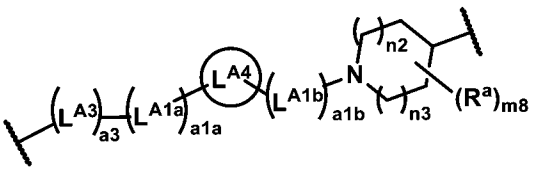
a1b 為 0、1 或 2；

各 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為 CH_2；且

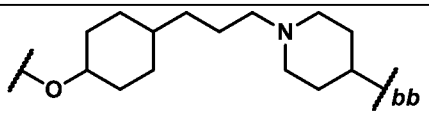
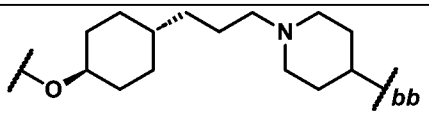
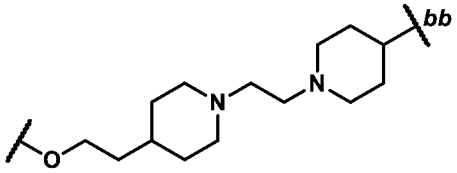
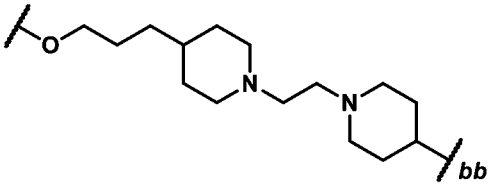
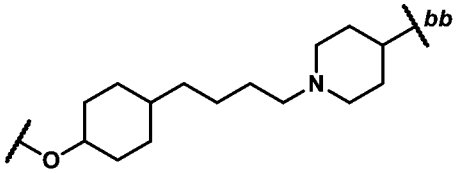
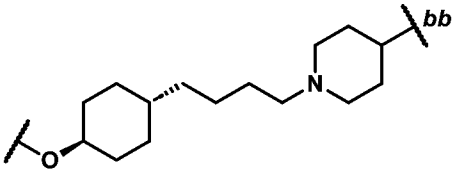
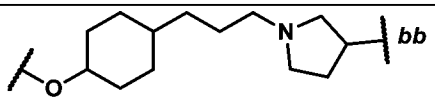
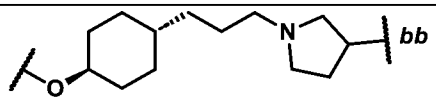
$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：  、  、  及  ，

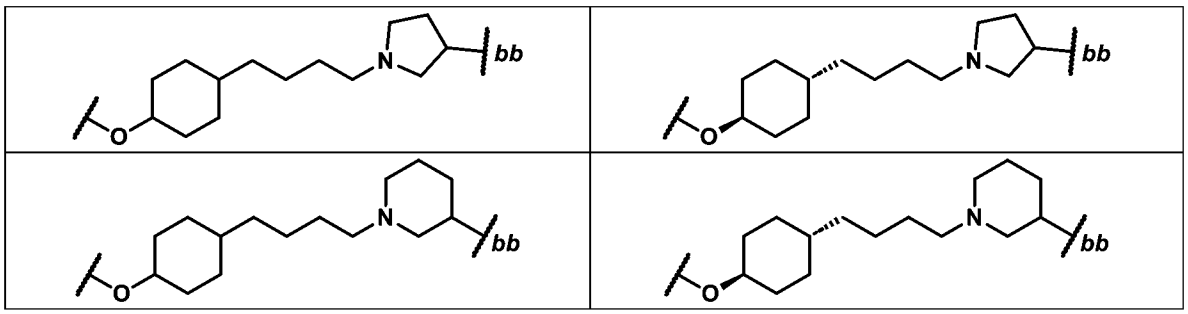
其中 ***cc*** 表示與 $\mathbf{L^{A1b}}$ 之連接點。

【0244】 在式(**I-Eb-1**)、式(**I-Eb-2**)或式(**I-Eb-3**)之一些實施例中，**n2** 為 1；且 **n3** 為 1。

【0245】 在式(**I-Eb-1**)、式(**I-Eb-2**)或式(**I-Eb-3**)之一些實施例中，  部分係選自**表(L-I-Eb)**中所描繪之基團：

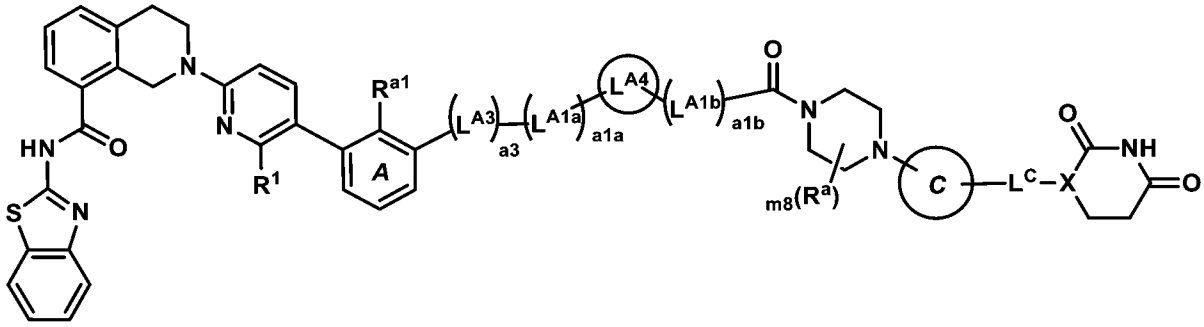
表(L-I-Eb)：



其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【0246】　在一些實施例中，式**(I-F)**化合物為式**(I-F-1)**化合物：



式**(I-F-1)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH 或 $C(O)OC_{1\text{-}6}$ 烷基；

$\mathbf{R^{a1}}$ 為視情況經 1-3 個 F 取代之 $C_{1\text{-}3}$ 烷基；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N($C_{1\text{-}3}$ 烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CHR^L-$及$-C(R^L)_2-$；且

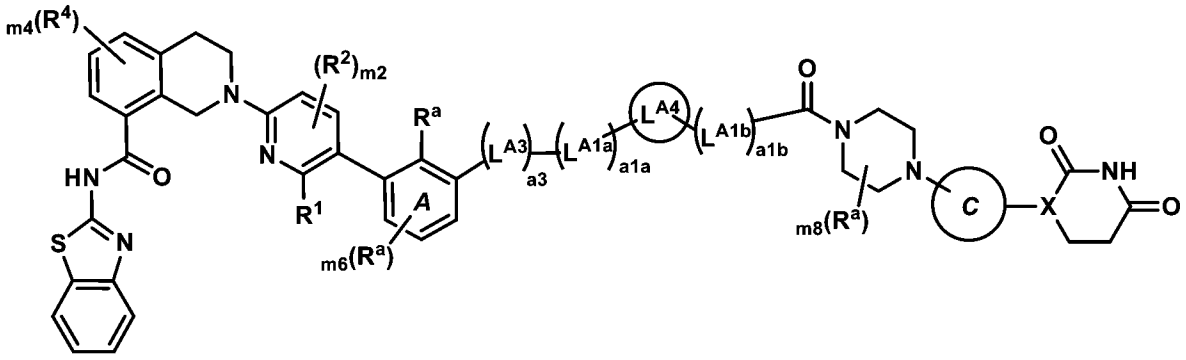
$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a)　$C_{3\text{-}10}$ 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b)　伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；且

m8 為 0、1 或 2。

【0247】　在一些實施例中，式**(I-F)**化合物為式**(I-F-2)**化合物：



式(**I-F-2**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

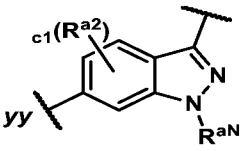
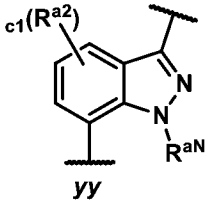
$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R^L}$-及-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

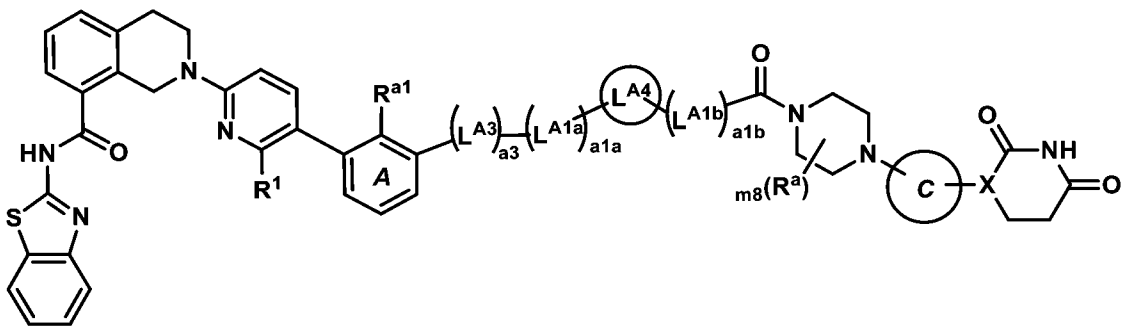
a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；

m8 為 0、1 或 2；且

環 C 為  或  ，其中：**c1** 為 0 或 1；$\mathbf{R^{a2}}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基；且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3}烷基。

【0248】　在一些實施例中，式(**I-F**)化合物為式(**I-F-3**)化合物：



式(**I-F-3**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{1} 為 C(O)OH 或 C(O)OC$_{1-6}$烷基；

R^{a1} 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C$_{1-3}$烷基；

a3 為 0 或 1；

L^{A3} 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C$_{1-3}$烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

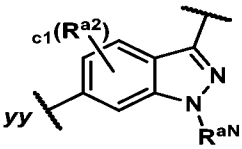
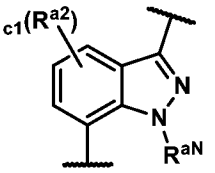
L^{A1a} 及 **L**^{A1b} 係獨立地選自由以下組成之群：-CH$_2$-、-CH**R**^{L}-及-C(**R**^{L})$_2$-；

L^{A4} 係選自由以下組成之群：

a) C$_{3-10}$伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 **R**^{a} 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 **R**^{a} 取代；

m8 為 0、1 或 2；且

環 C 為  或  ，其中：**c1** 為 0 或 1；**R**^{a2} 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C$_{1-3}$烷基；且 **R**^{aN} 為 C$_{1-3}$烷基。

【0249】 在式(**I-F-1**)、式(**I-F-2**)或式(**I-F-3**)之一些實施例中：

a3 為 1；

L^{A3} 為-O-；

a1a 為 0；且

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 C_{3-10} 伸環烷基；及

視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之伸苯基。

【0250】　在式(**I-F-1**)、式(**I-F-2**)或式(**I-F-3**)之一些實施例中：

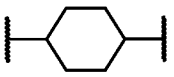
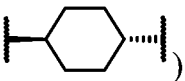
a3 為 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-；

a1a 為 0；

a1b 為 3 或 4；

各 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-及-CH(Me)-，前提條件為 0-1 個 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CH(Me)-；且

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：  (例如， )及  。

【0251】　在式(**I-F-1**)、式(**I-F-2**)或式(**I-F-3**)之一些實施例中：

a3 為 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-；

a1a 為 2、3 或 4；且

$\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 4-10 員伸雜環基。

【0252】　在式(**I-F-1**)、式(**I-F-2**)或式(**I-F-3**)之一些實施例中：

a3 為 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-；

a1a 為 2、3 或 4；

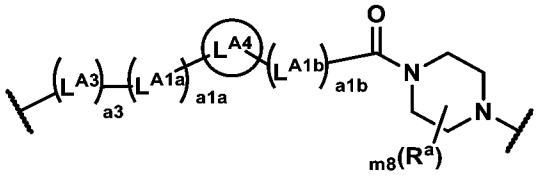
各 $\mathbf{L^{A1a}}$ 為 CH_2；

a1b 為 0、1 或 2；

各 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為 CH_2；且

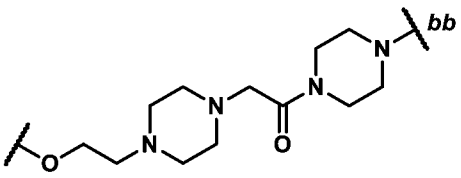
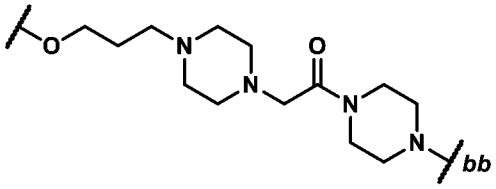
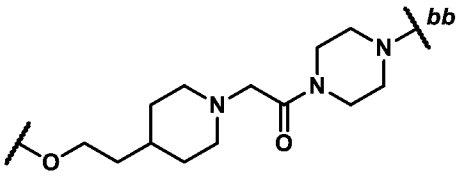
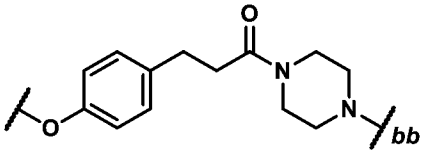
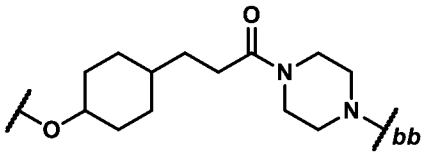
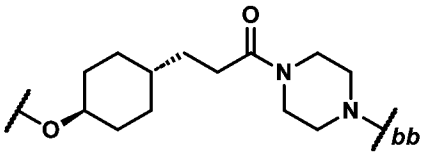
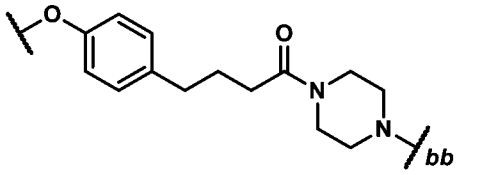
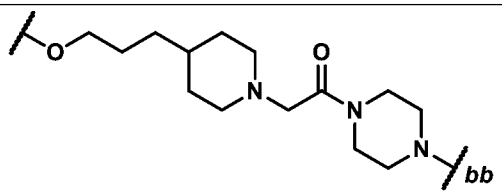
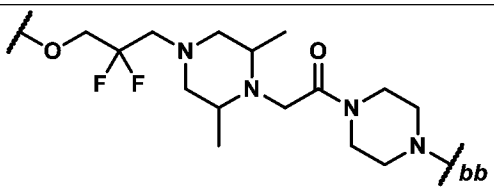
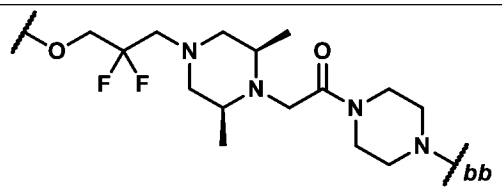
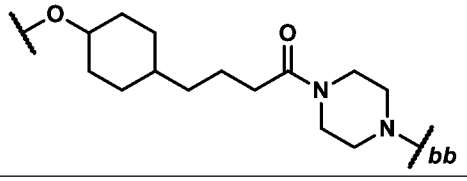
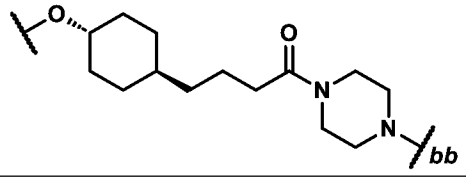
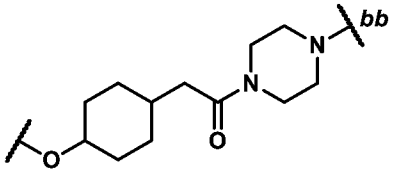
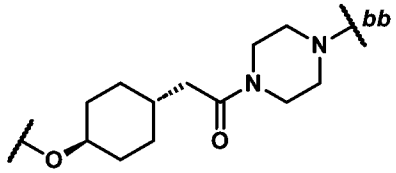
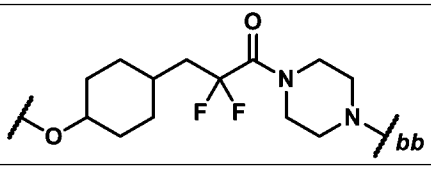
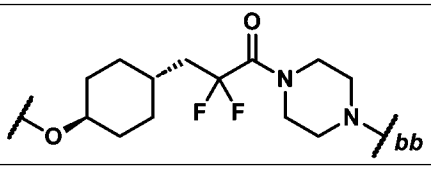
L^{A4}為視情況經 1-3 個 R^a取代之 4-8 員含氮伸雜環基。

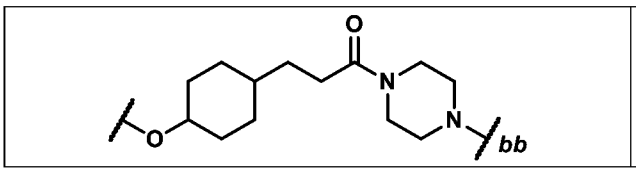
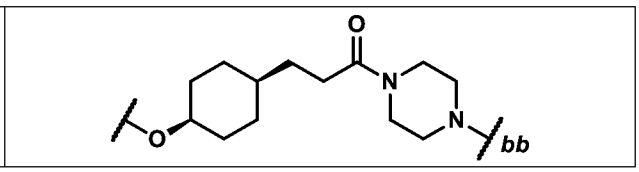
【0253】 在式(**I-F-1**)、式(**I-F-2**)或式(**I-F-3**)之一些實施例中，



部分係選自**表(L-I-F)**中所描繪之基團：

表(L-I-F)

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【0254】　在式(**I-G**)之一些實施例中：

a3 為 1；

$\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}$ 為-O-；

a1a 為 0；且

$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$ 取代之 C_{3-10} 伸環烷基；及

視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$ 取代之伸苯基。

【0255】　在式(**I-G**)之一些實施例中：

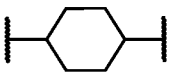
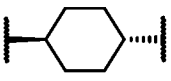
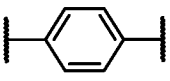
a3 為 1；

$\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}$ 為-O-；

a1a 為 0；

a1b 為 3 或 4；

各 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-及-CH(Me)-，前提條件為 0-1 個 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 為-CH(Me)-；且

$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$ 係選自由以下組成之群：  (例如， )及  。

【0256】　在式(**I-G**)之一些實施例中：

a3 為 1；

$\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}$ 為-O-；

a1a 為 2、3 或 4；且

$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$ 取代之 4-10 員伸雜環基。

【0257】　在式(**I-G-1**)之一些實施例中：

a3 為 1；

$\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}$ 為-O-；

a1a 為 2、3 或 4；

各 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1a}}$ 為 CH_2；

a1b 為 0、1 或 2；

各 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 為 CH_2；且

$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$ 取代之 4-8 員含氮伸雜環基。

【0258】　在式(**I-G**)之一些實施例中：

a3 為 1；

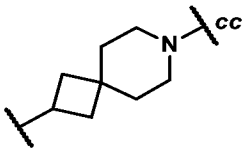
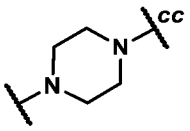
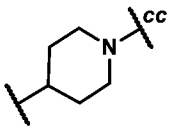
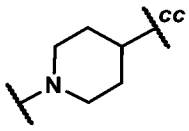
$\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}$ 為-O-；

a1a 為 2、3 或 4；

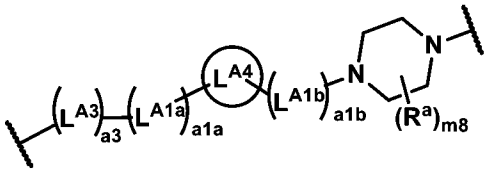
各 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1a}}$ 為 CH_2；

a1b 為 0、1 或 2；

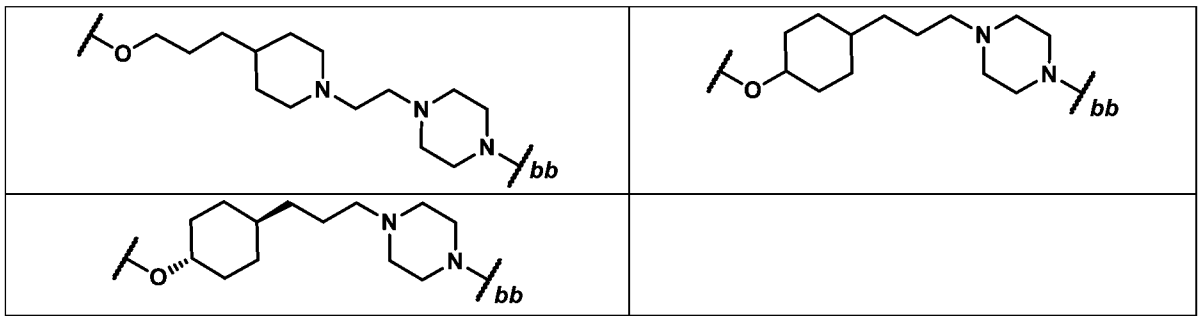
各 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 為 CH_2；且

$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$ 係選自由以下組成之群：  、  、  及  ，

其中 ***cc*** 表示與 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 之連接點。

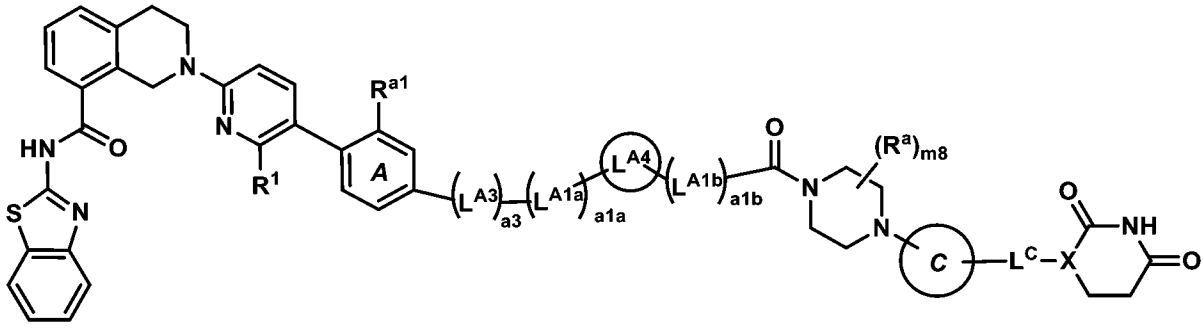
【0259】　在式(**I-G**)之一些實施例中，  部分係選自**表(L-I-G)**中所描繪之基團：

表(L-I-G)



其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【0260】　在一些實施例中，式**(I-H)**化合物為式**(I-H-1)**化合物：



式**(I-H-1)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C(O)OH 或 $C(O)OC_{1-6}$烷基；

R^{a1} 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基；

a3 為 0 或 1；

L^{A3} 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

L^{A1a} 及 **L^{A1b}** 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；且

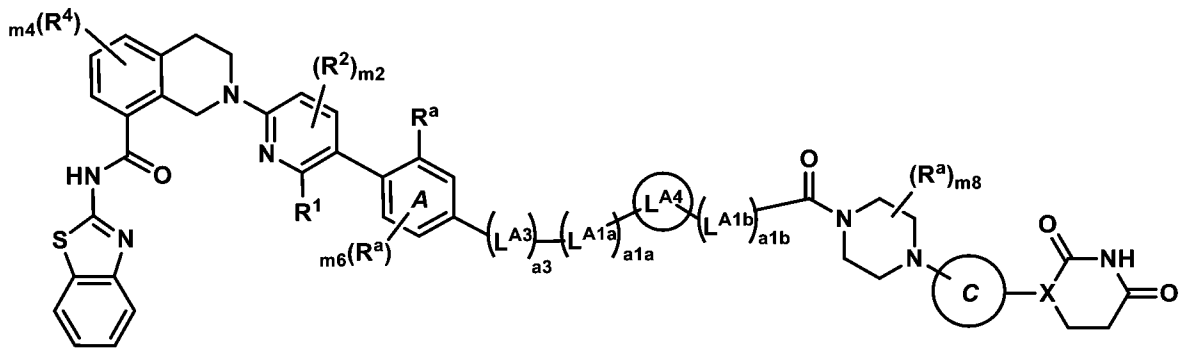
L^{A4} 係選自由以下組成之群：

a)　C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 **R^a** 取代；及

b)　伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 **R^a** 取代；且

m8 為 0、1 或 2。

【0261】　在一些實施例中，**L** 為**(L-4)**；且式**(I)**化合物為式**(I-H-2)**化合物：



式(**I-H-2**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

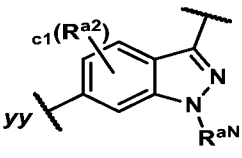
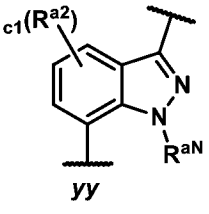
$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

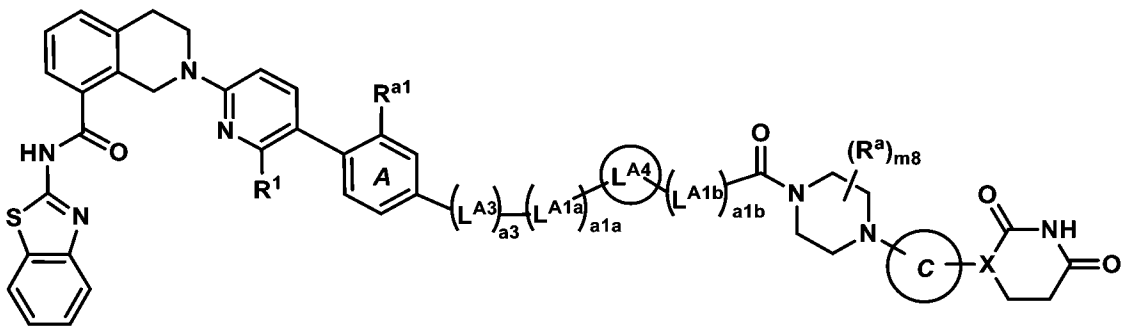
a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；

m8 為 0、1 或 2；且

環 C 為  或  ，其中：**c1** 為 0 或 1；$\mathbf{R^{a2}}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基；且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3}烷基。

【0262】　在一些實施例中，**L** 為**(L-4)**；且式**(I)**化合物為式**(I-H-3)**化合物：



式(**I-H-3**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{1} 為 C(O)OH 或 C(O)OC$_{1-6}$烷基；

R^{a1} 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C$_{1-3}$烷基；

a3 為 0 或 1；

L^{A3} 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C$_{1-3}$烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

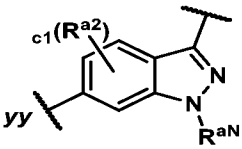
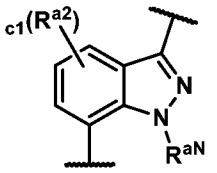
L^{A1a} 及 **L**^{A1b} 係獨立地選自由以下組成之群：-CH$_2$-、-CH**R**^{L}-及-C(**R**^{L})$_2$-；

L^{A4} 係選自由以下組成之群：

a) C$_{3-10}$伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 **R**^{a} 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 **R**^{a} 取代；

m8 為 0、1 或 2；且

環 C 為  或  ，其中：**c1** 為 0 或 1；**R**^{a2} 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C$_{1-3}$烷基；且 **R**^{aN} 為 C$_{1-3}$烷基。

【0263】 在式(**I-H-1**)、式(**I-H-2**)或式(**I-H-3**)之一些實施例中：

a3 為 1；

L^{A3} 為-O-；

a1a 為 0；且

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 C_{3-10} 伸環烷基；及

視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之伸苯基。

【0264】　在式(**I-H-1**)、式(**I-H-2**)或式(**I-H-3**)之一些實施例中：

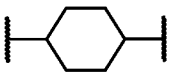
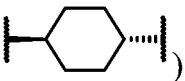
a3 為 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-；

a1a 為 0；

a1b 為 3 或 4；

各 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-及-CH(Me)-，前提條件為 0-1 個 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CH(Me)-；且

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：  (例如， )及  。

【0265】　在式(**I-H-1**)、式(**I-H-2**)或式(**I-H-3**)之一些實施例中：

a3 為 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-；

a1a 為 2、3 或 4；且

$\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 4-10 員伸雜環基。

【0266】　在式(**I-H-1**)、式(**I-H-2**)或式(**I-H-3**)之一些實施例中：

a3 為 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-；

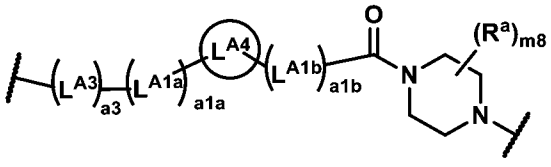
a1a 為 2、3 或 4；

各 $\mathbf{L^{A1a}}$ 為 CH_2；

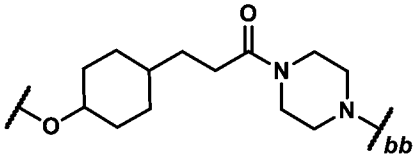
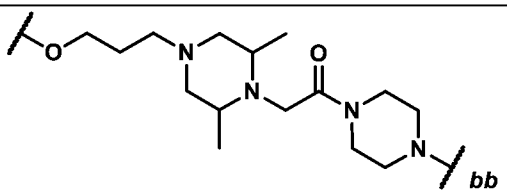
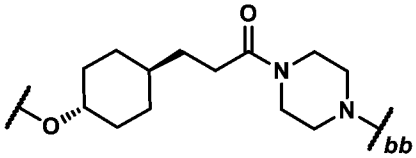
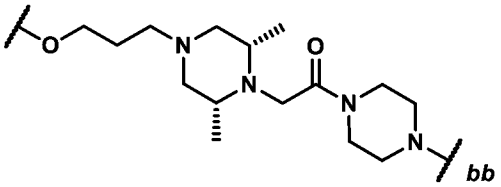
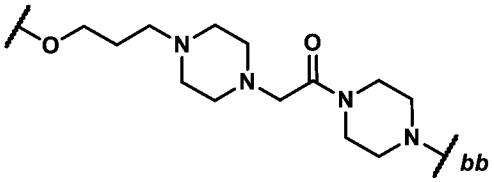
a1b 為 0、1 或 2；

各 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為 CH_2；且

L^{A4}為視情況經 1-3 個 R^a取代之 4-8 員含氮伸雜環基。

【0267】 在式(**I-H-1**)、式(**I-H-2**)或式(**I-H-3**)之一些實施例中，  部分係選自**表(L-I-H)**中所描繪之基團：

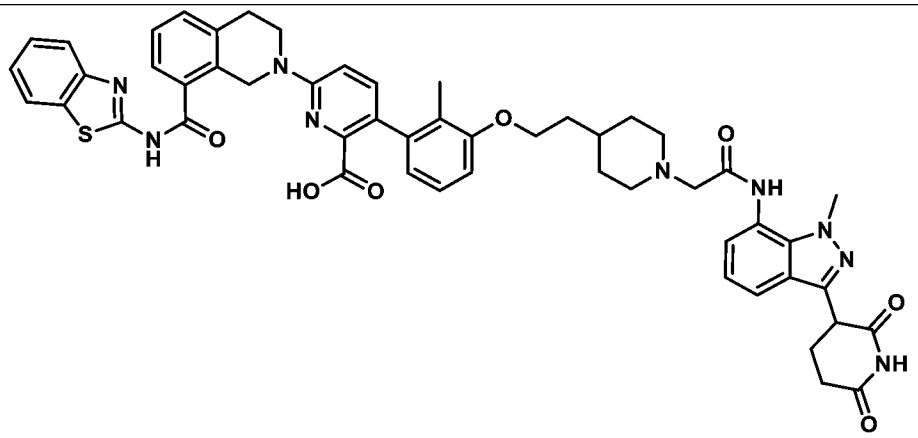
表(L-I-H)

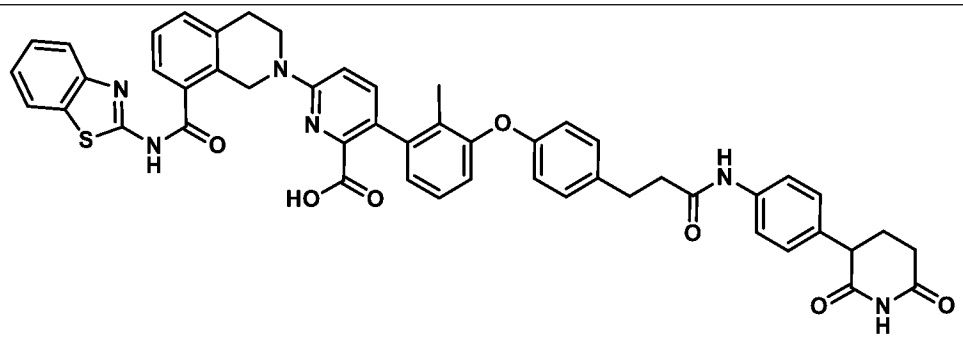
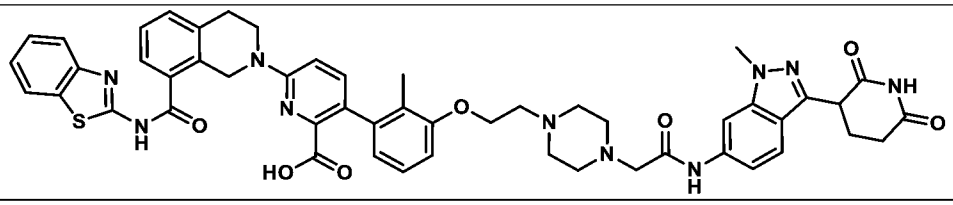
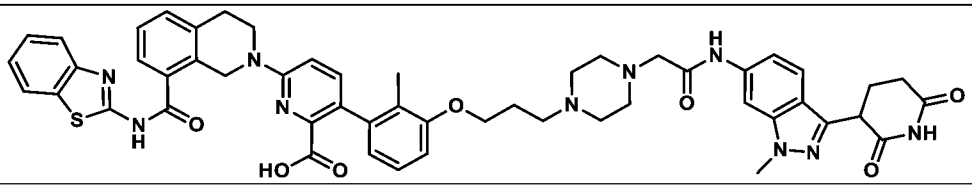
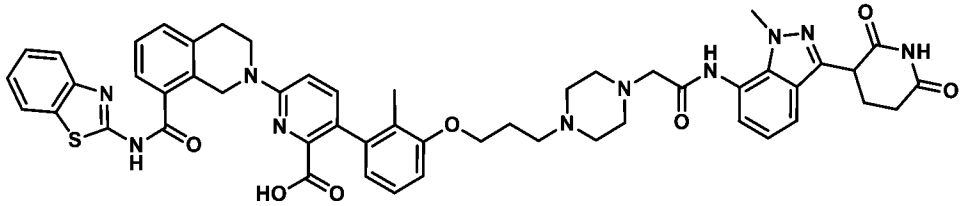
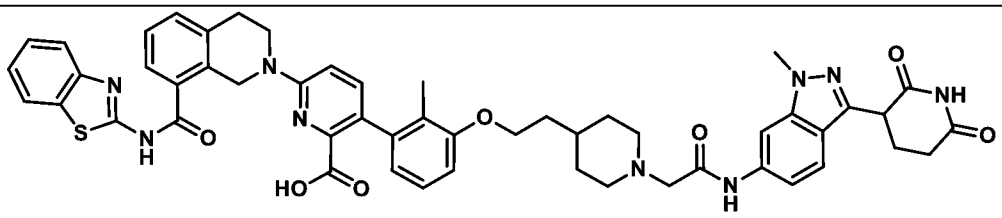
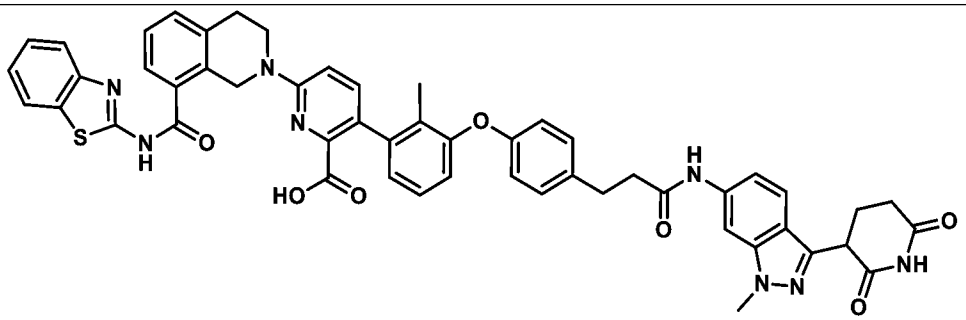
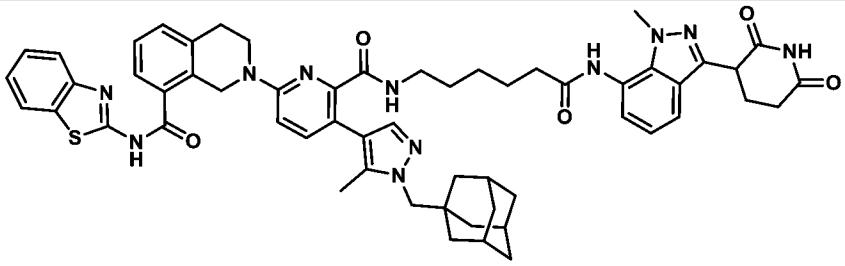
	
	
	

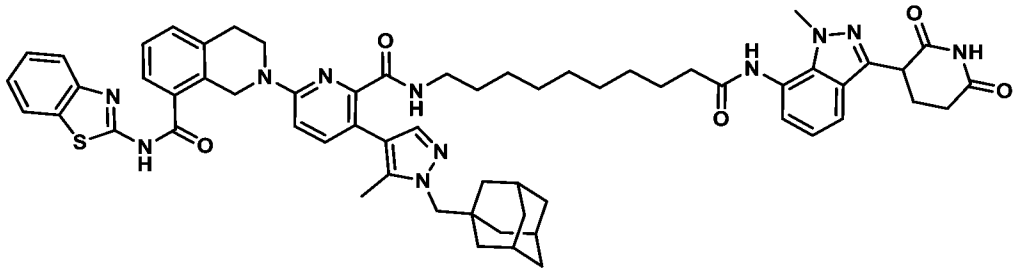
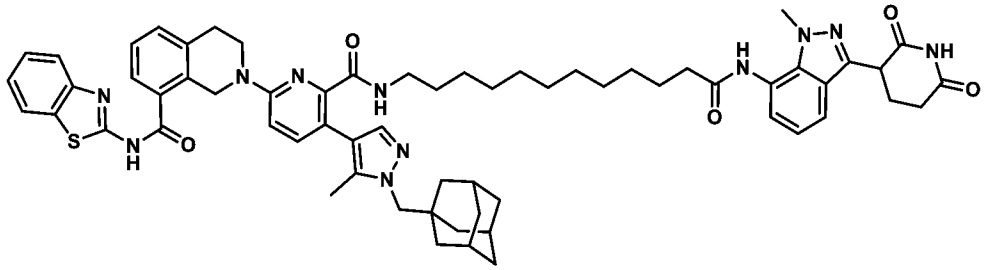
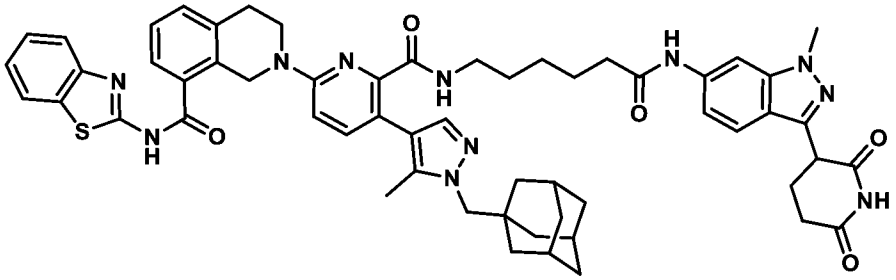
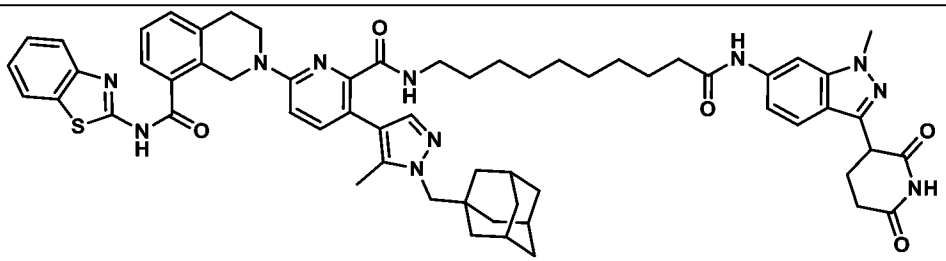
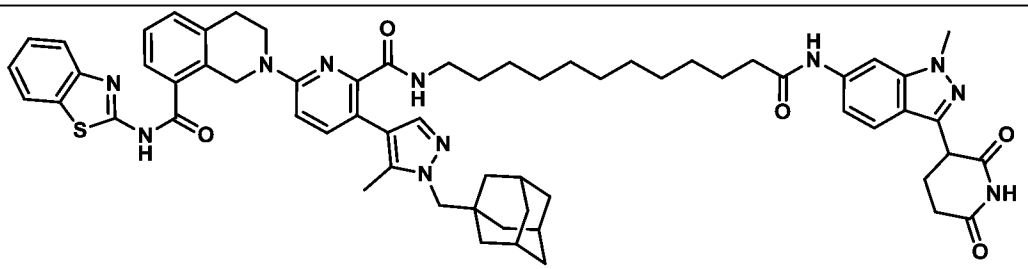
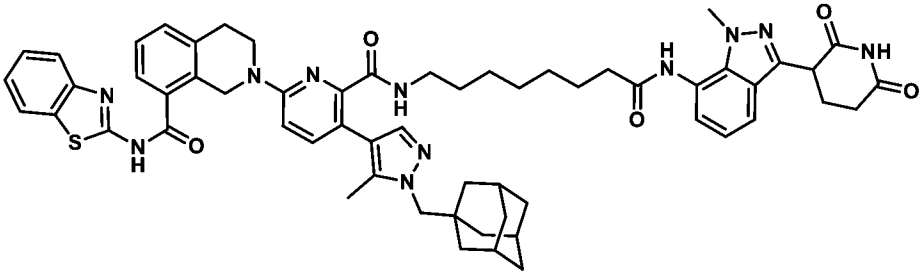
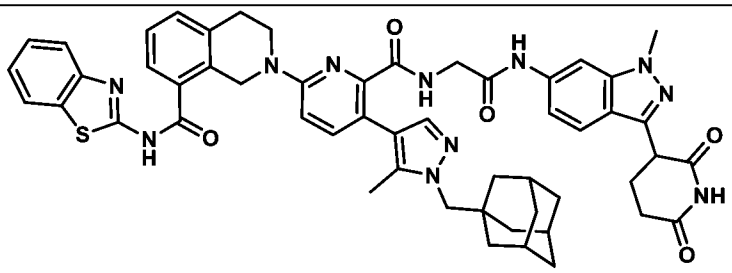
其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

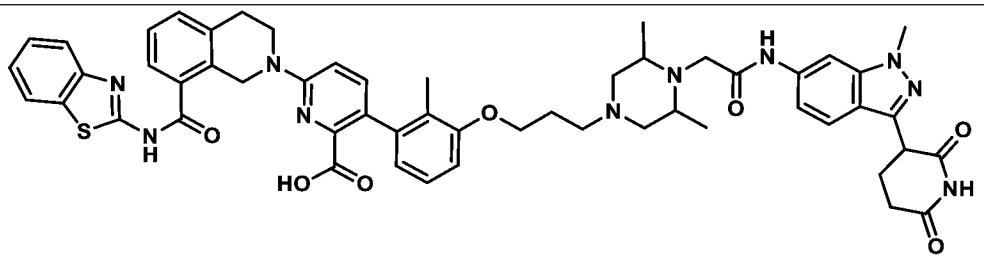
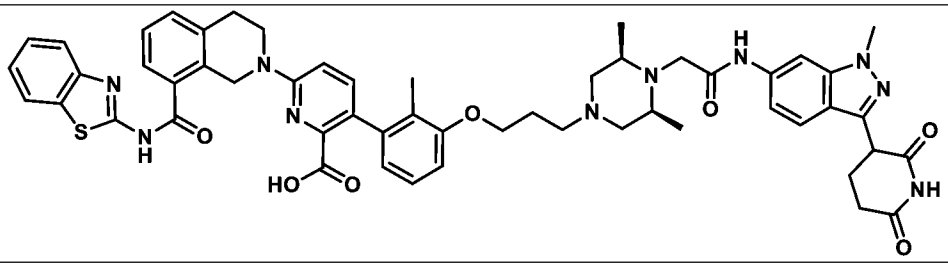
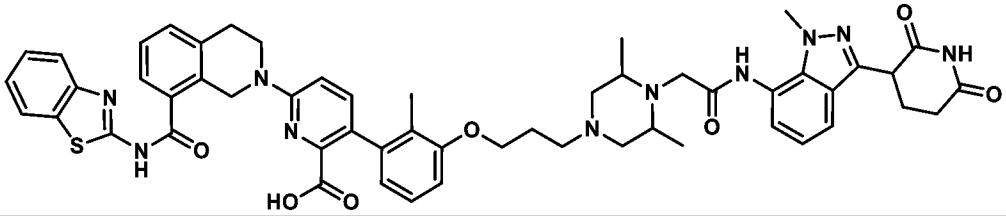
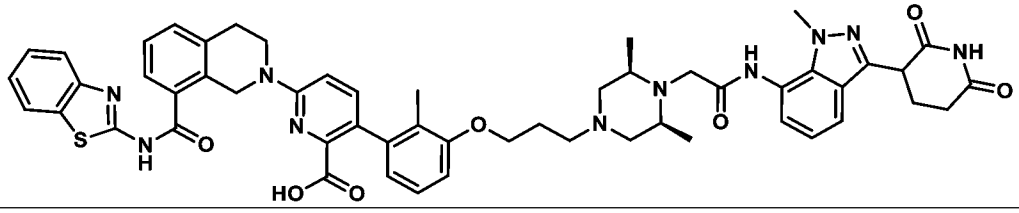
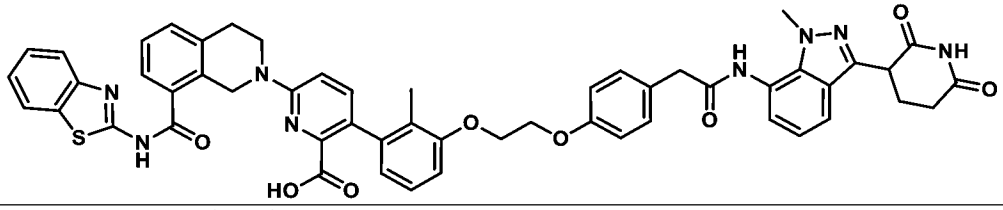
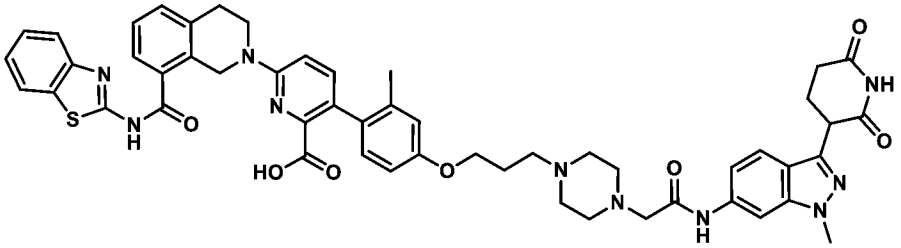
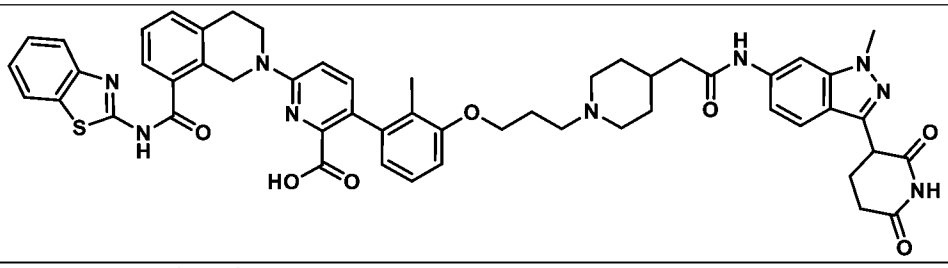
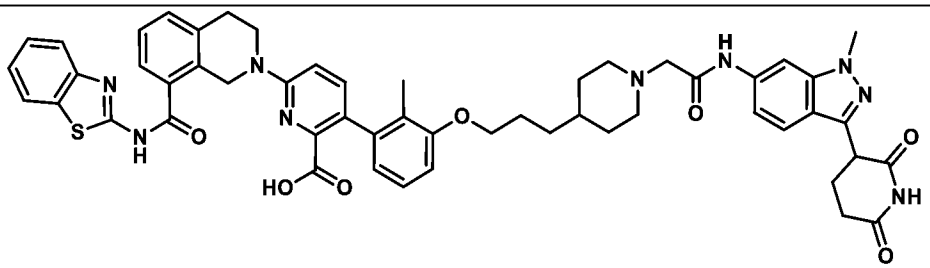
【0268】 在一些實施例中，化合物係選自由**表 C1** 中之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組成之群。

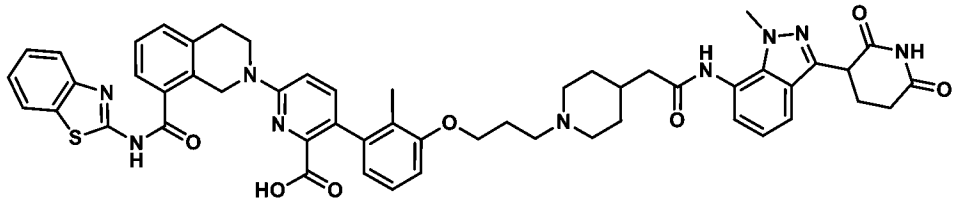
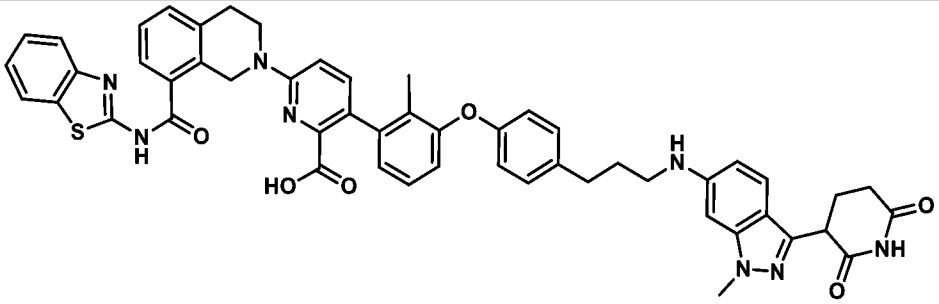
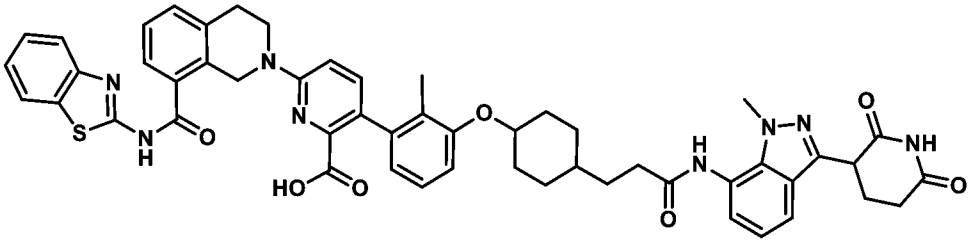
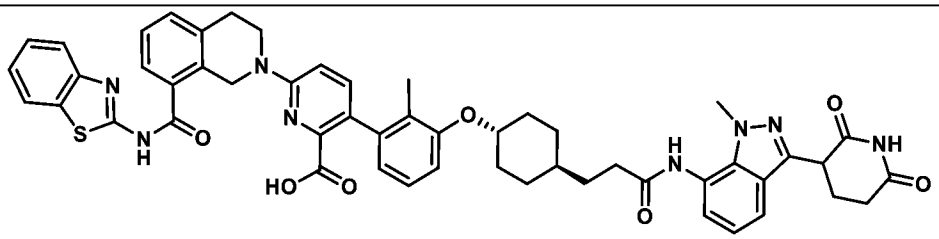
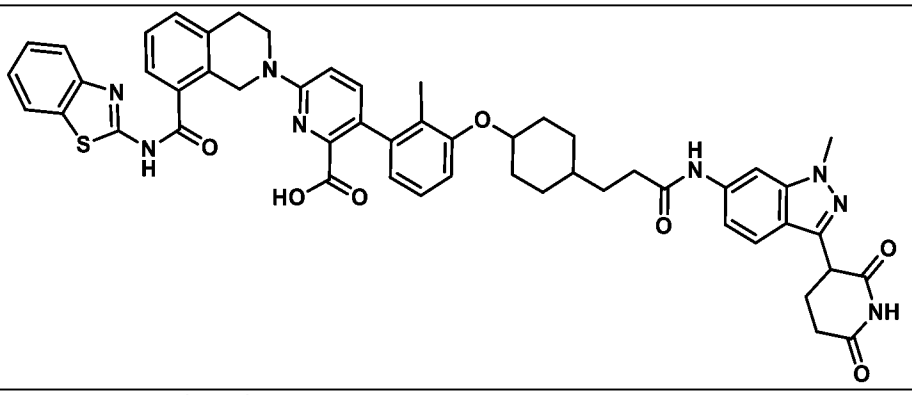
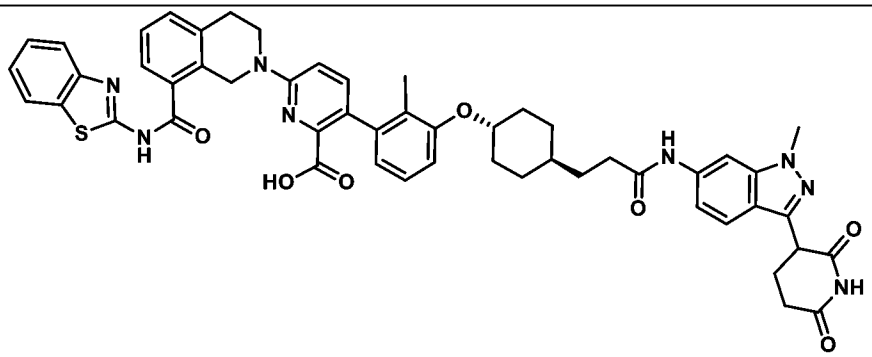
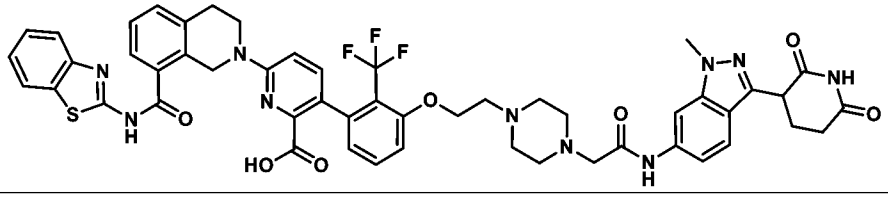
表 C1

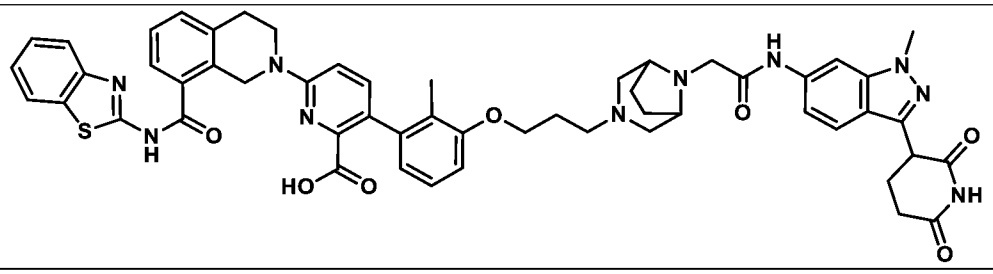
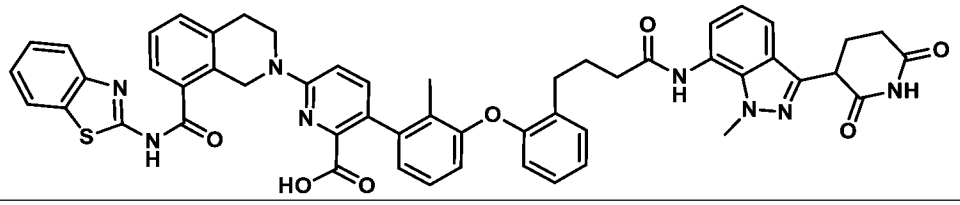
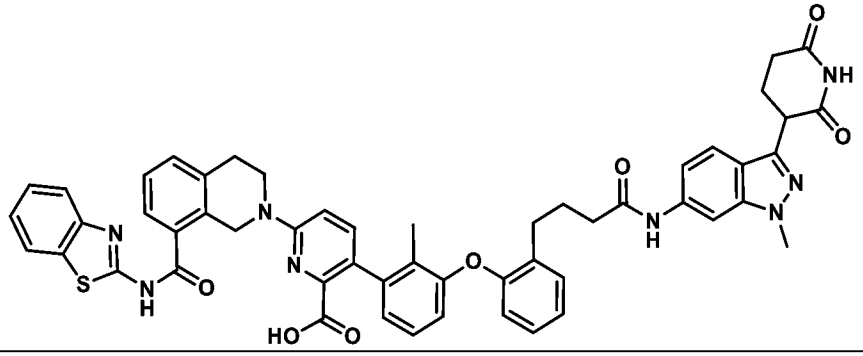
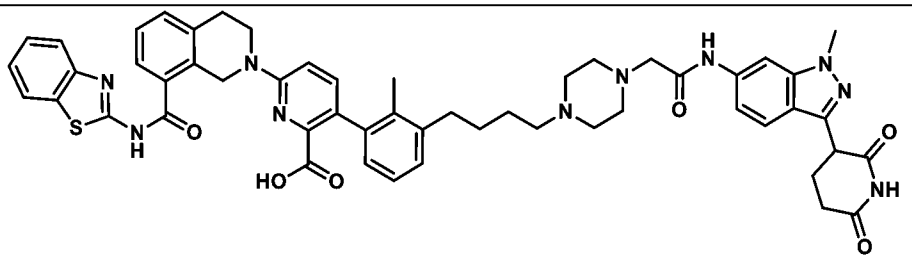
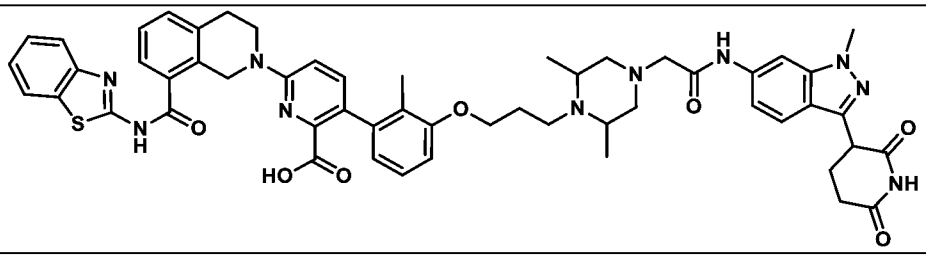
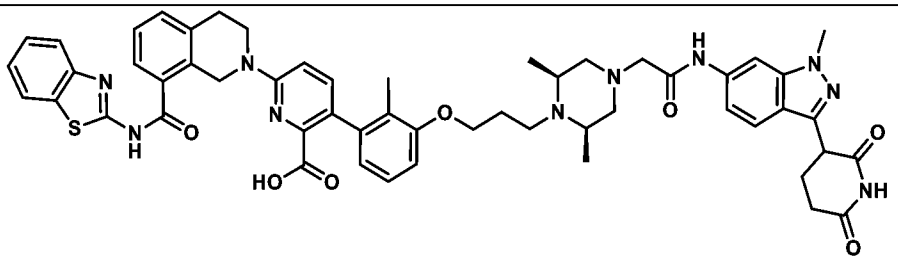
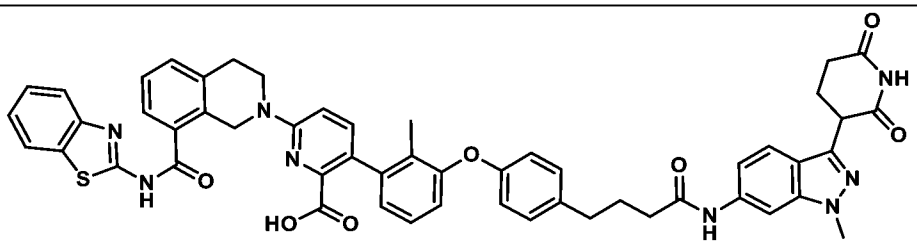
編號	化合物結構
101	

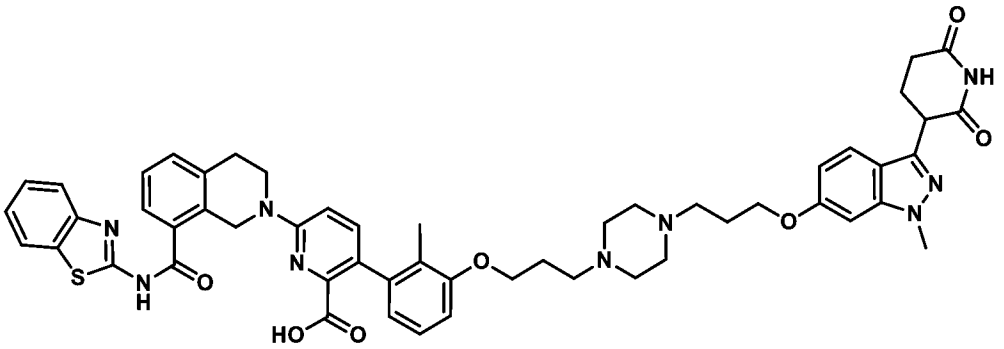
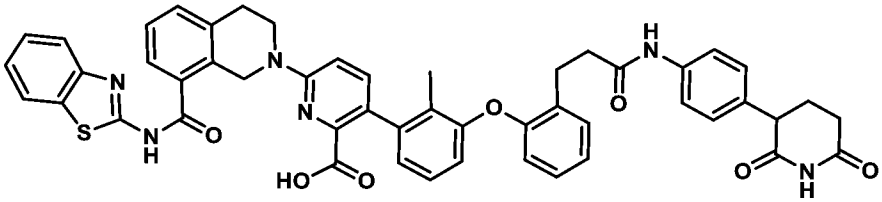
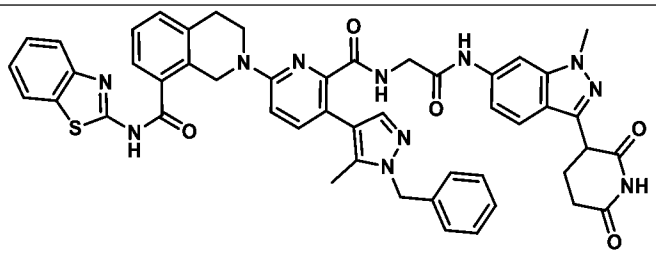
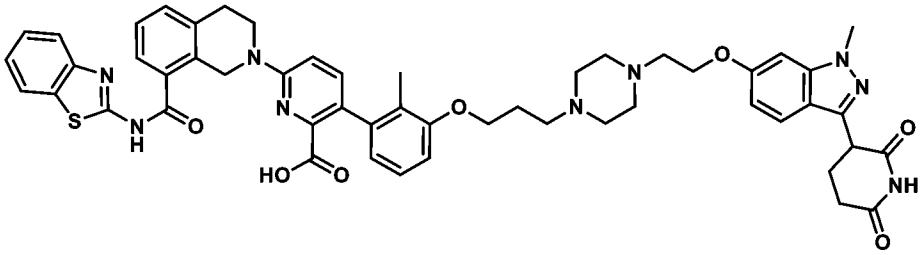
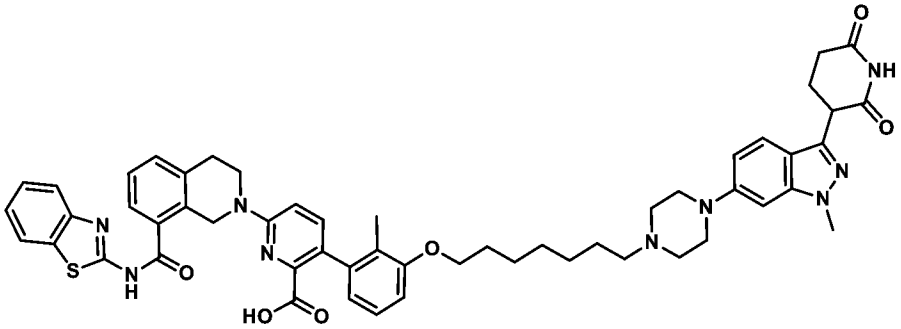
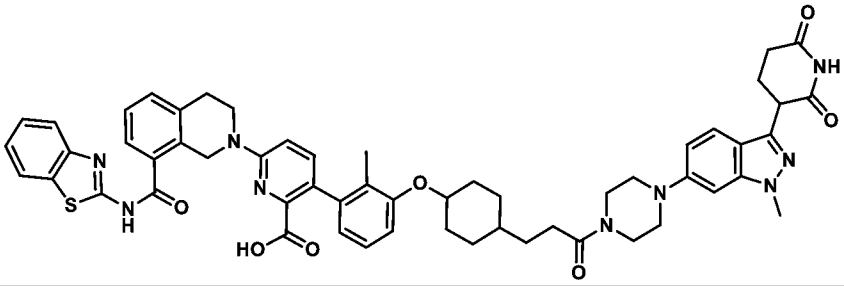
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	

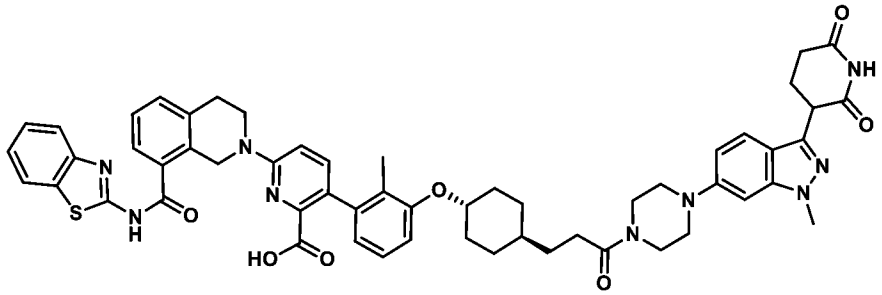
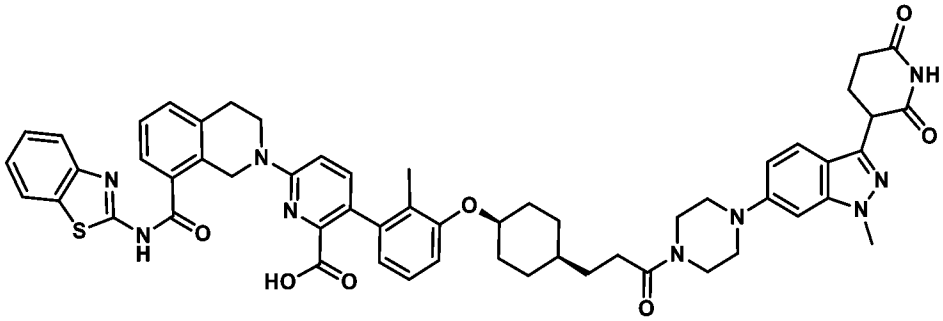
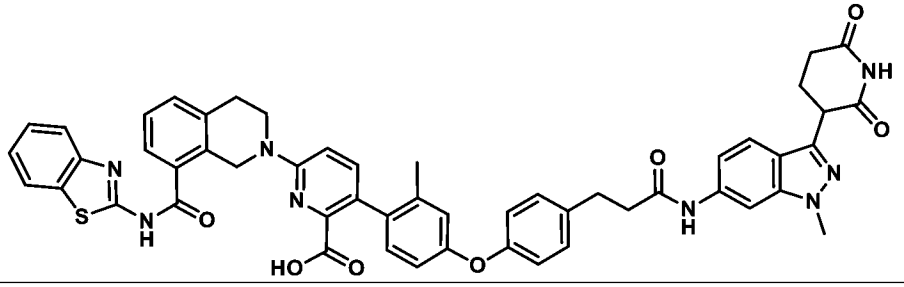
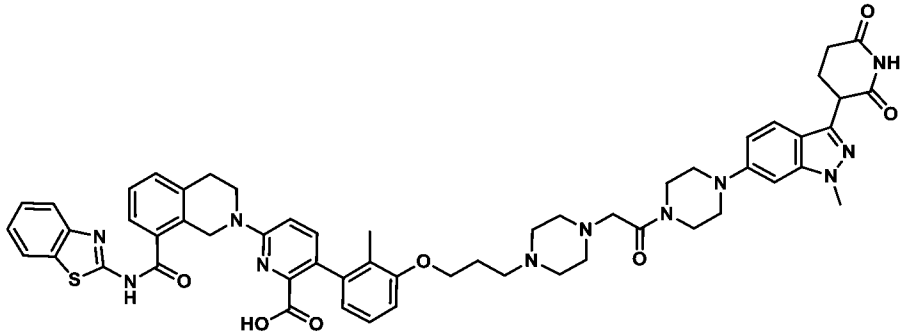
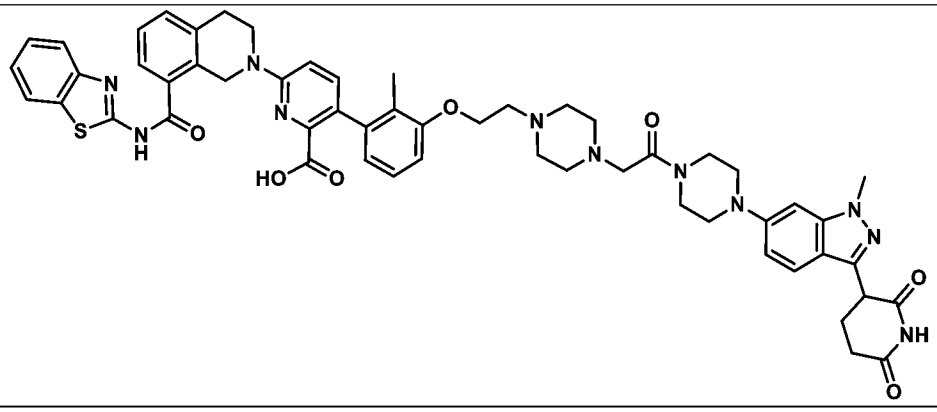
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	

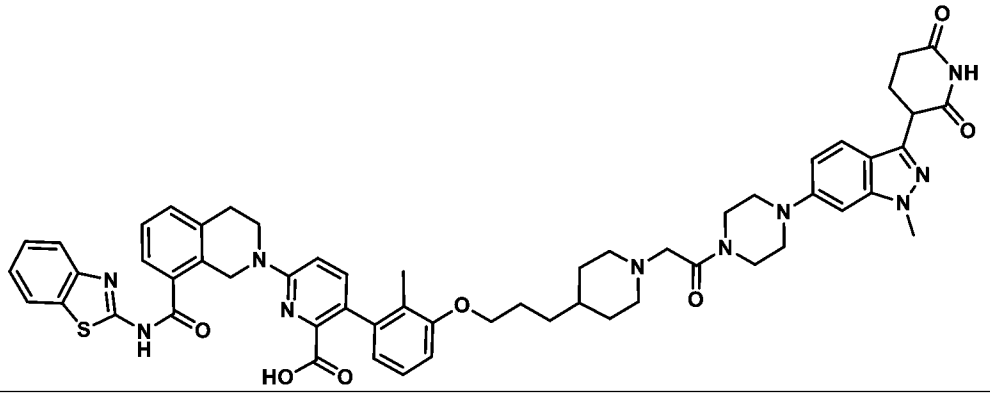
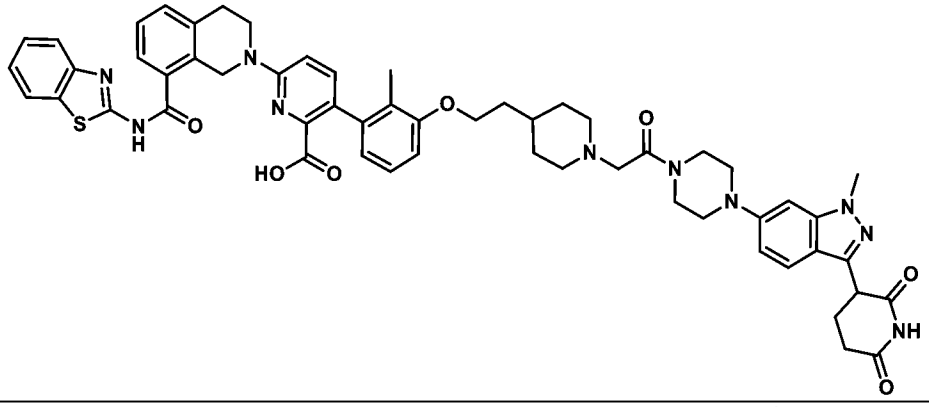
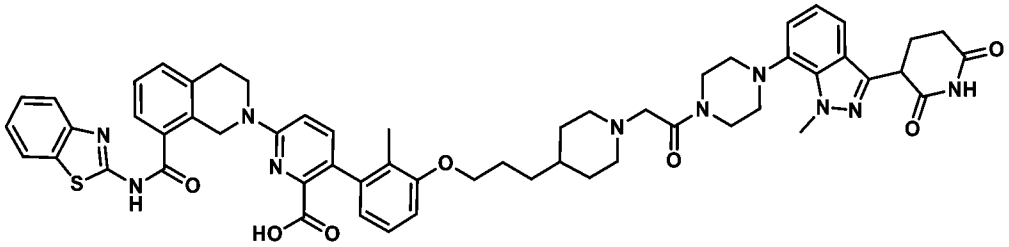
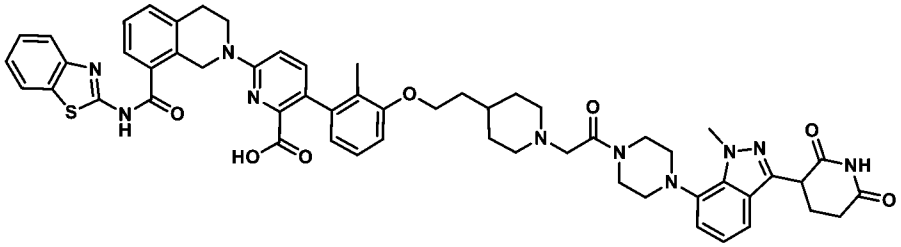
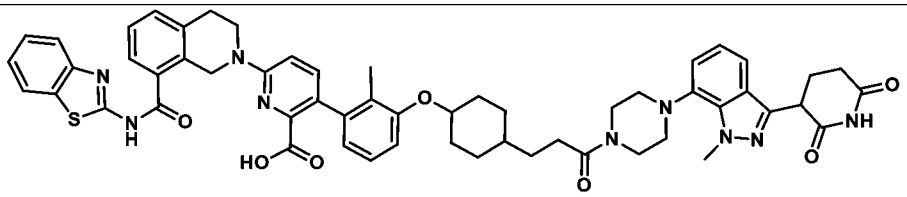
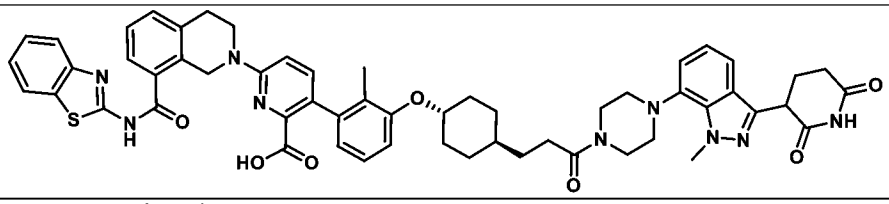
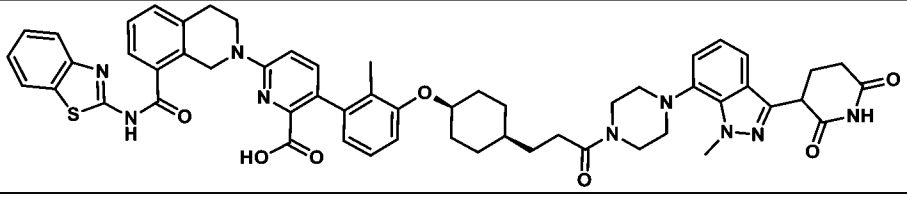
116	
116a	
117	
117a	
118	
119	
120	
121	

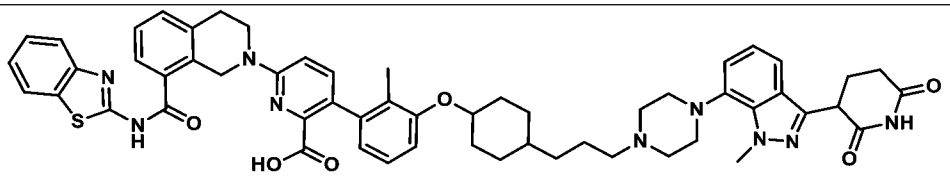
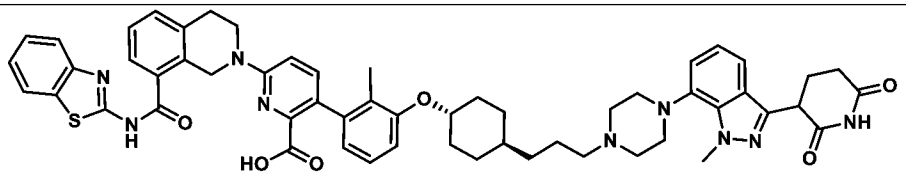
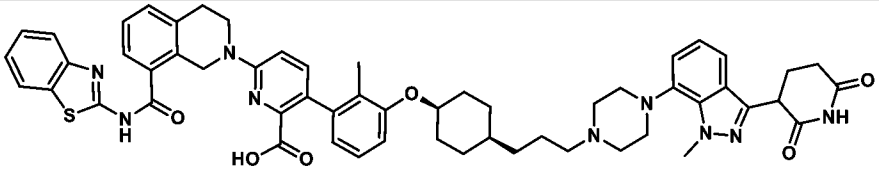
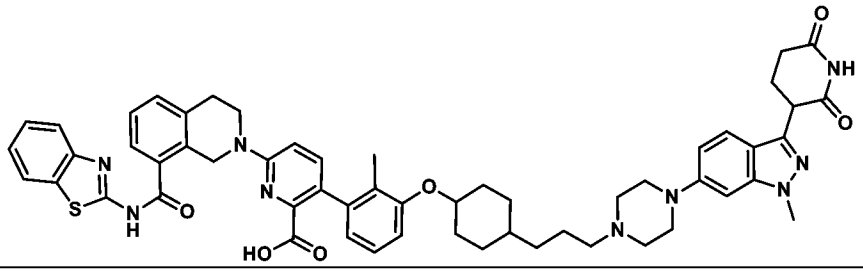
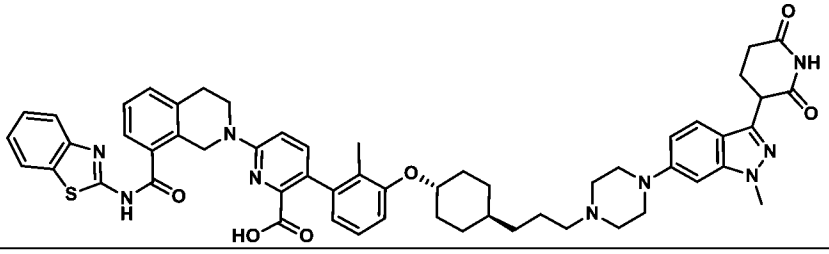
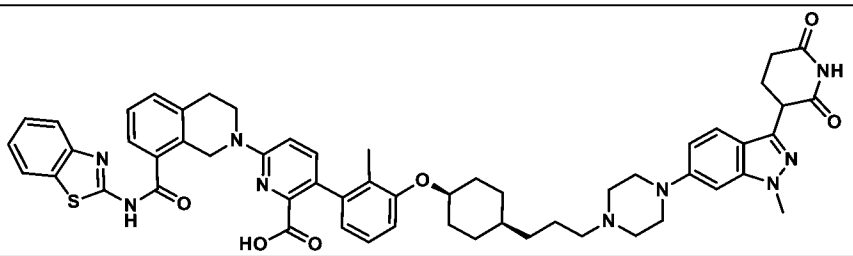
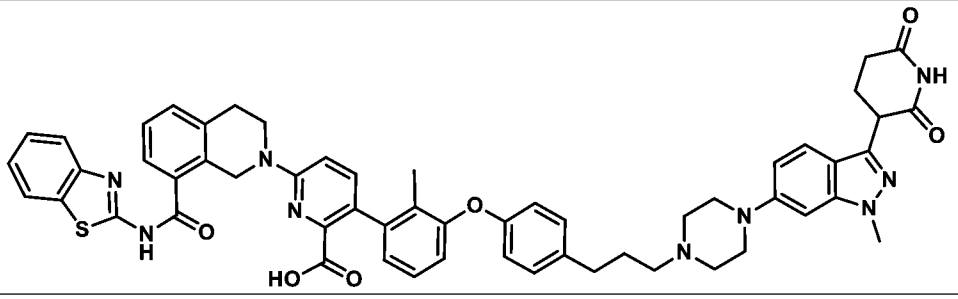
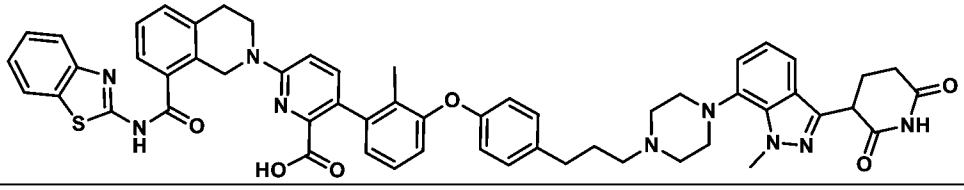
122	
123	
124	
124a	
125	
125a	
126	

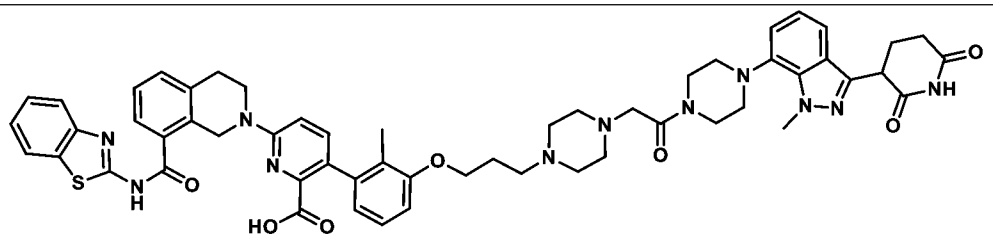
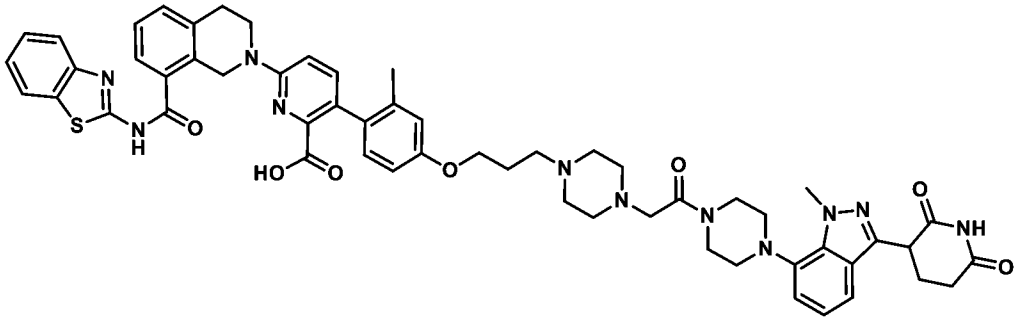
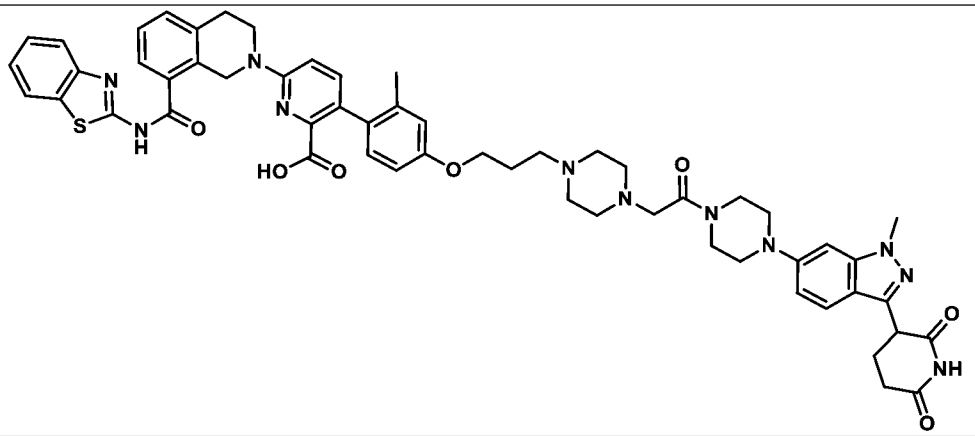
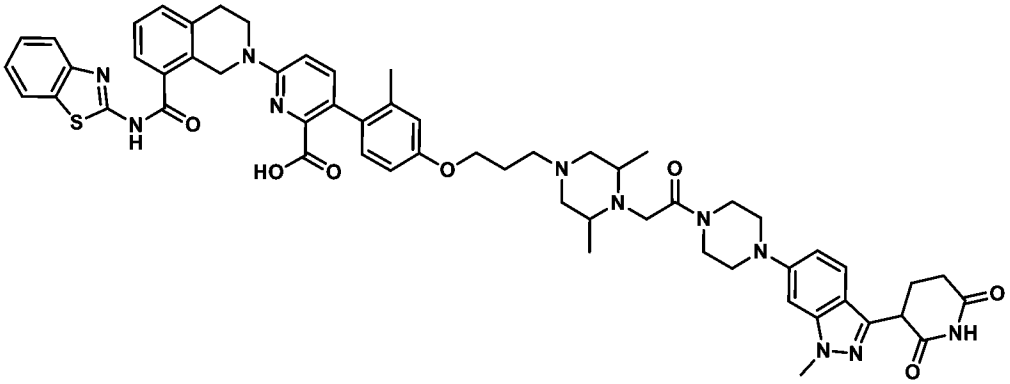
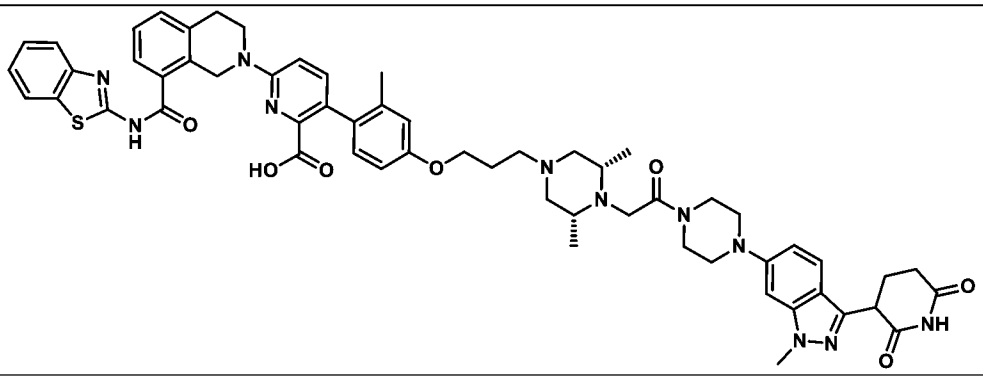
127	
128	
129	
130	
131	
131a	
132	

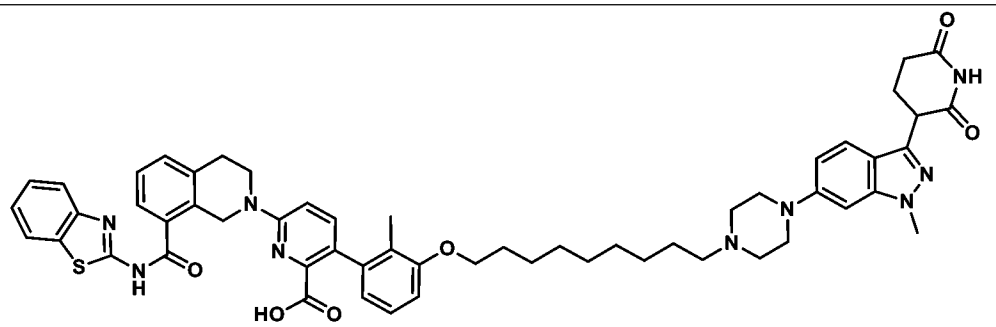
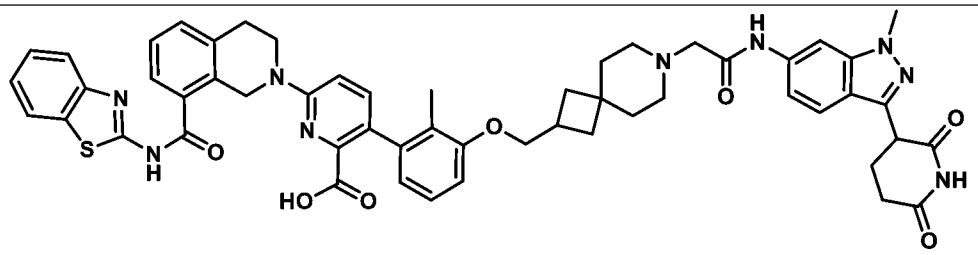
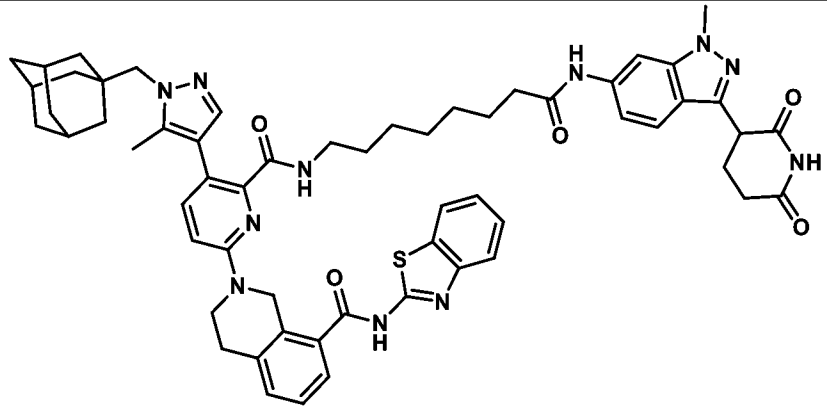
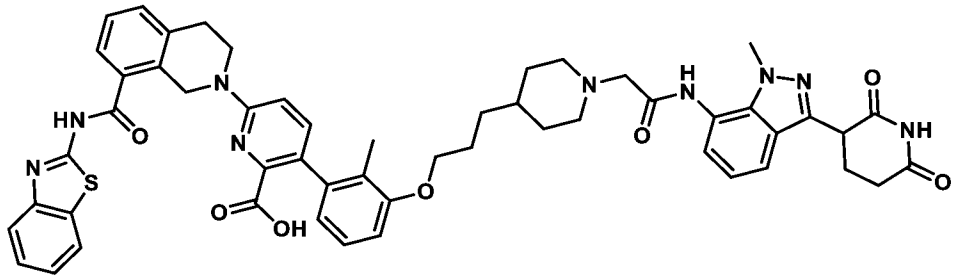
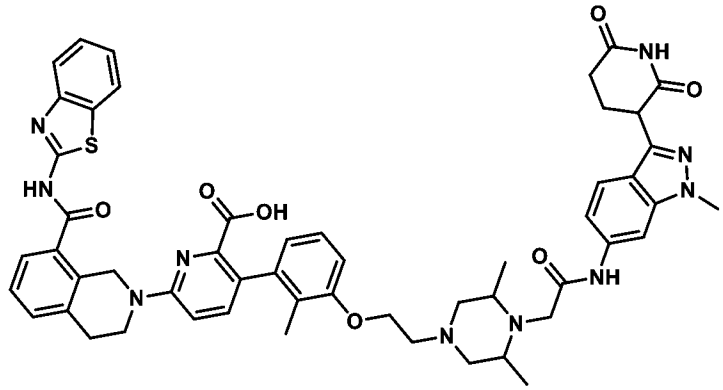
133	
134	
135	
136	
137	
138	

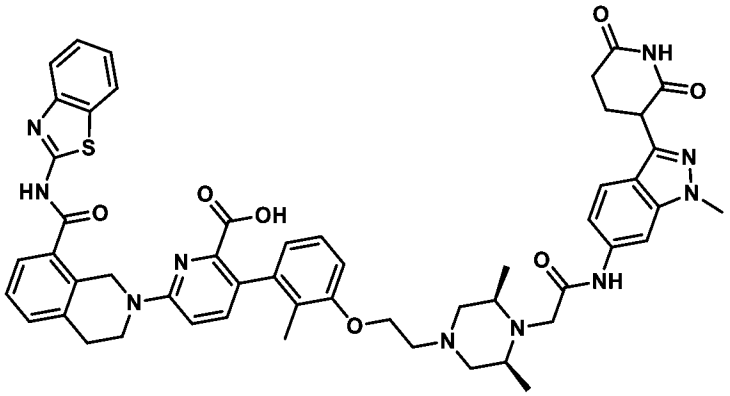
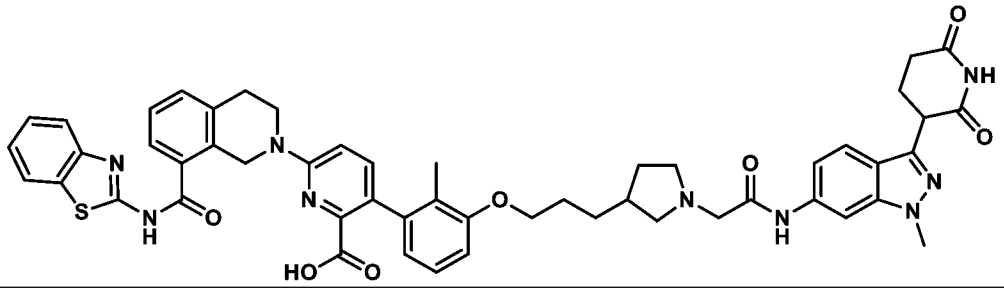
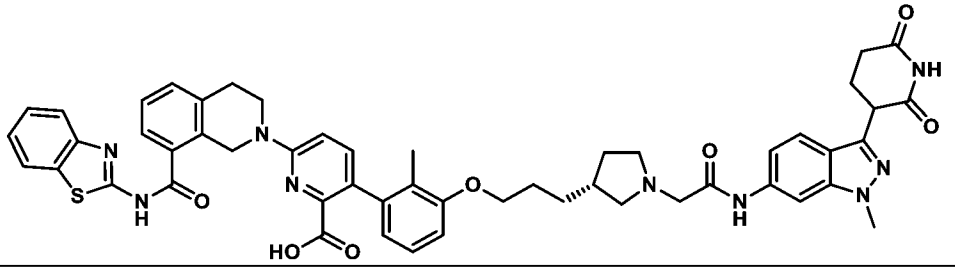
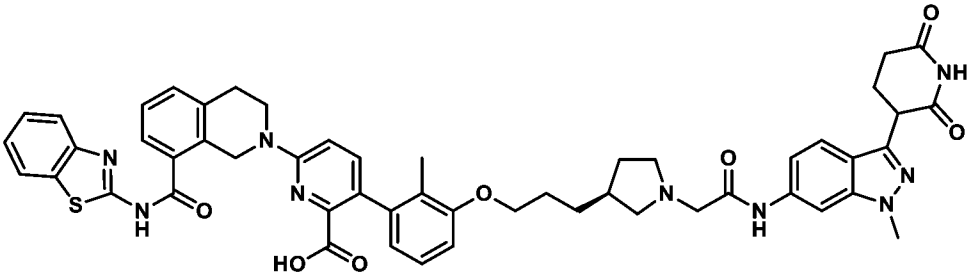
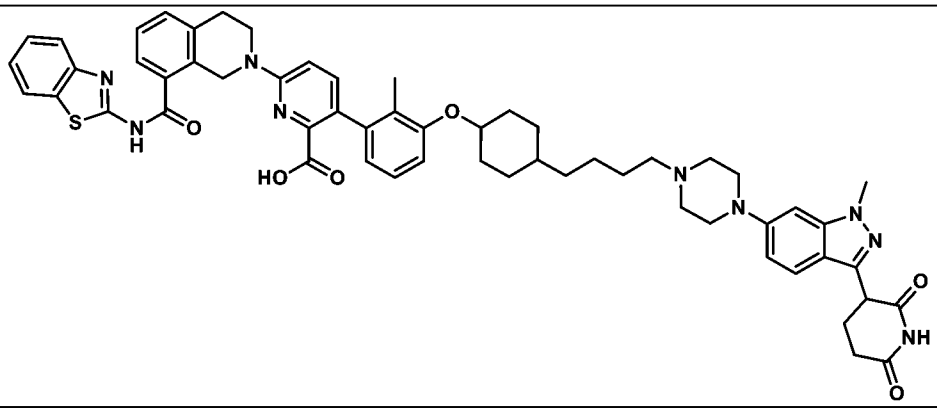
138a	
138b	
139	
140	
141	

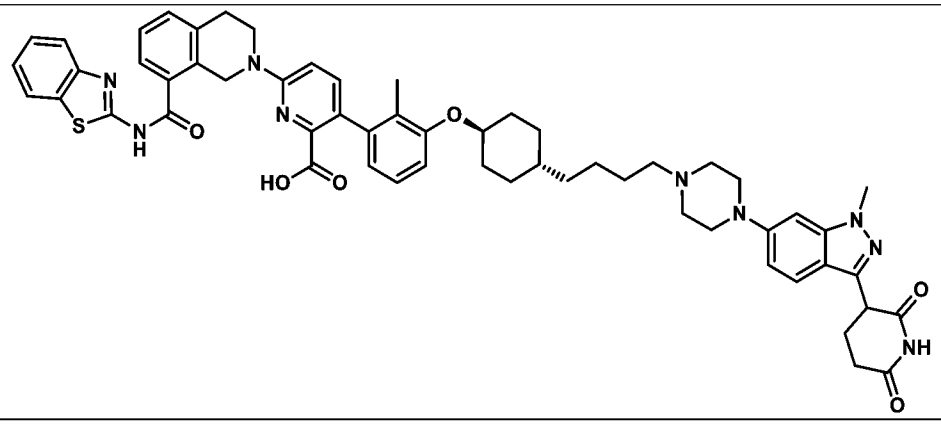
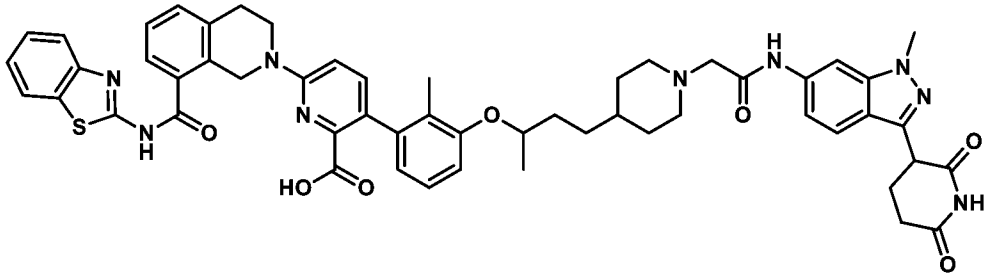
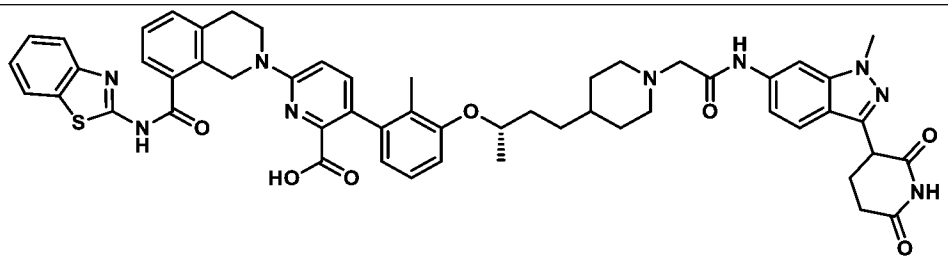
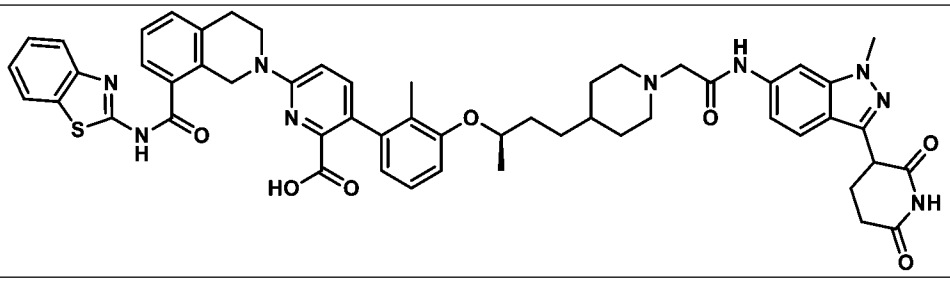
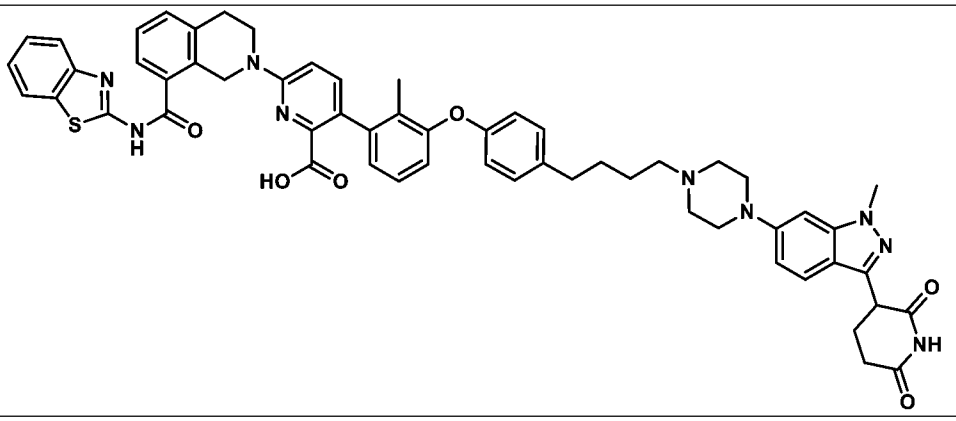
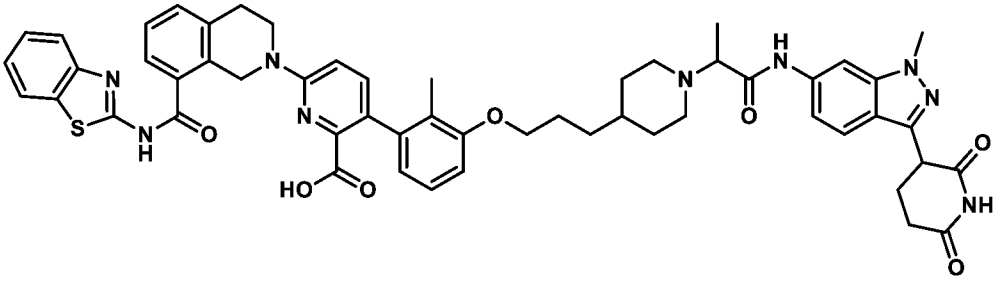
142	
143	
144	
145	
146	
146a	
146b	

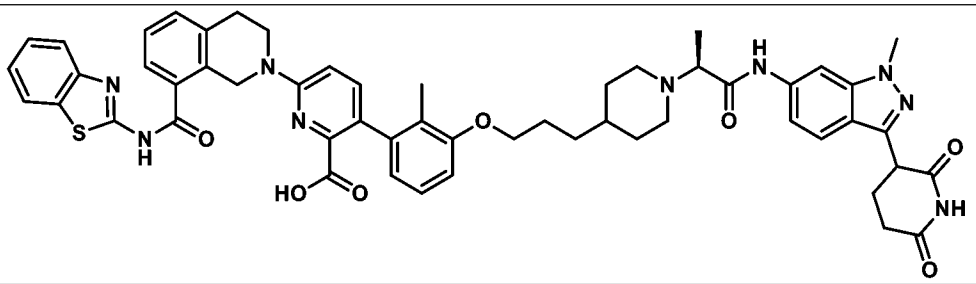
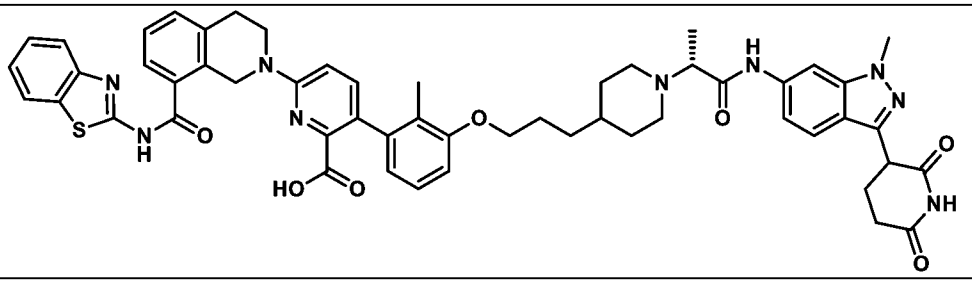
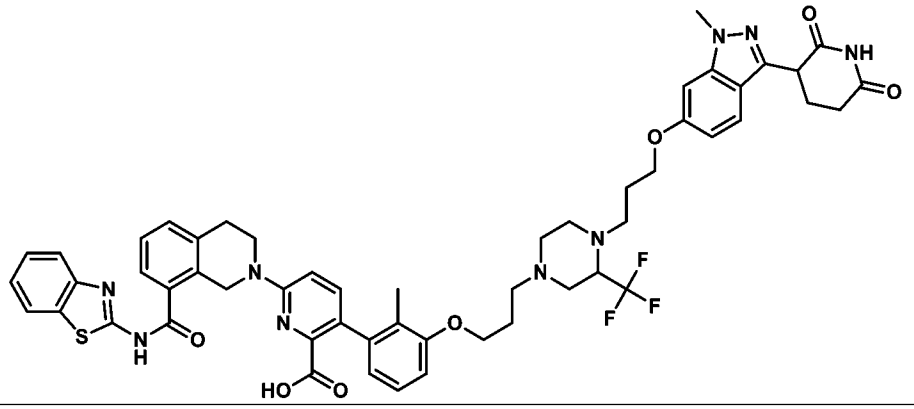
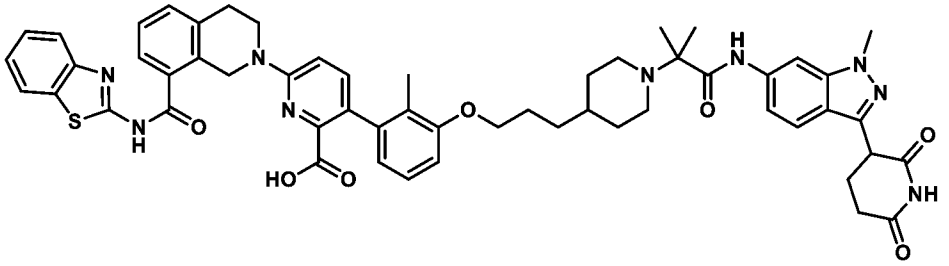
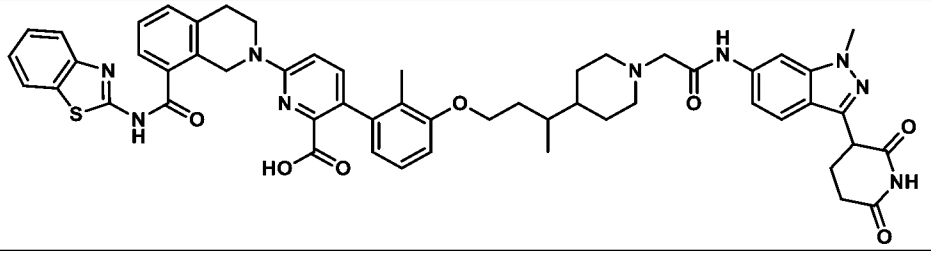
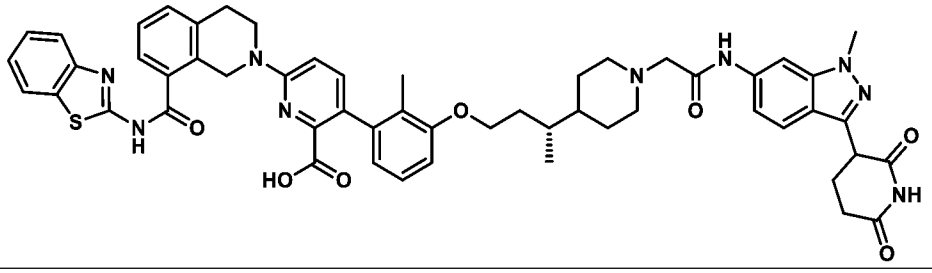
147	
147a	
147b	
148	
148a	
148b	
149	
150	

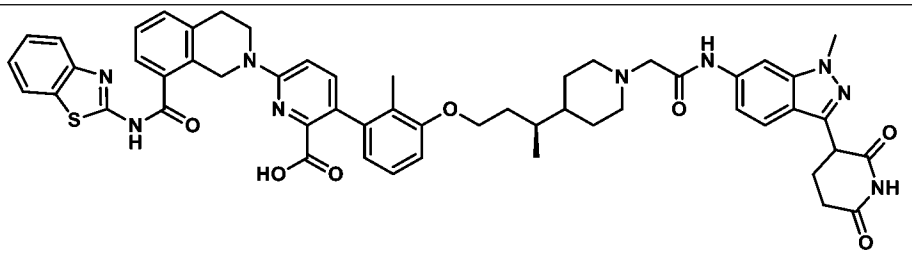
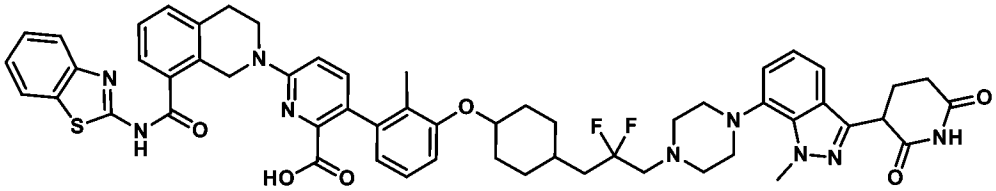
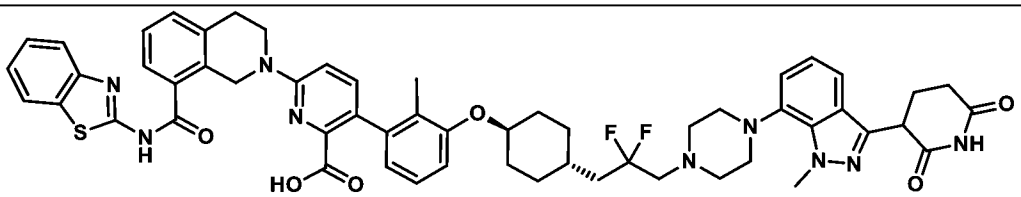
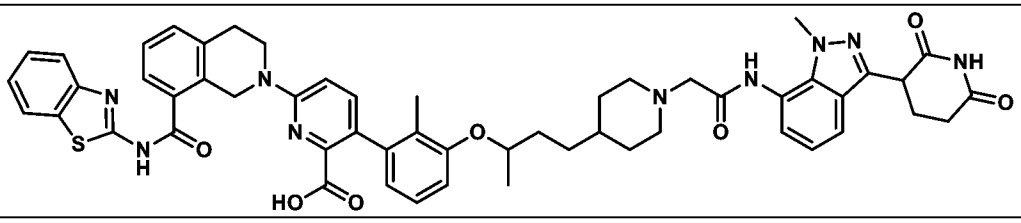
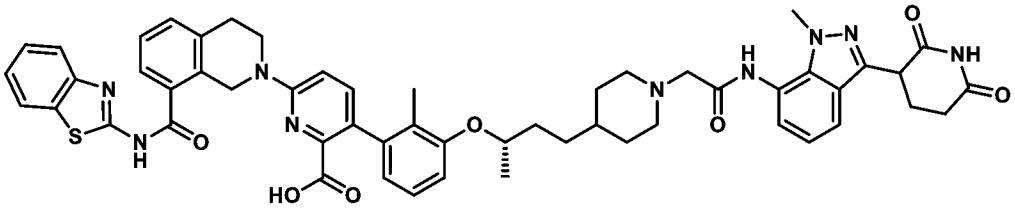
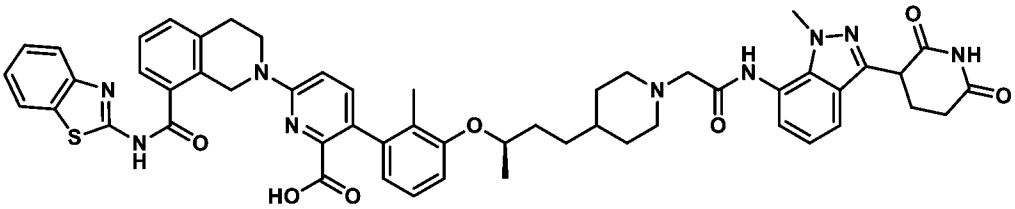
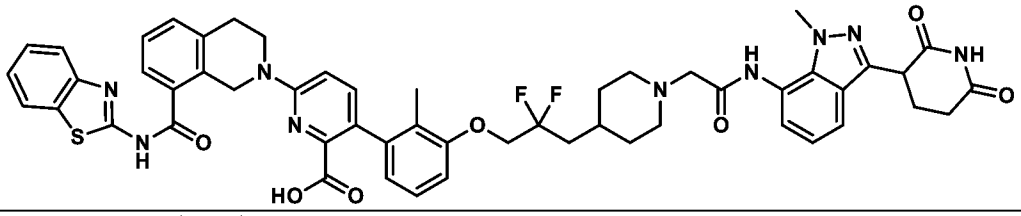
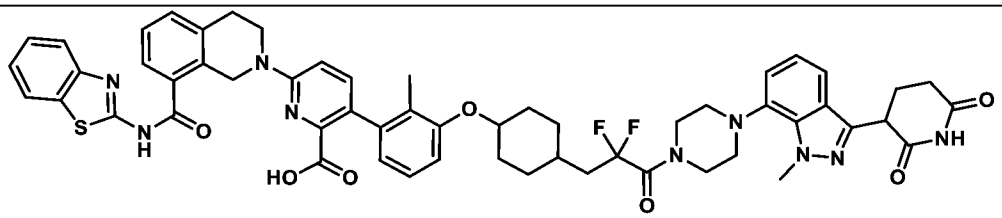
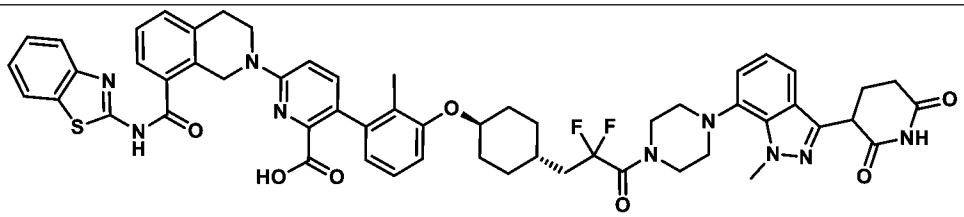
151	
152	
153	
154	
154a	

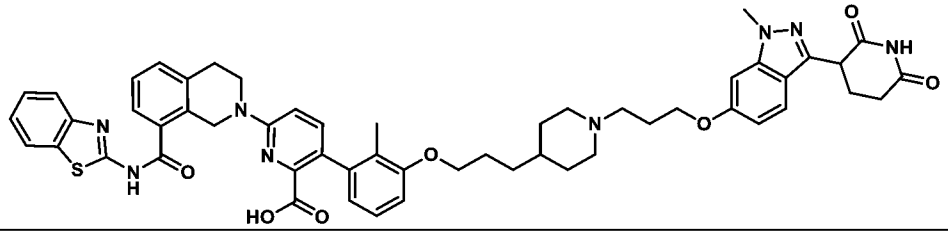
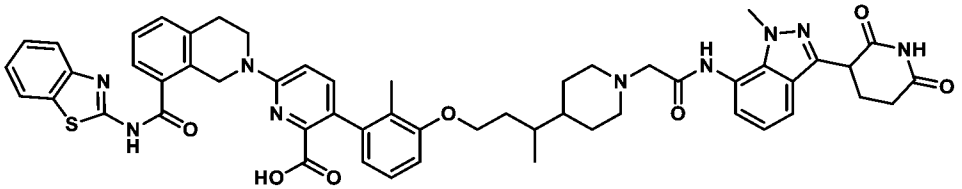
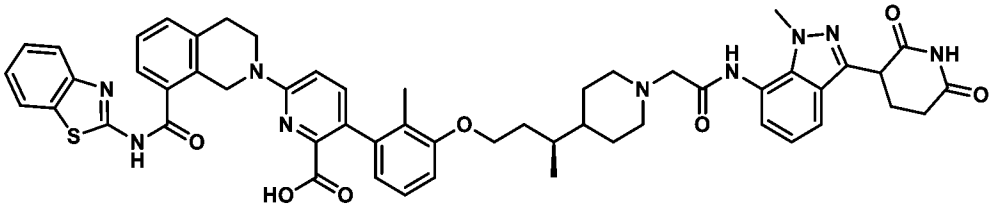
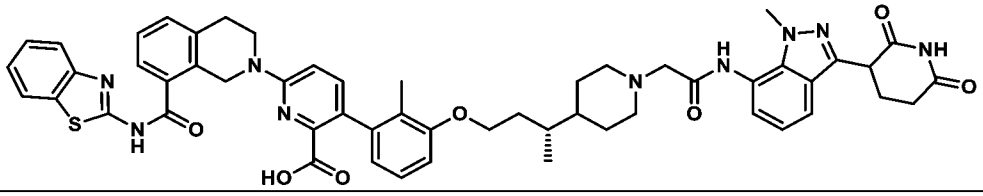
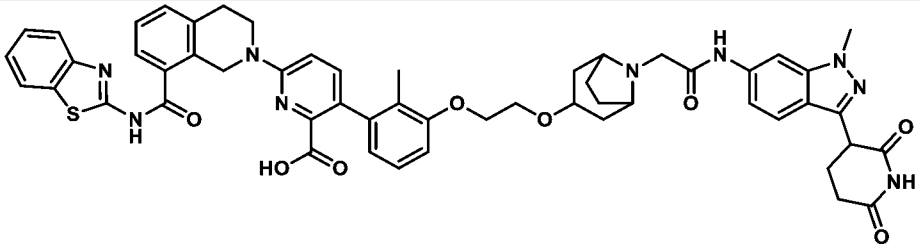
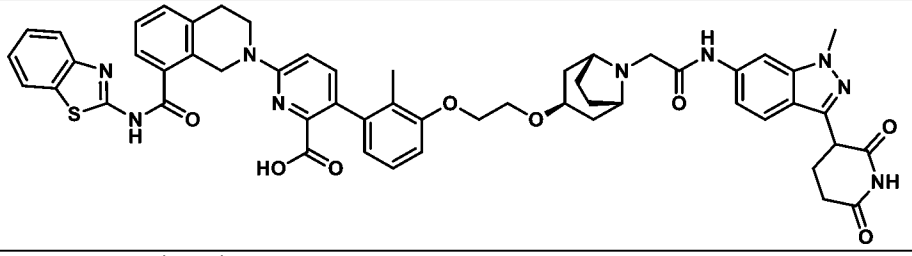
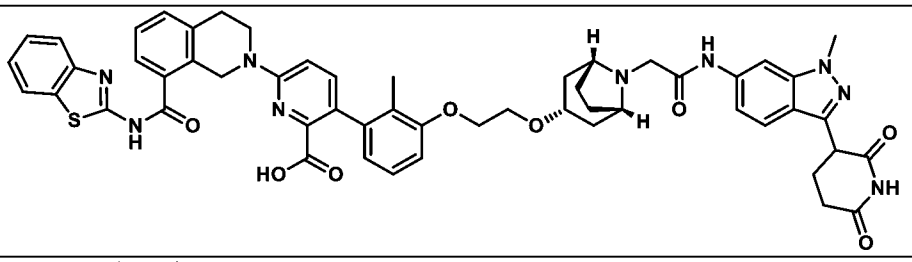
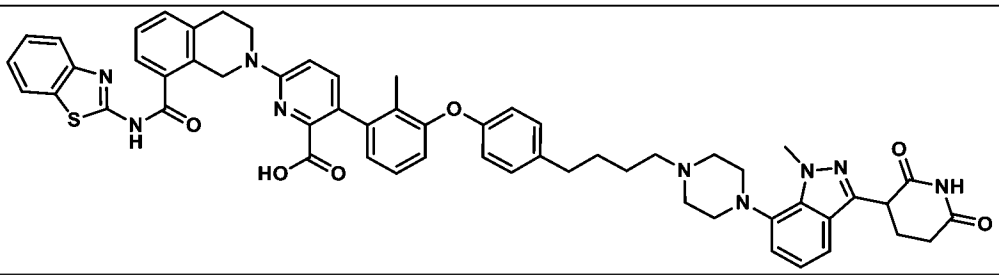
155	
156	
157	
158	
159	

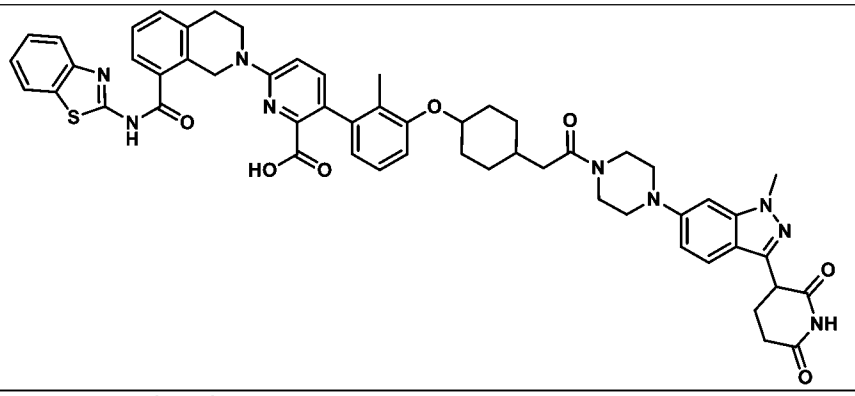
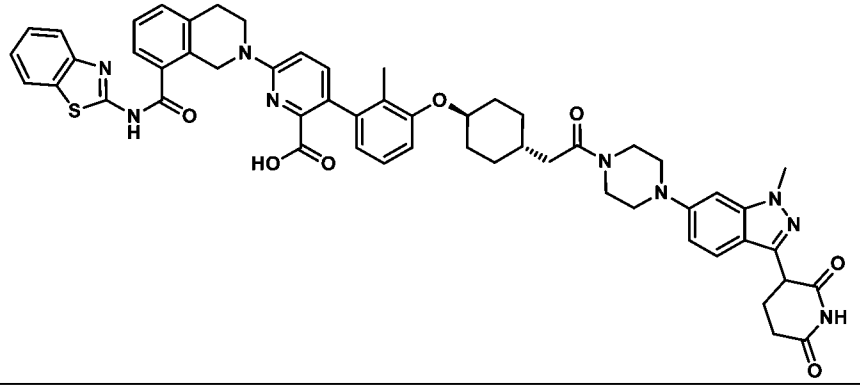
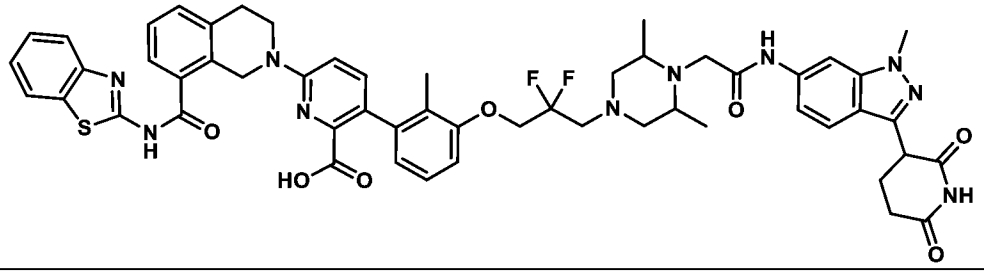
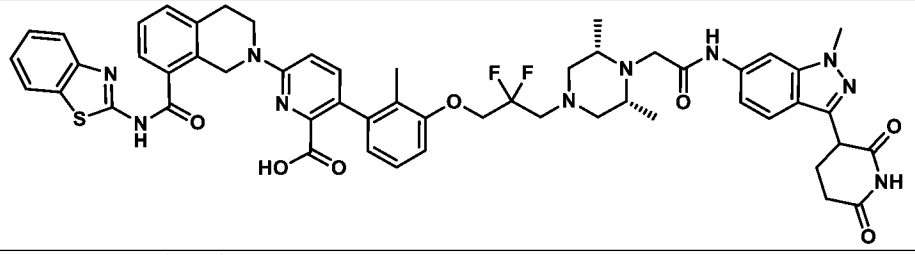
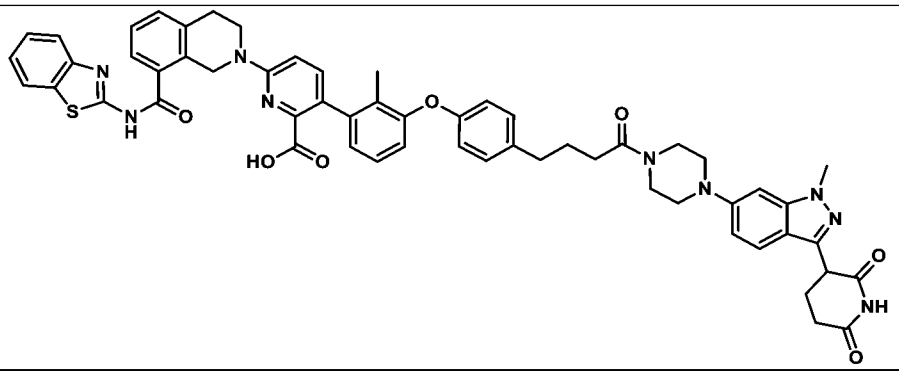
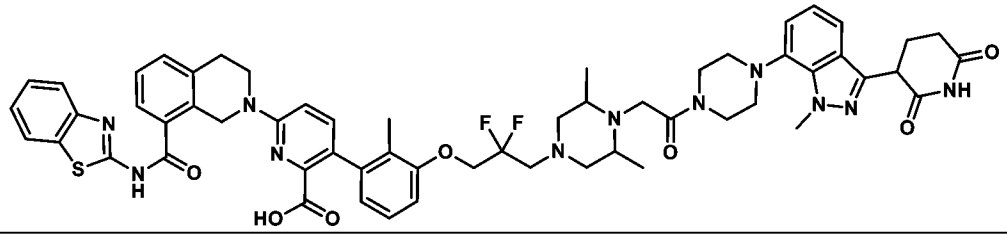
159a	
160	
160a	
160b	
161	

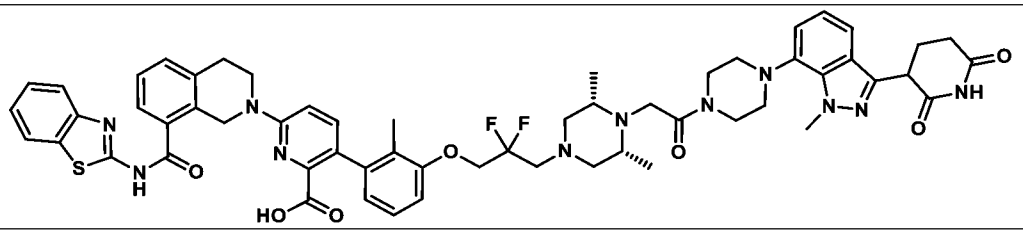
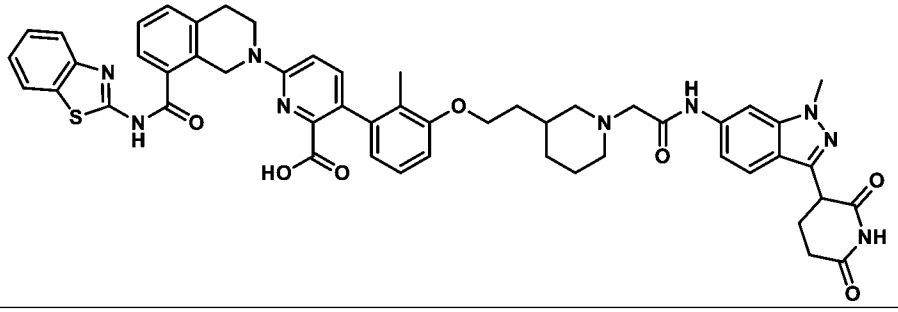
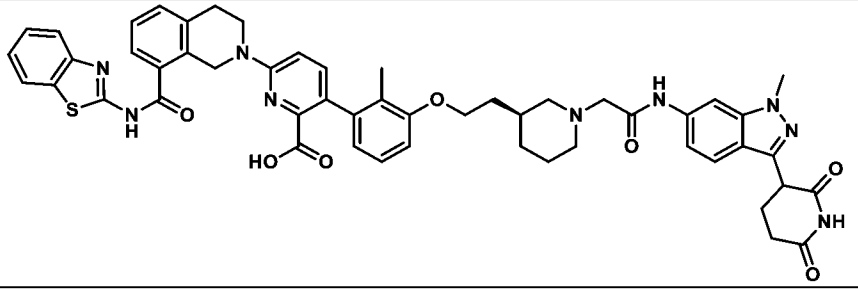
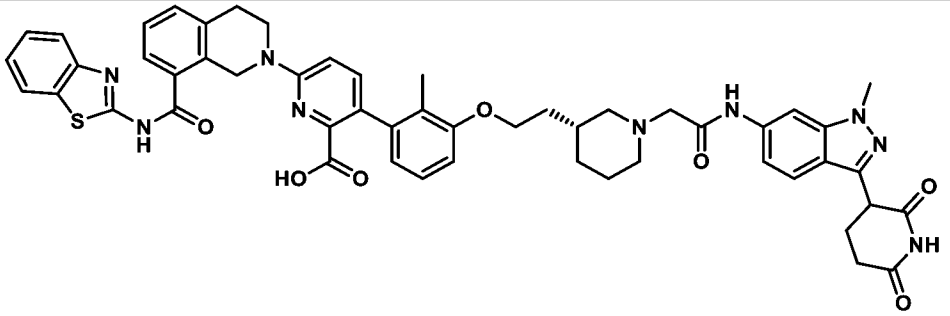
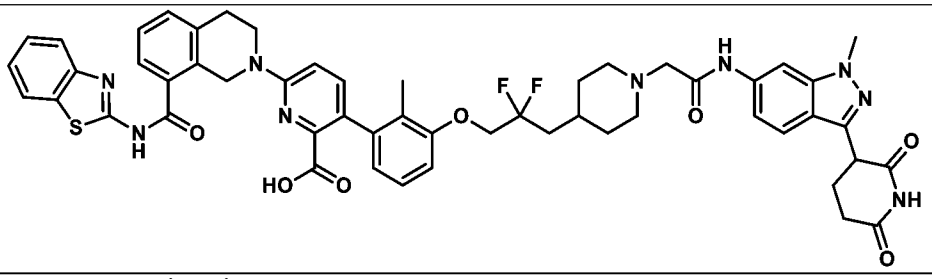
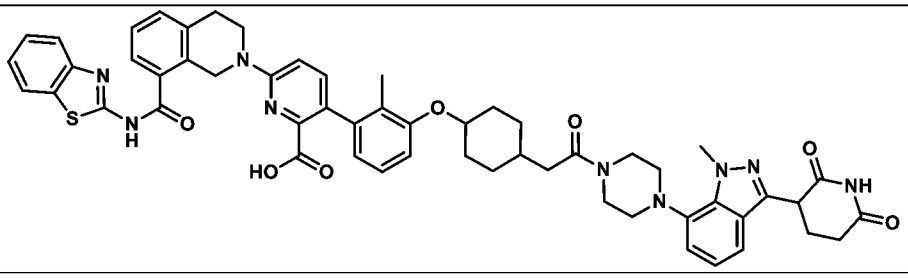
161a	
162	
162a	
162b	
163	
164	

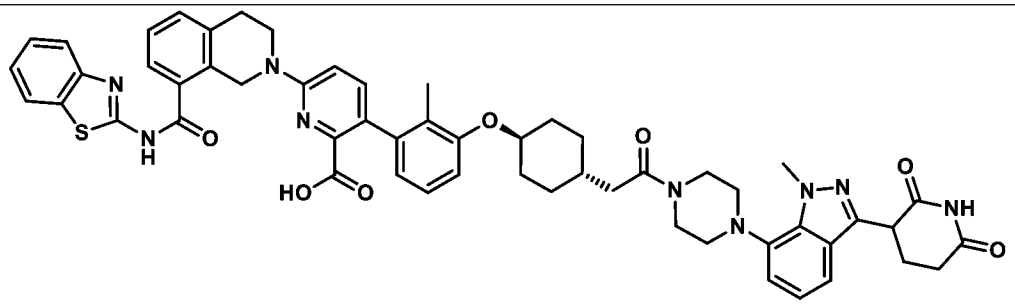
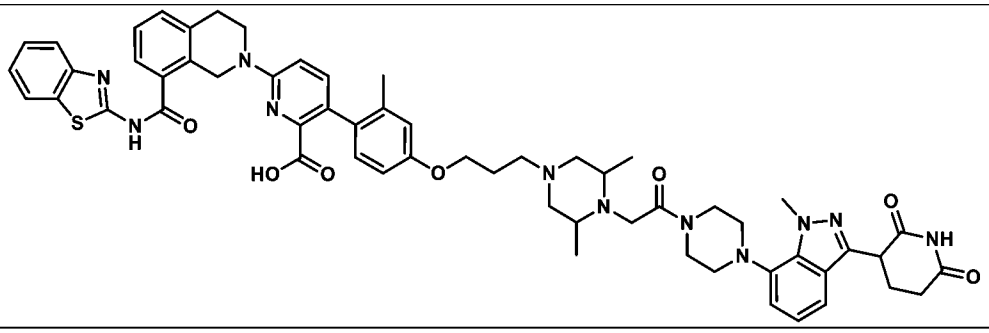
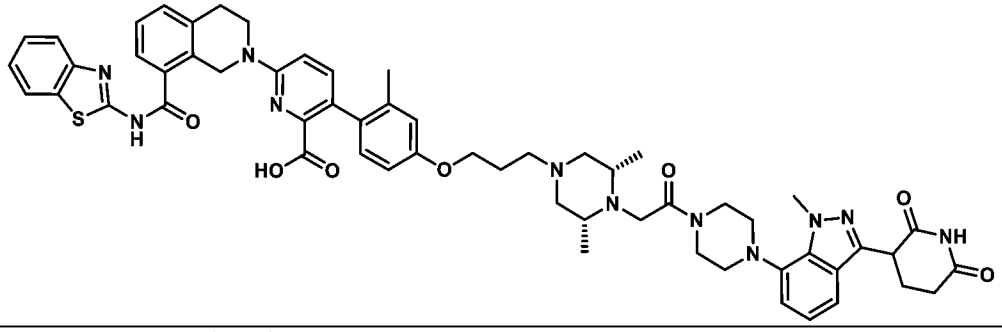
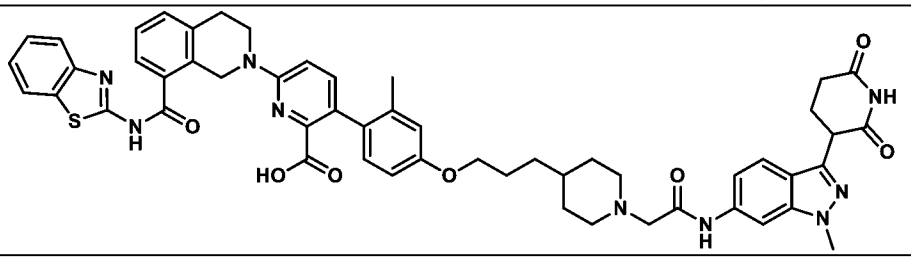
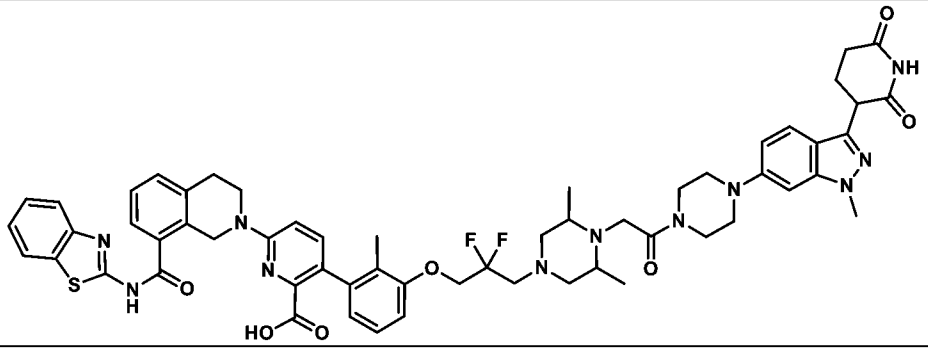
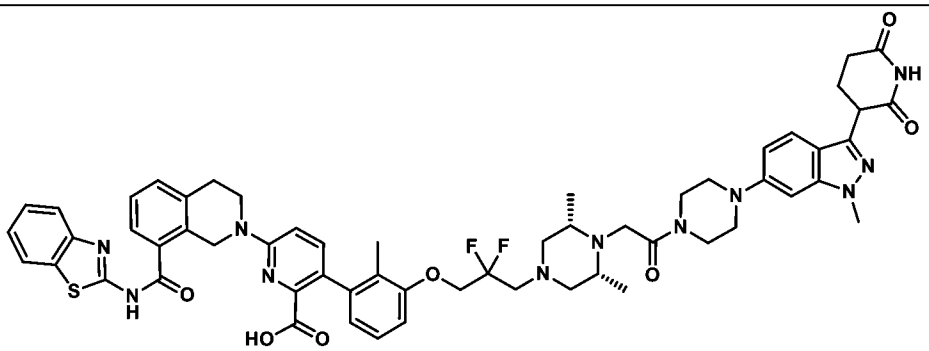
164a	
164b	
165	
166	
167	
167a	

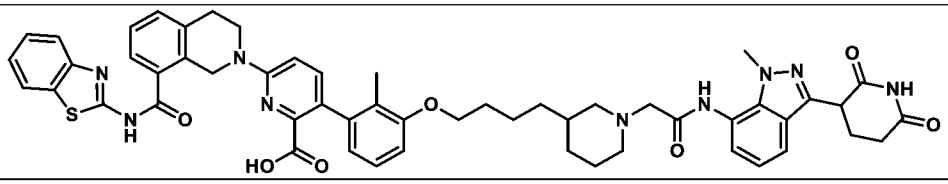
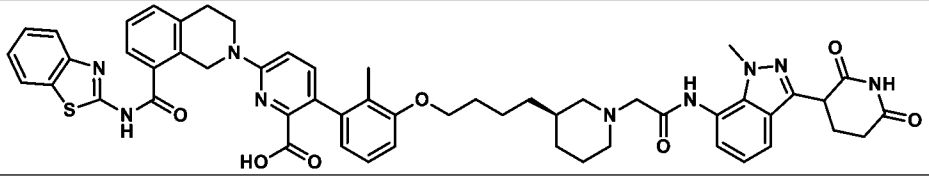
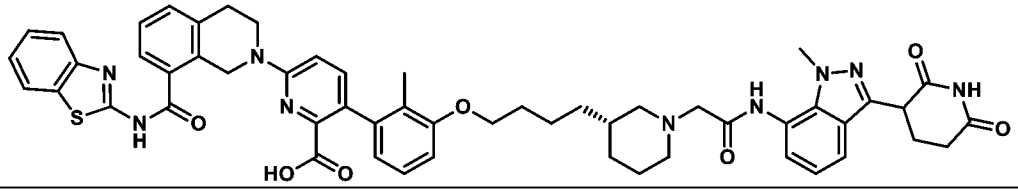
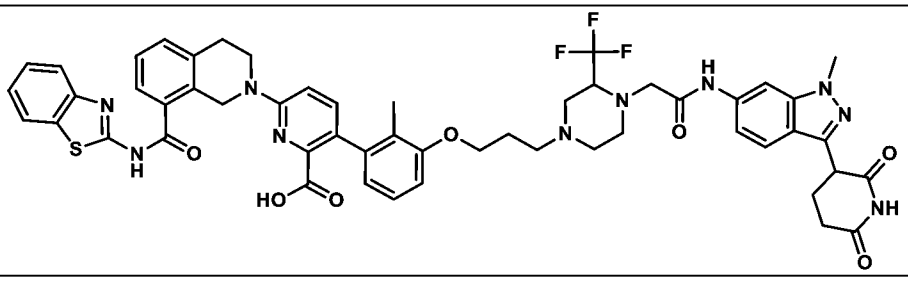
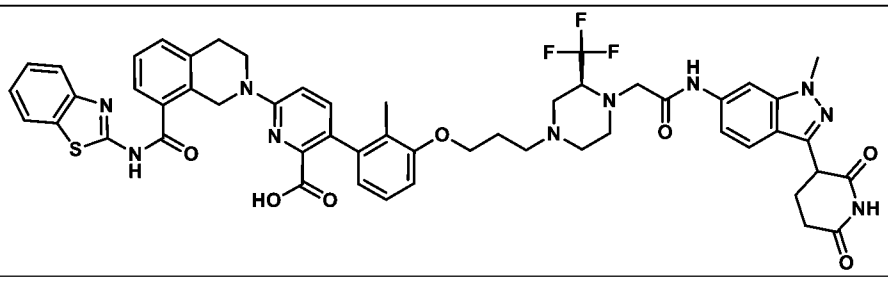
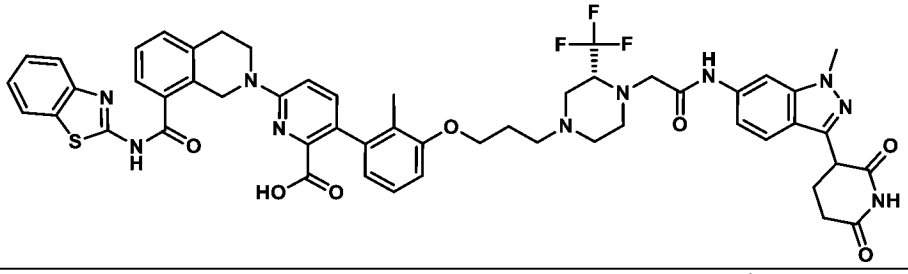
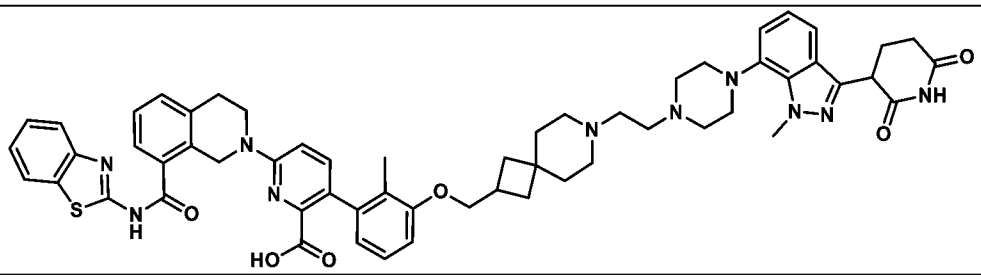
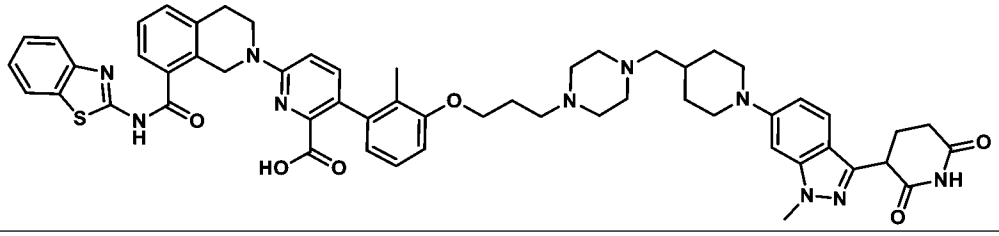
167b	
168	
168a	
169	
169a	
169b	
170	
171	
171a	

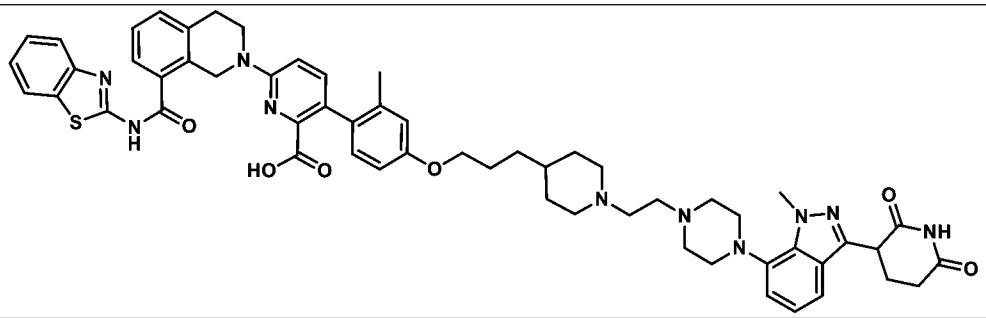
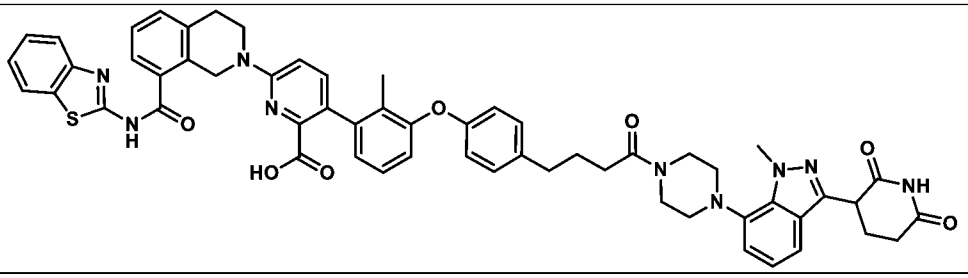
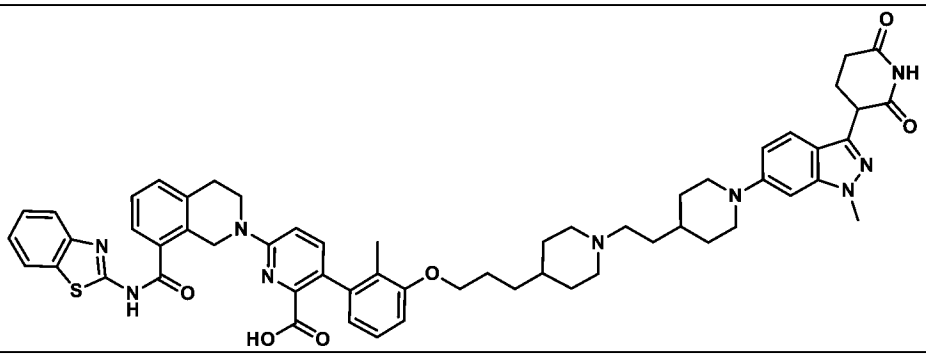
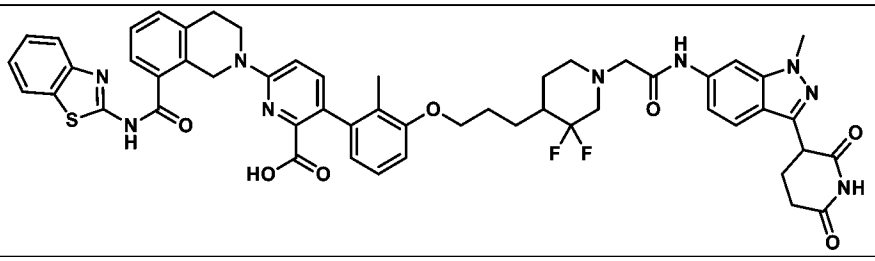
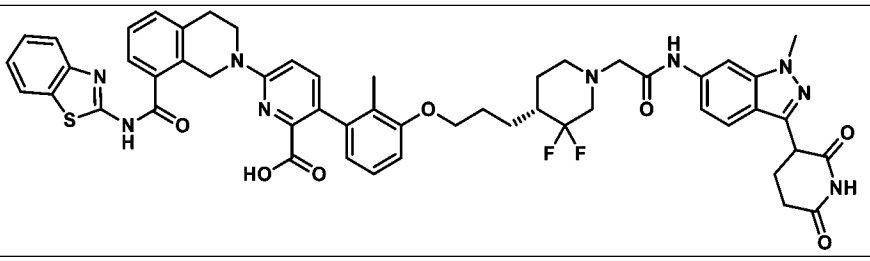
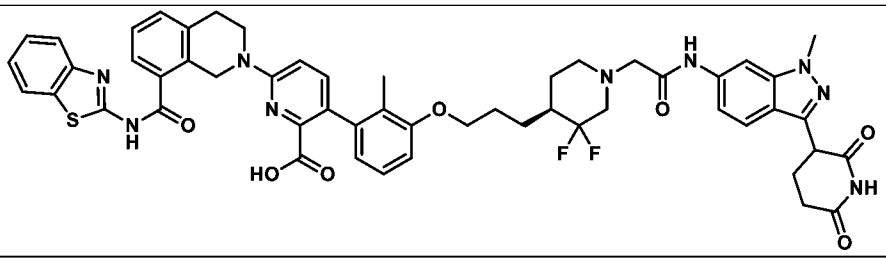
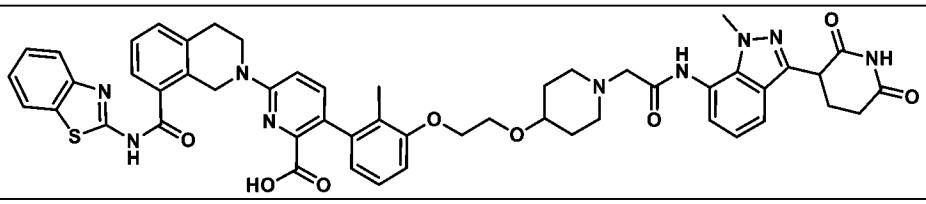
172	
173	
173a	
173b	
174	
174a	
174b	
175	

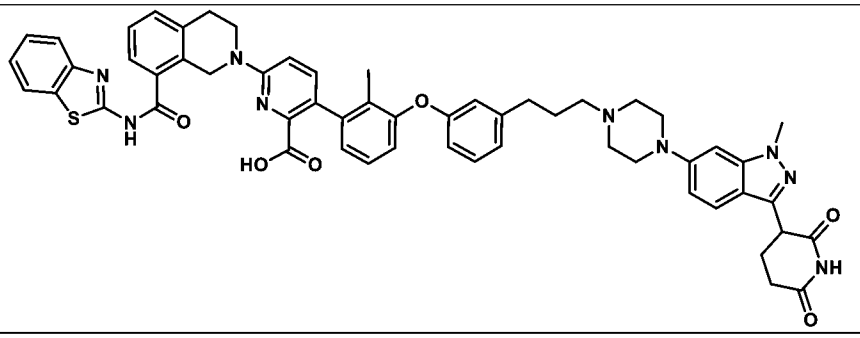
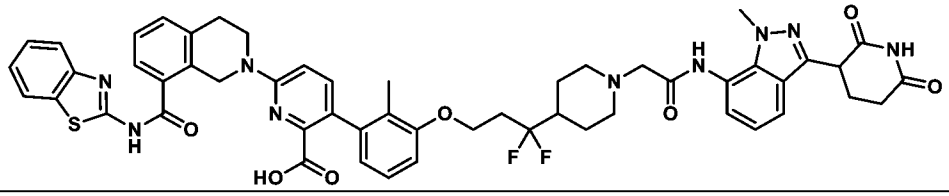
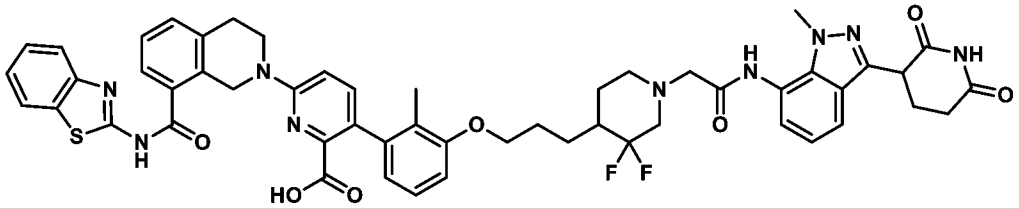
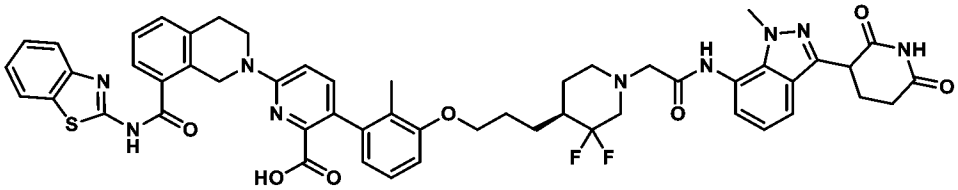
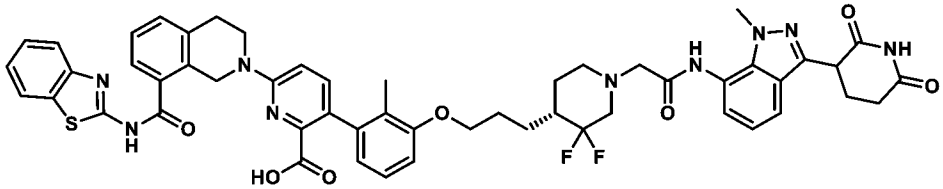
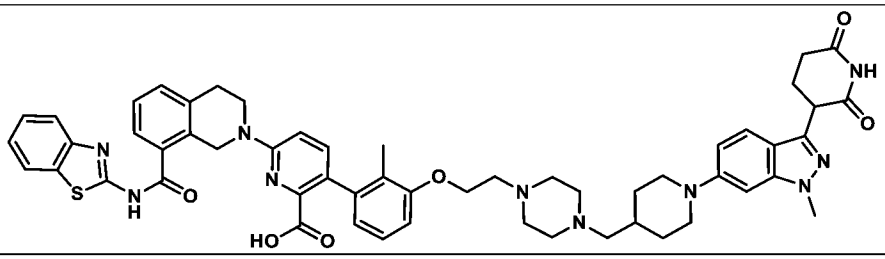
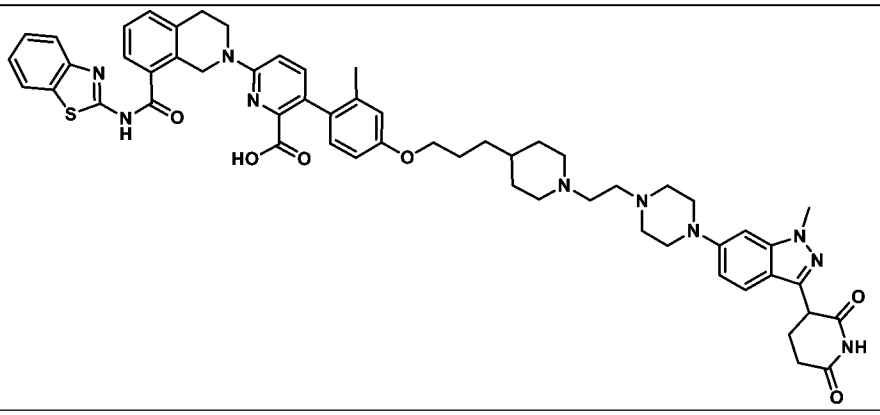
176	
176a	
177	
177a	
178	
179	

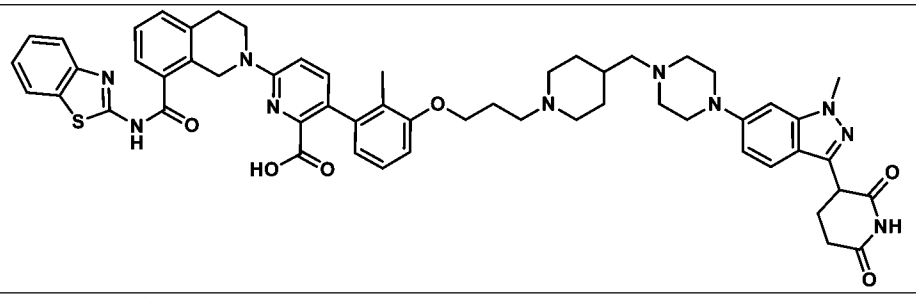
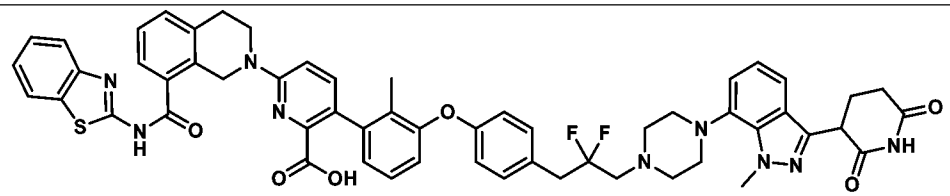
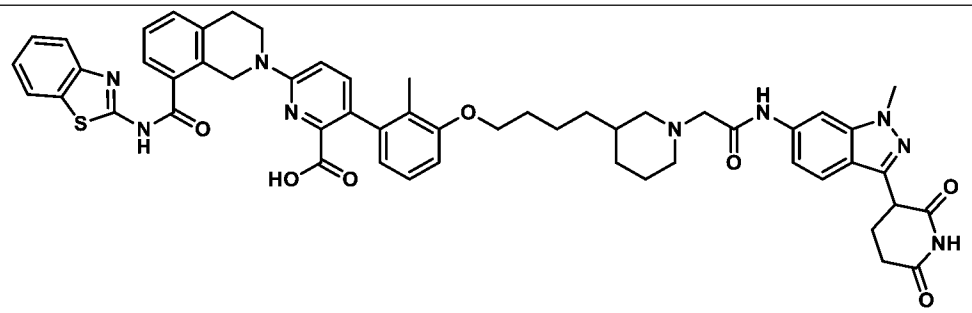
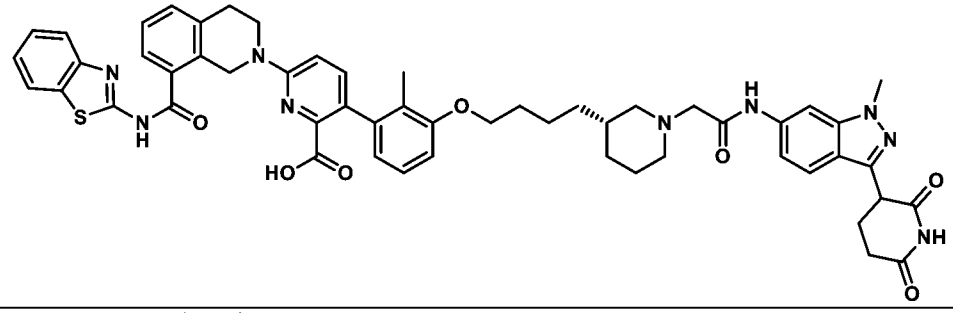
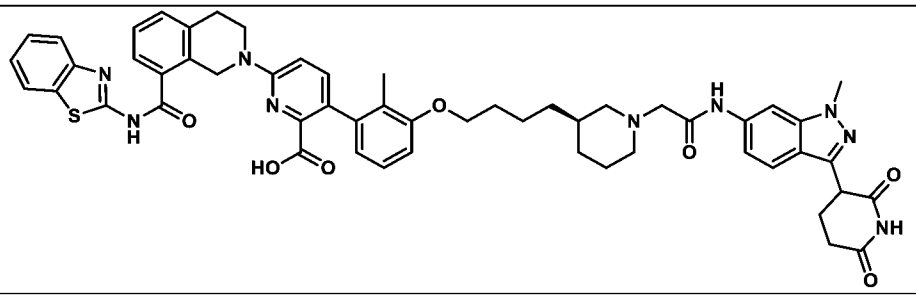
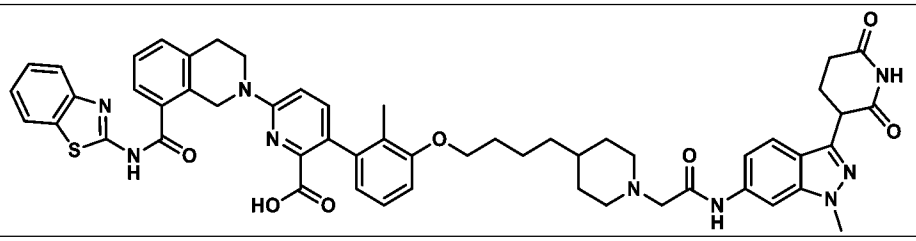
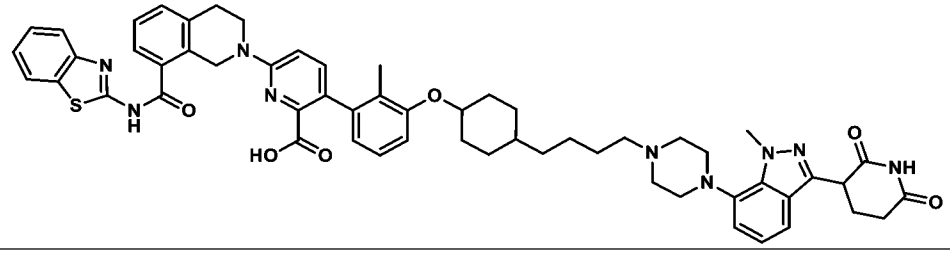
179a	
180	
180a	
180b	
181	
182	

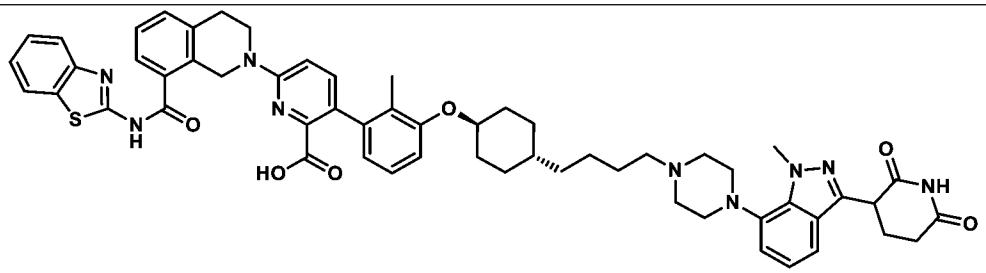
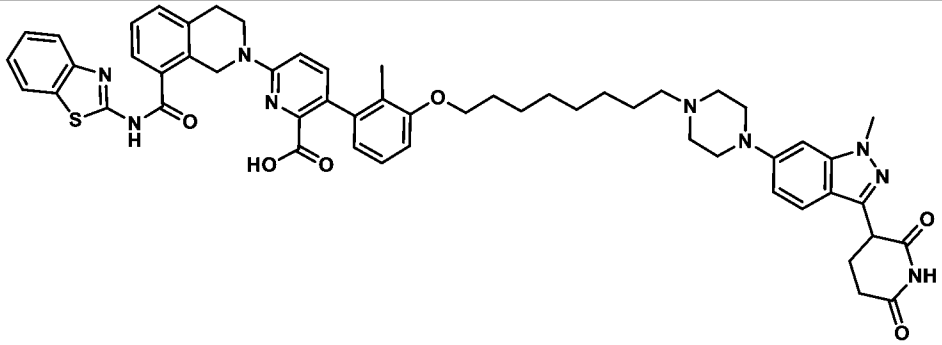
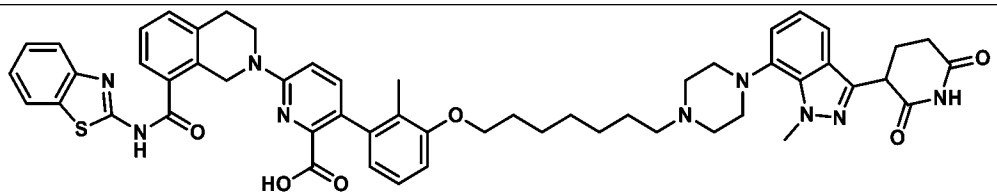
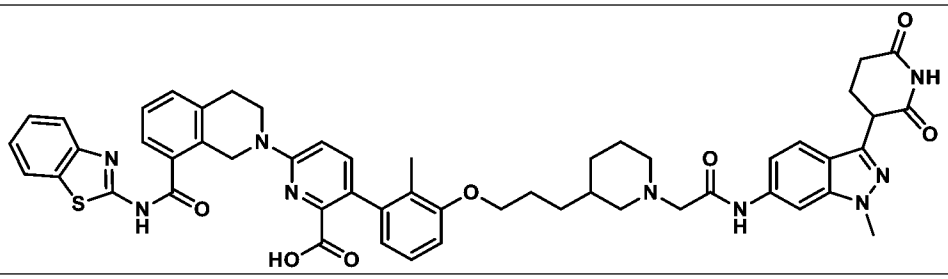
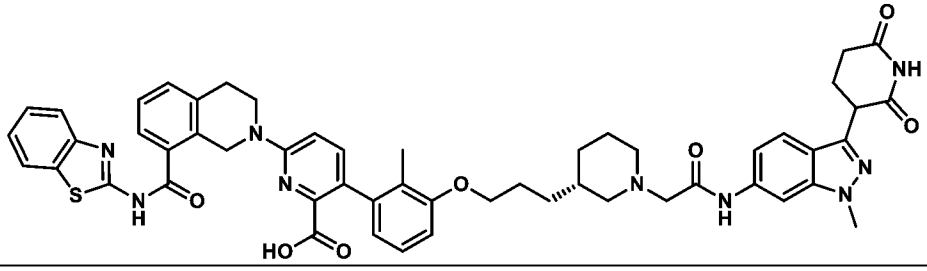
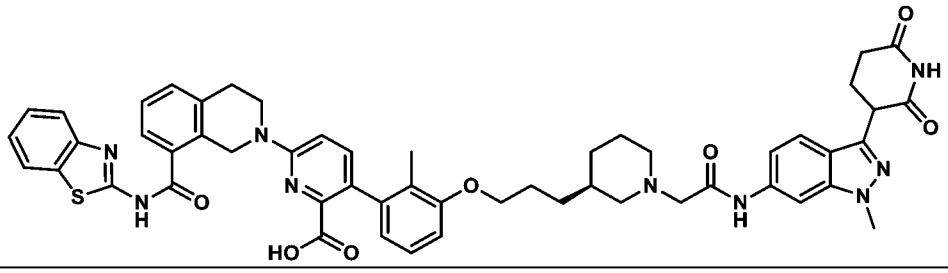
182a	
183	
183a	
184	
185	
185a	

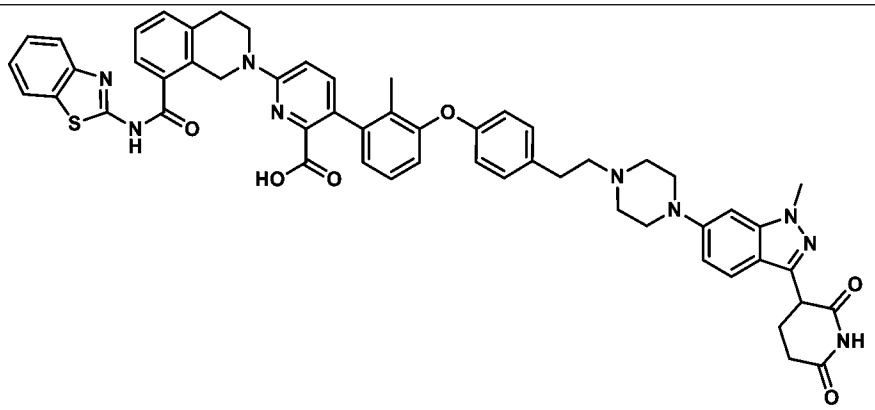
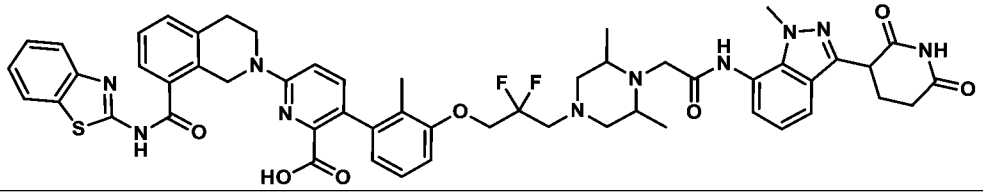
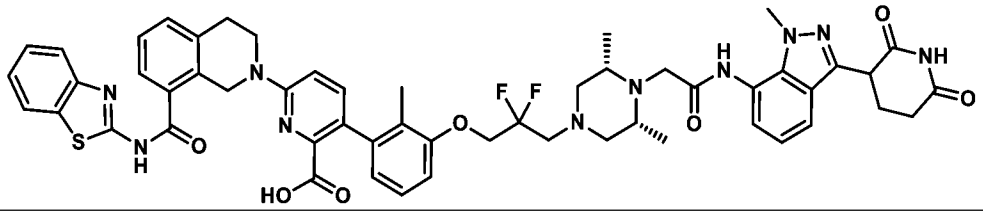
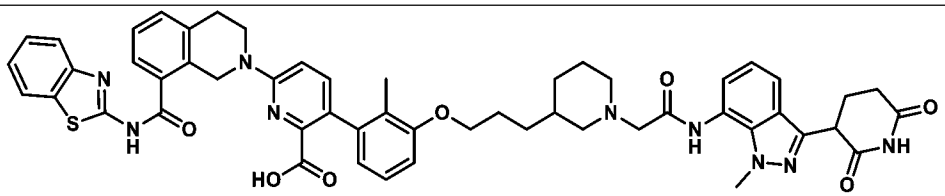
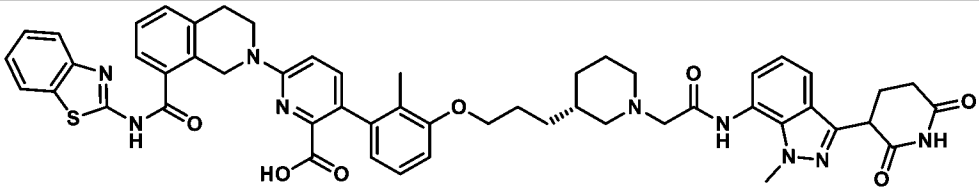
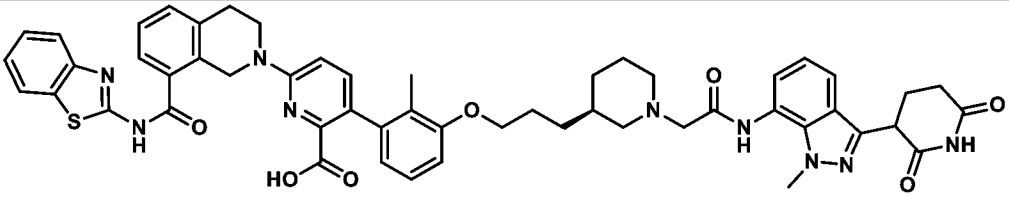
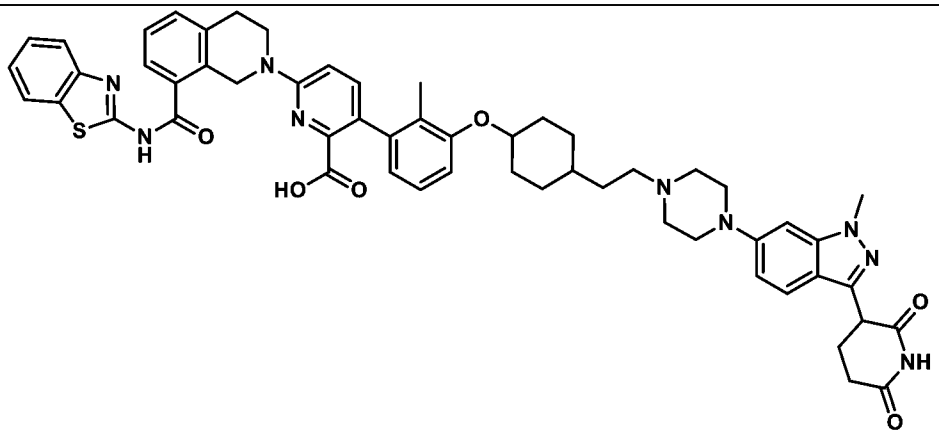
186	
186a	
186b	
187	
187a	
187b	
188	
189	

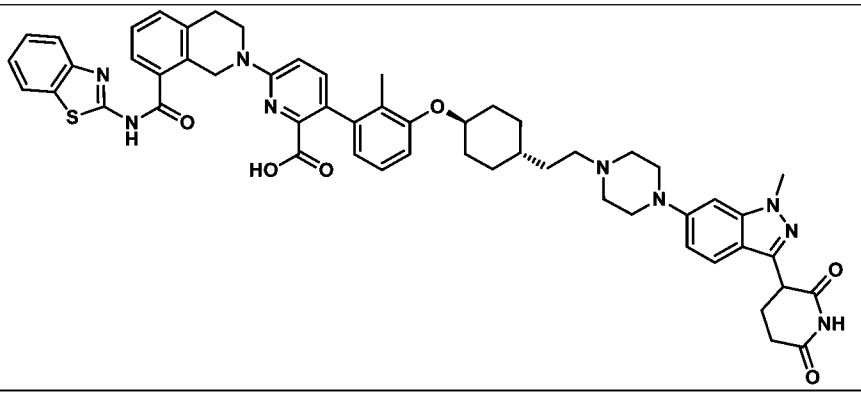
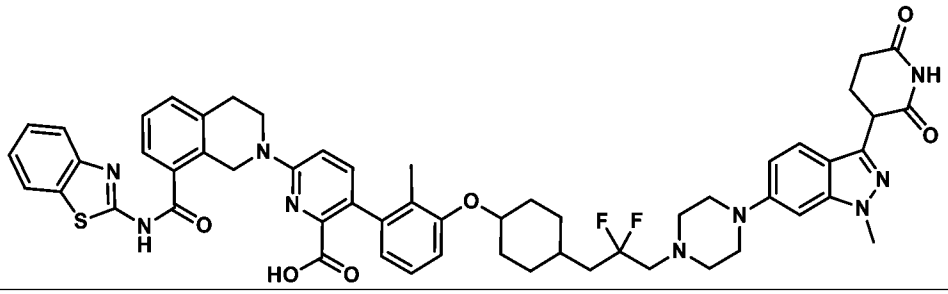
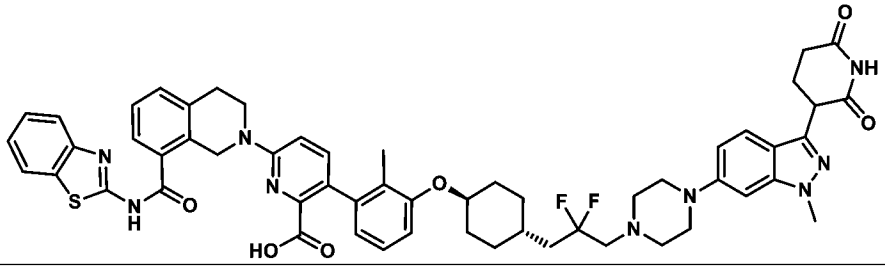
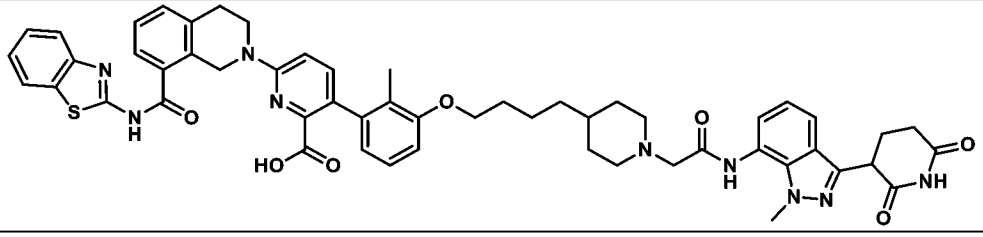
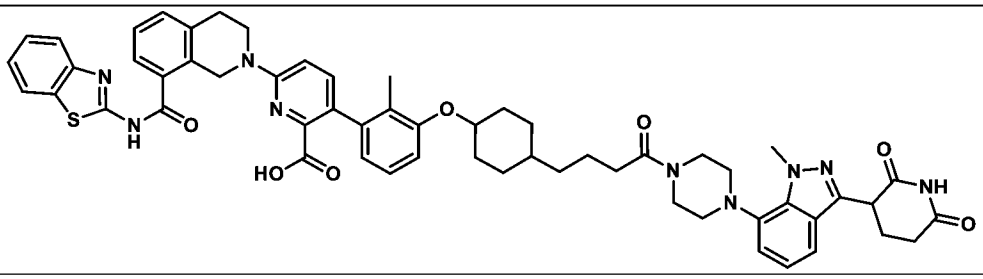
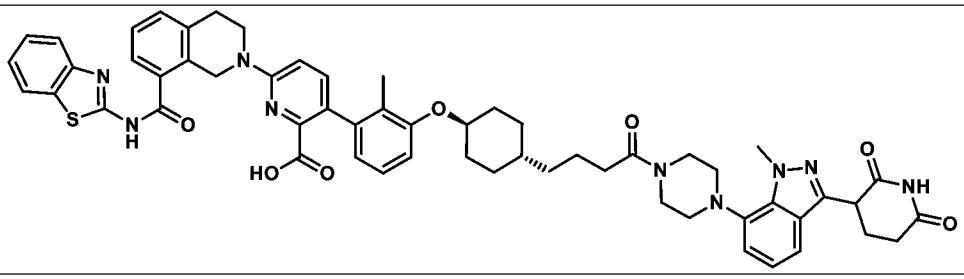
190	
191	
192	
193	
193a	
193b	
194	

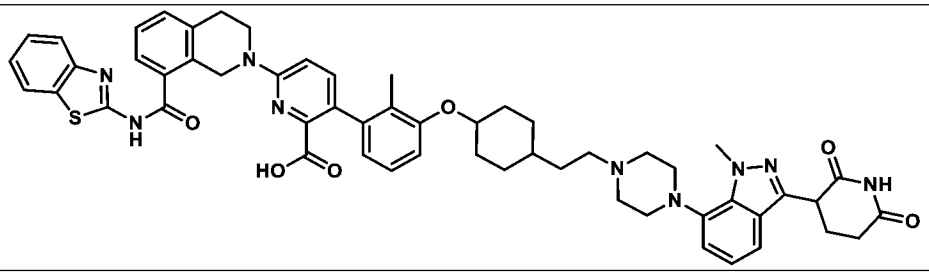
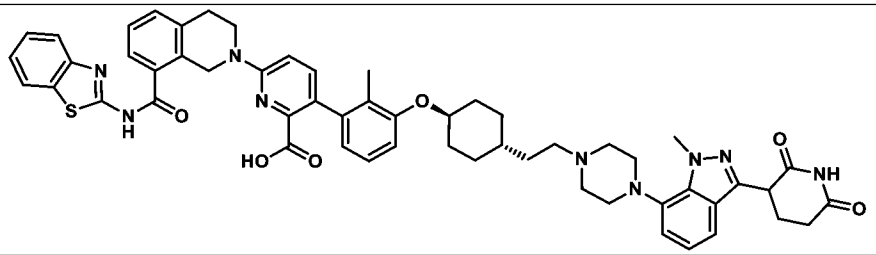
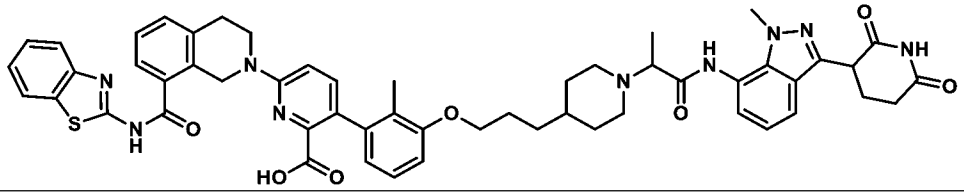
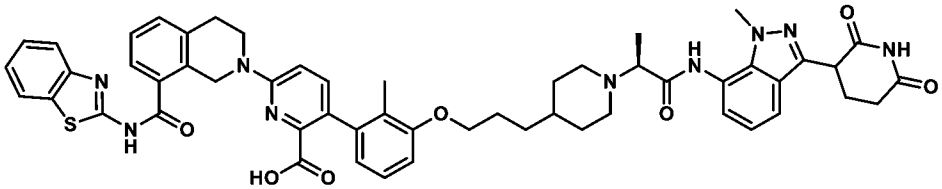
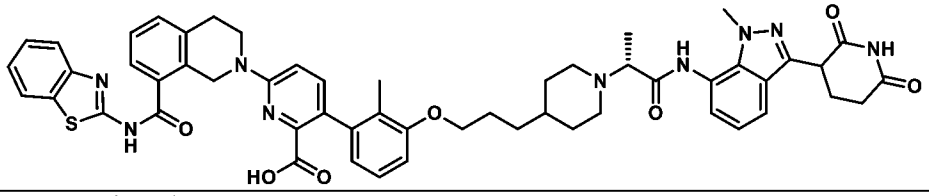
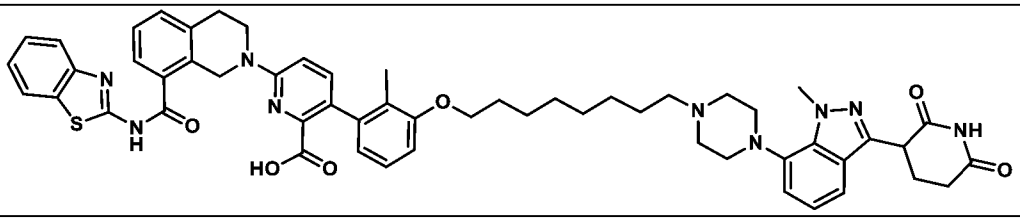
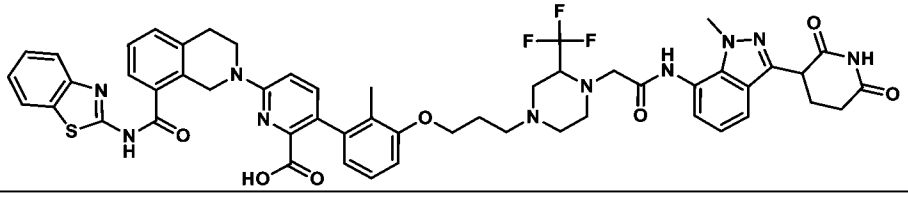
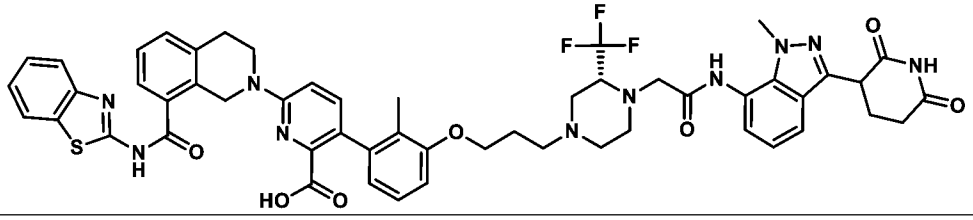
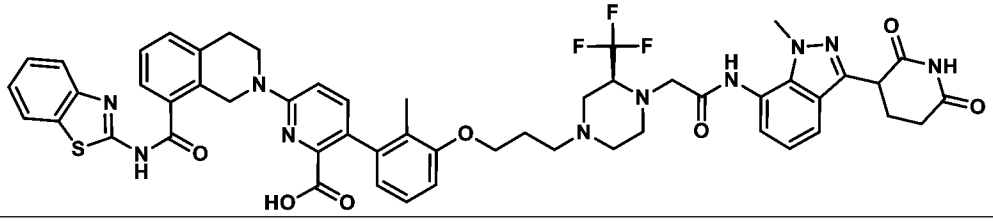
195	
196	
197	
197a	
197b	
198	
199	

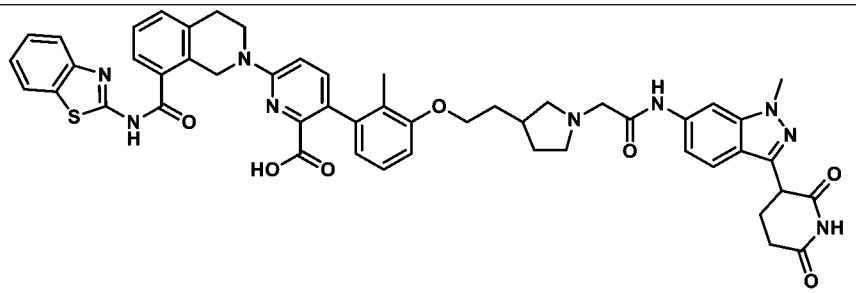
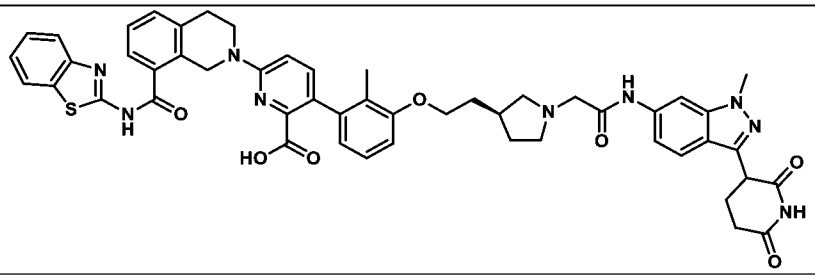
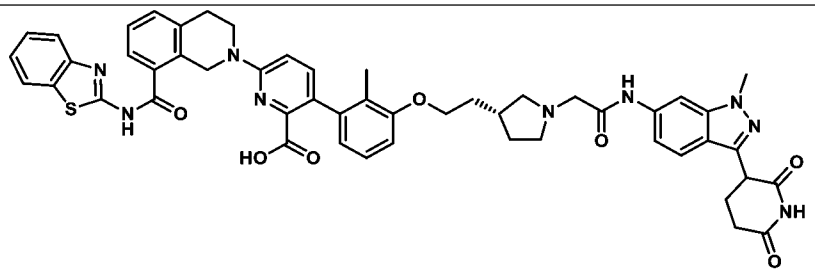
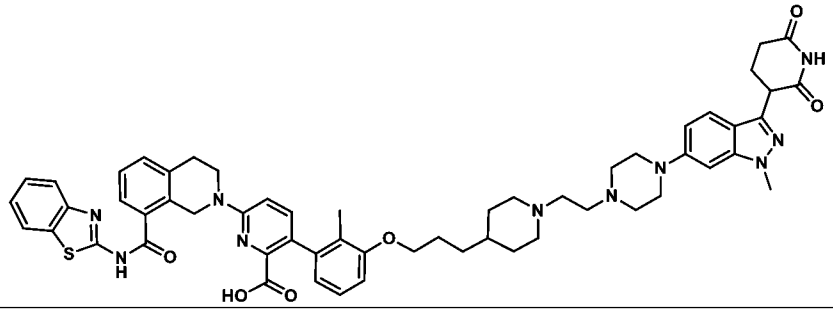
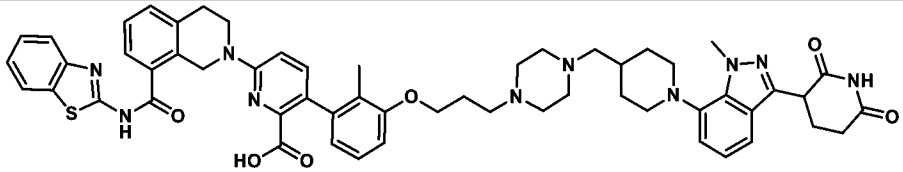
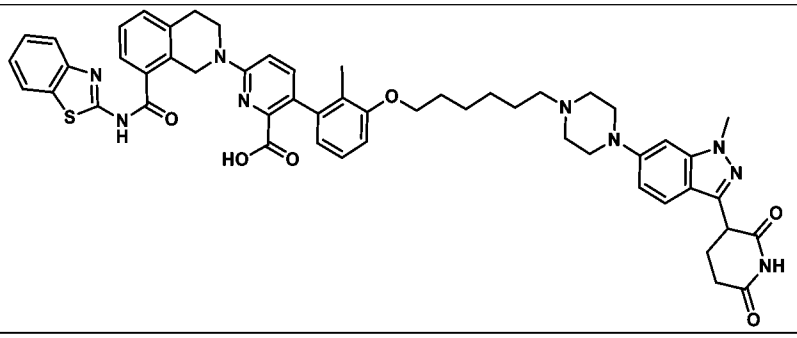
200	
201	
202	
202a	
202b	
203	
204	

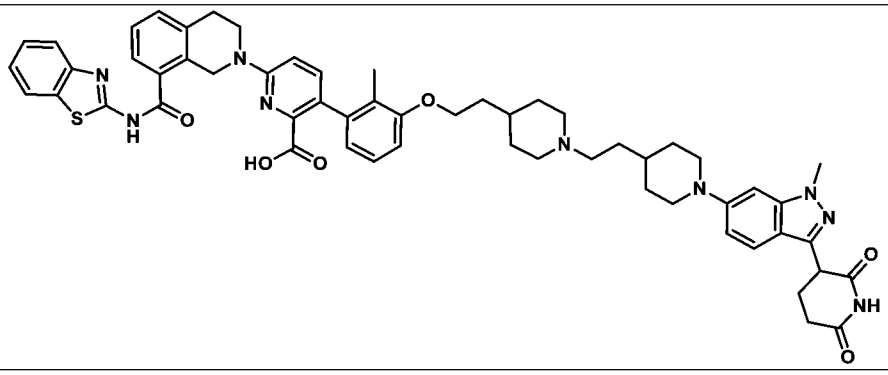
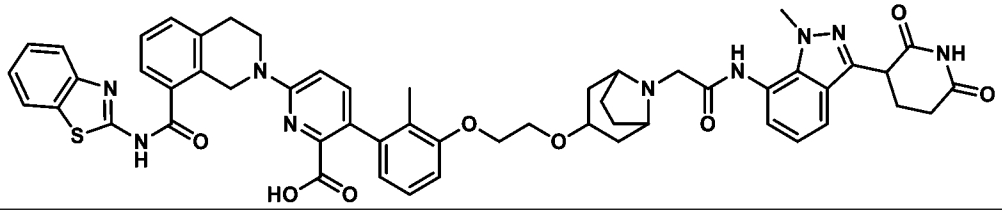
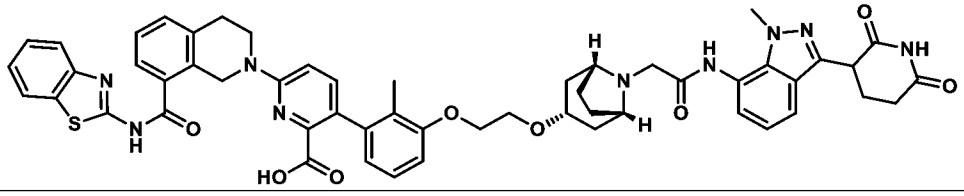
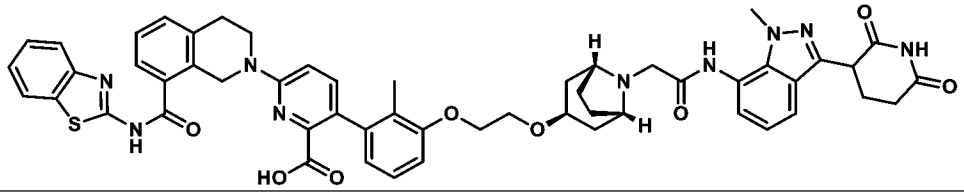
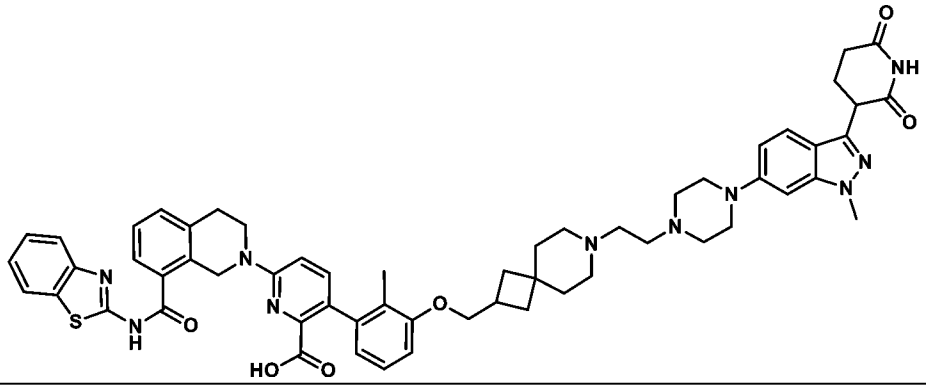
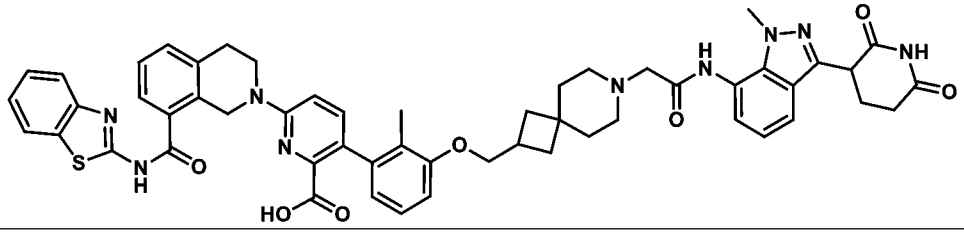
204a	
205	
206	
207	
207a	
207b	

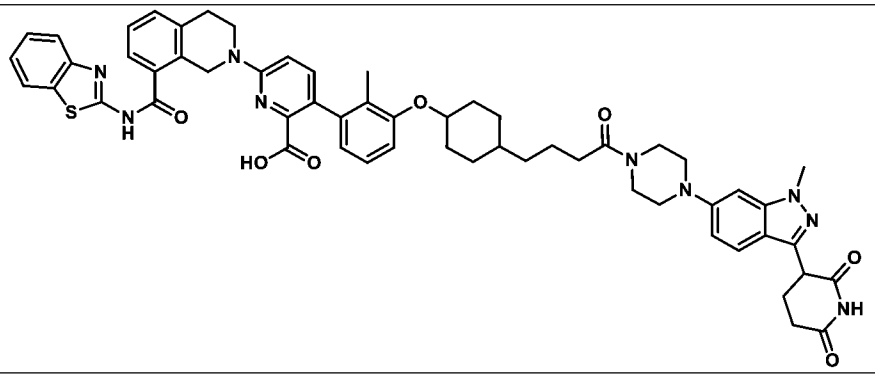
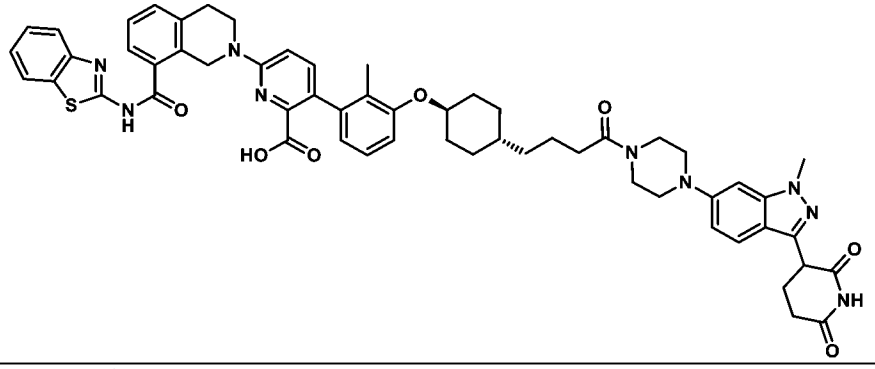
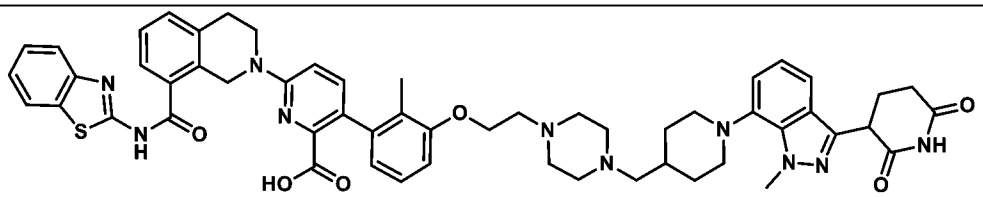
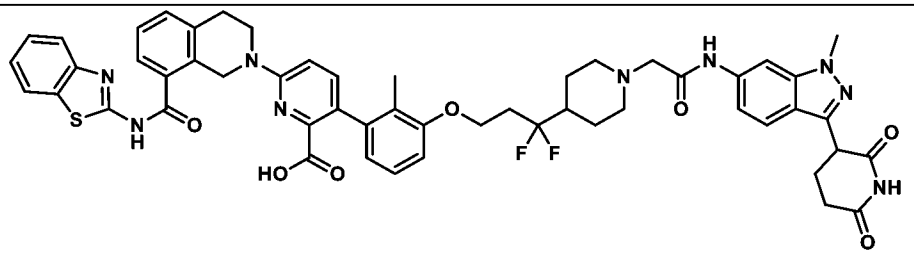
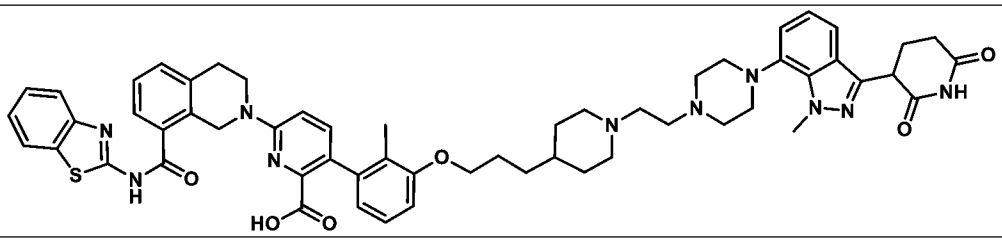
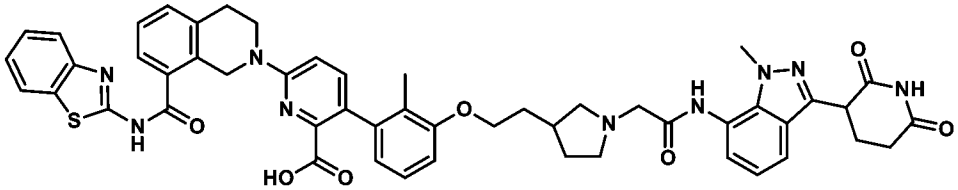
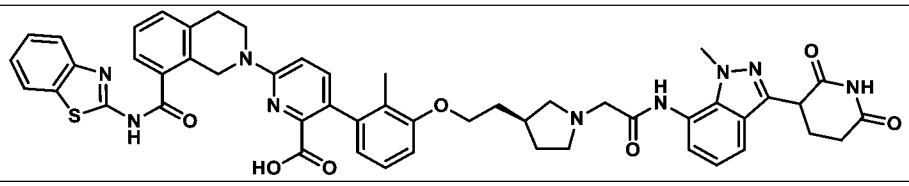
208	
209	
209a	
210	
210a	
210b	
211	

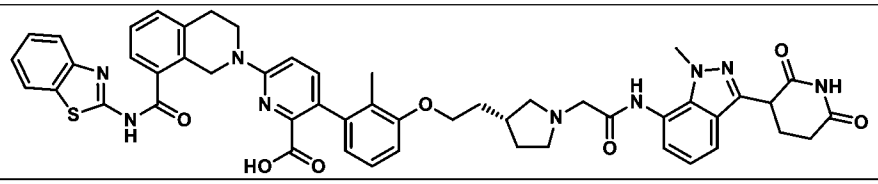
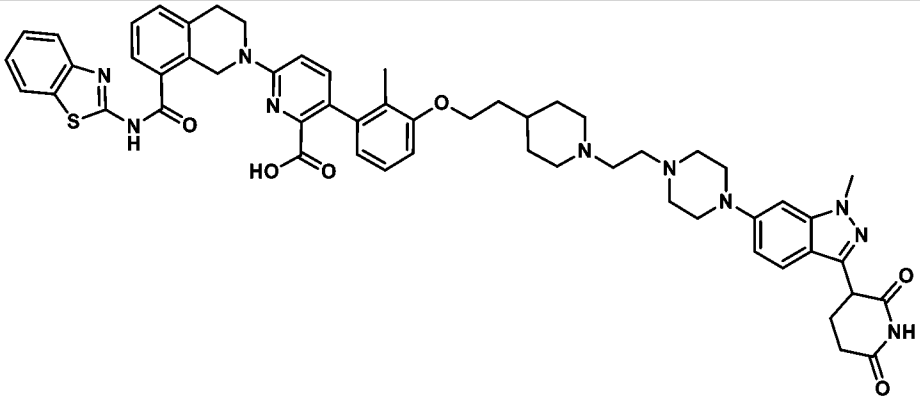
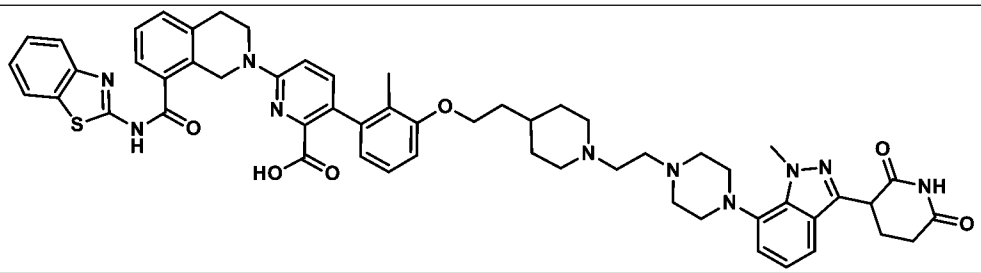
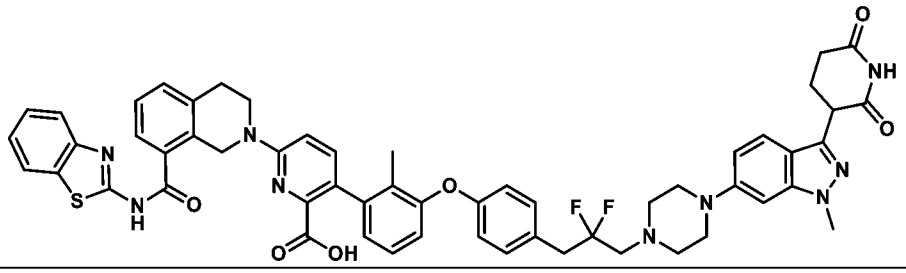
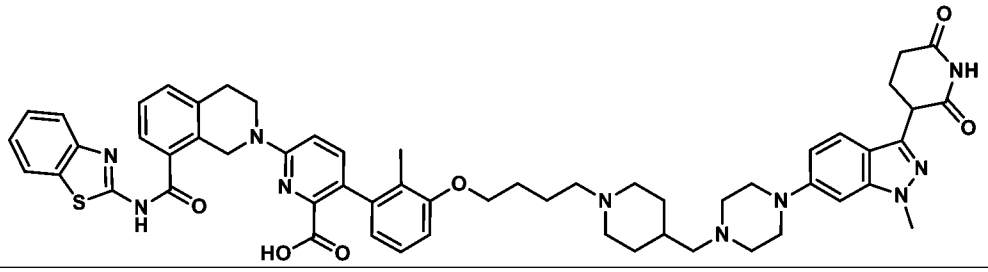
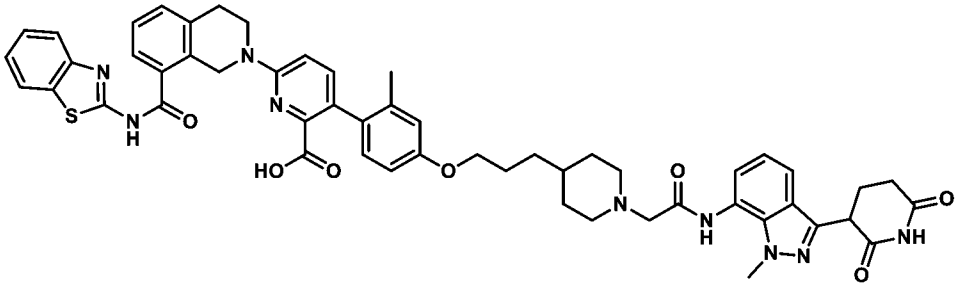
211a	
212	
212a	
213	
214	
214a	

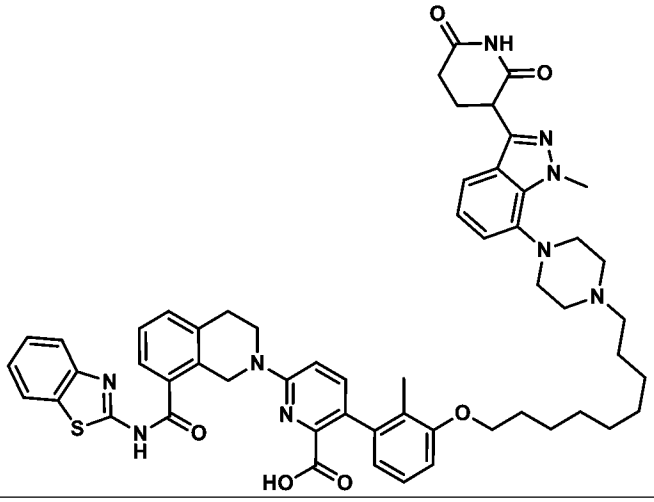
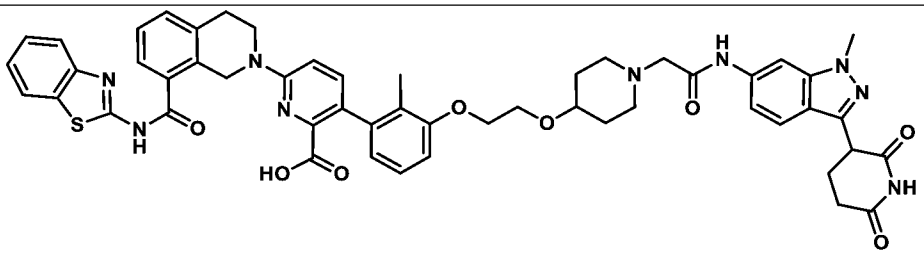
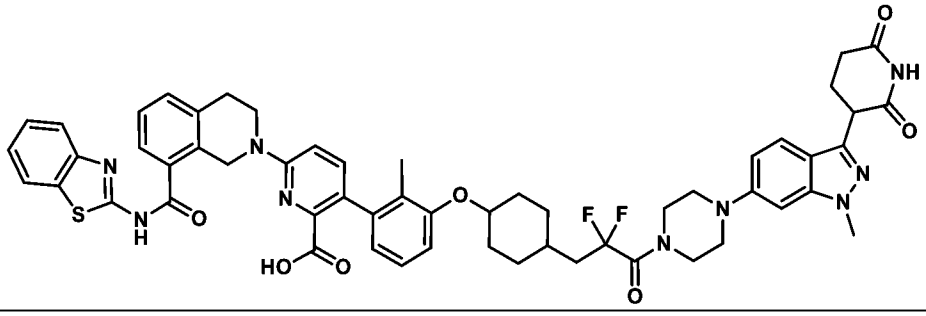
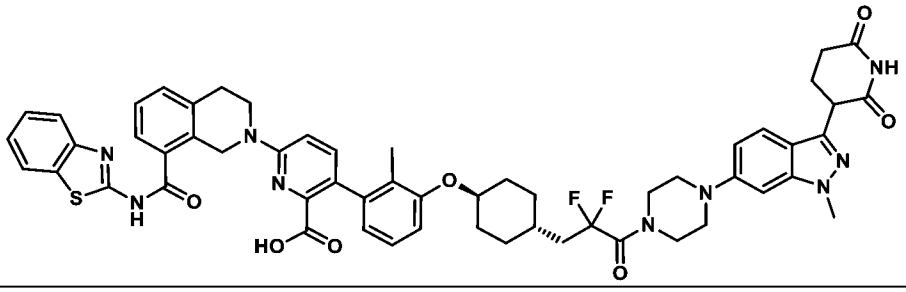
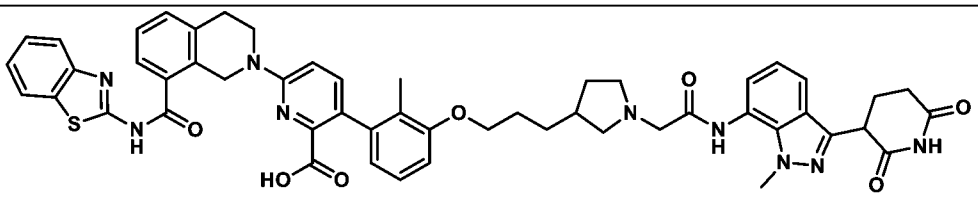
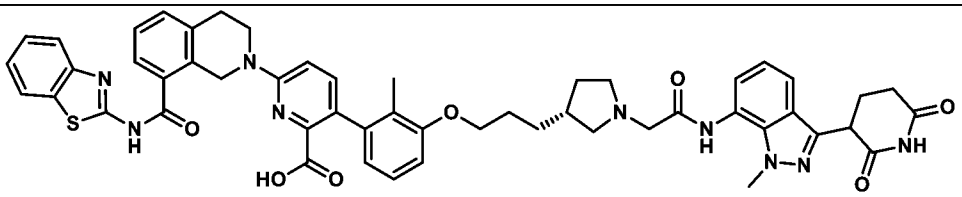
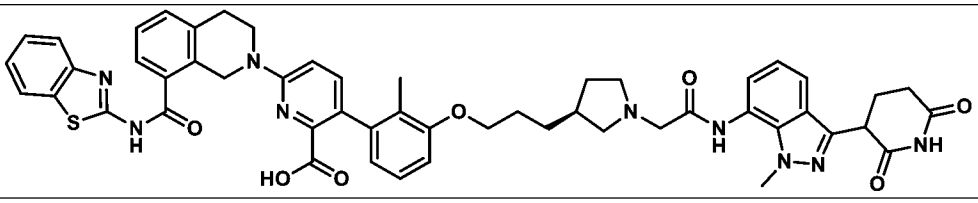
215	
215a	
216	
216a	
216b	
217	
218	
218a	
218b	

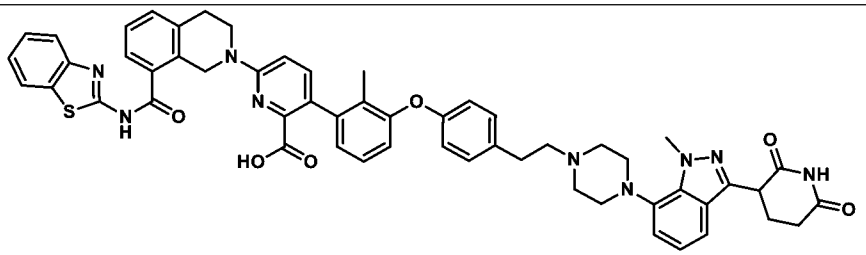
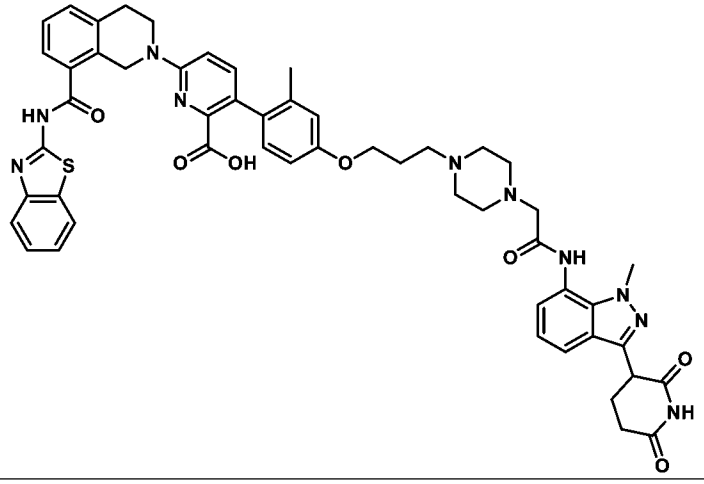
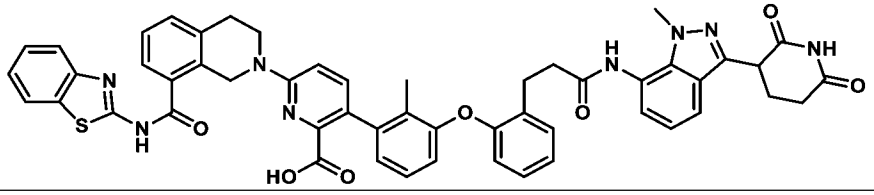
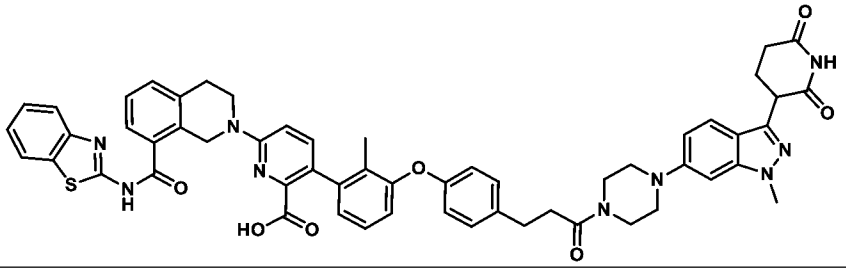
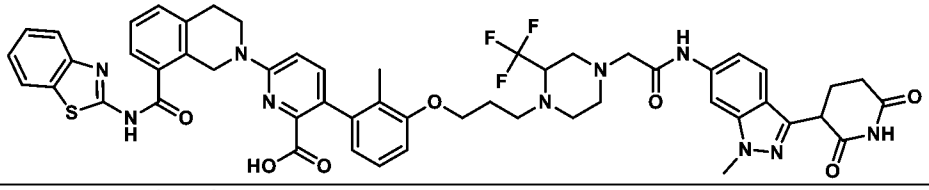
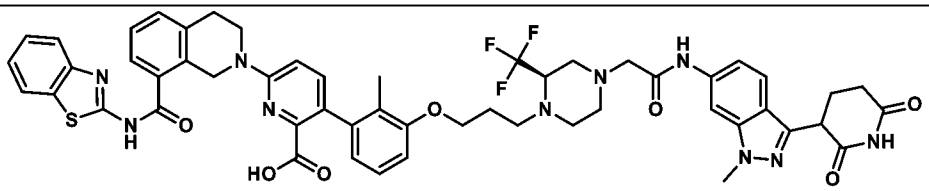
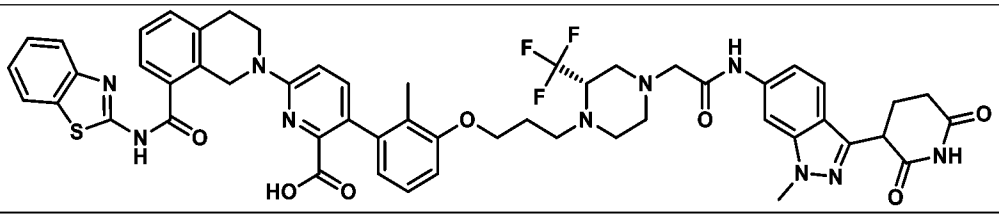
219	
219a	
219b	
220	
221	
222	

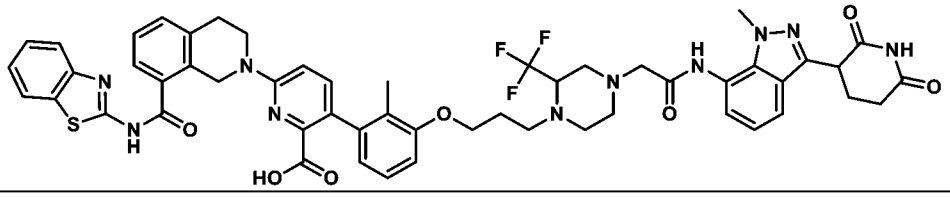
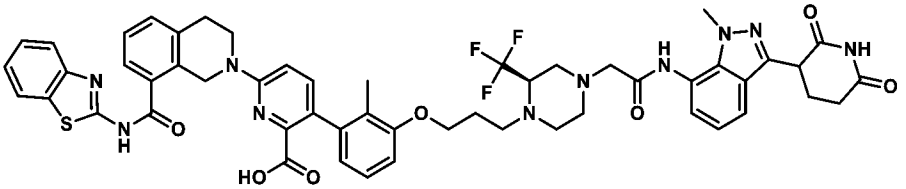
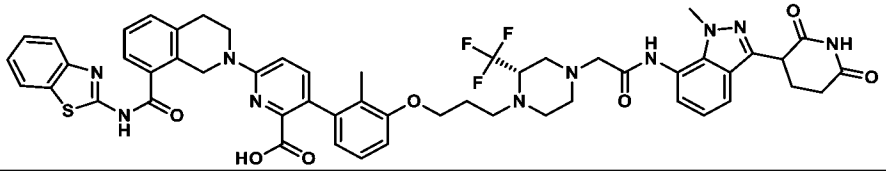
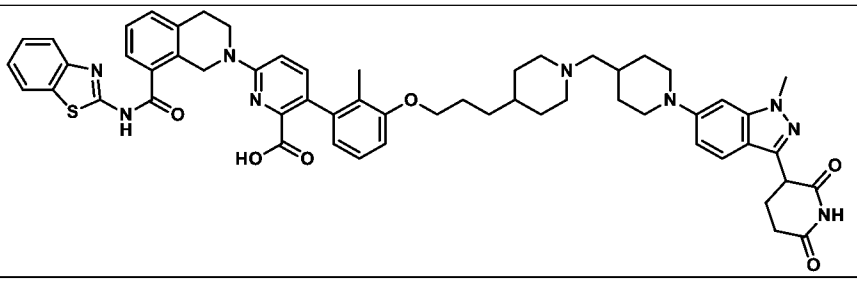
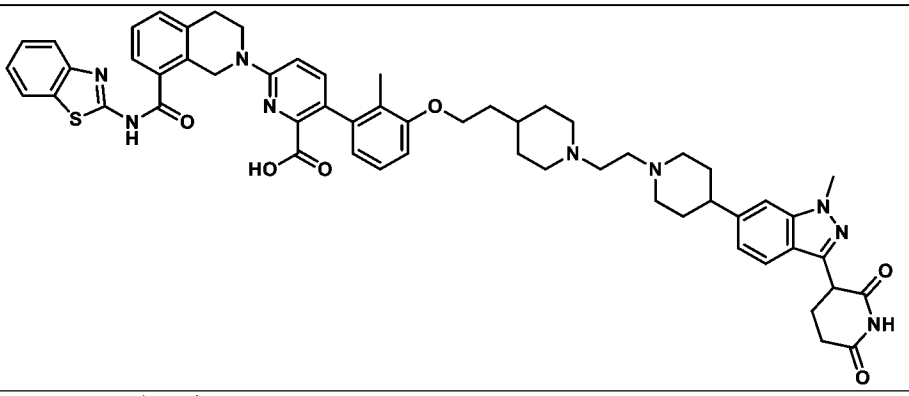
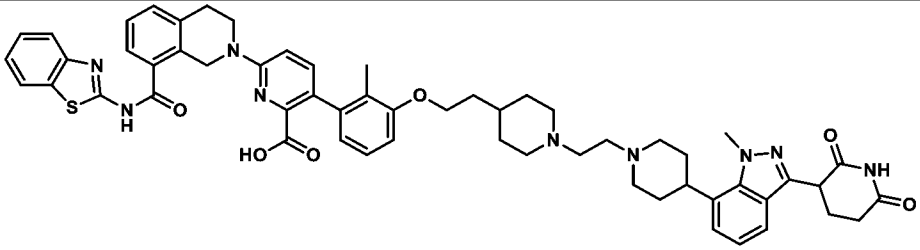
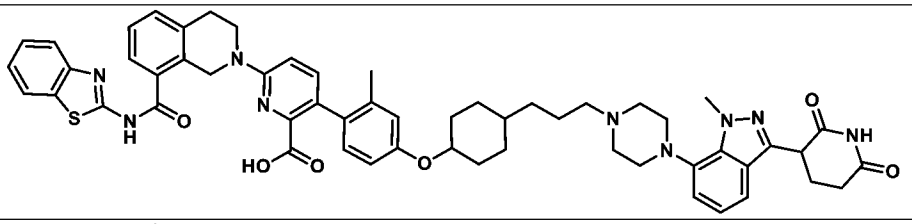
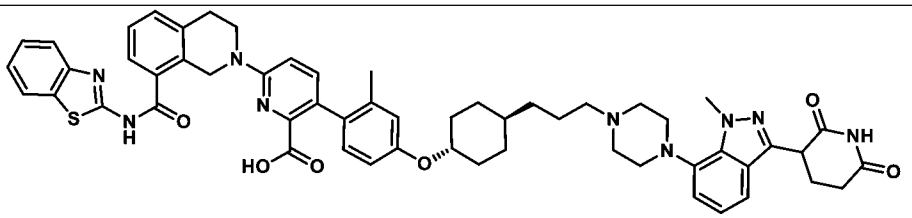
223	
224	
224a	
224b	
225	
226	

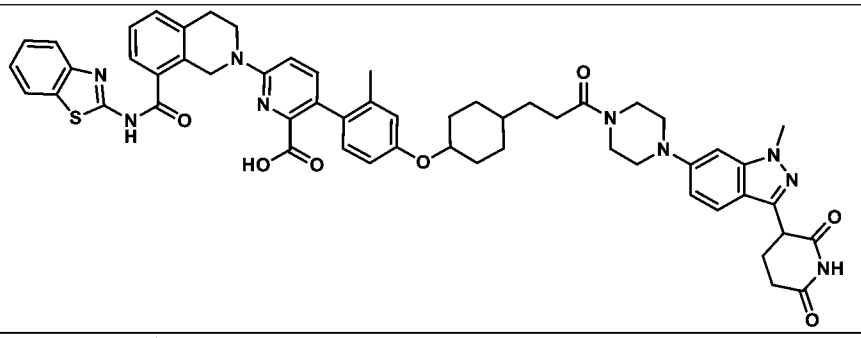
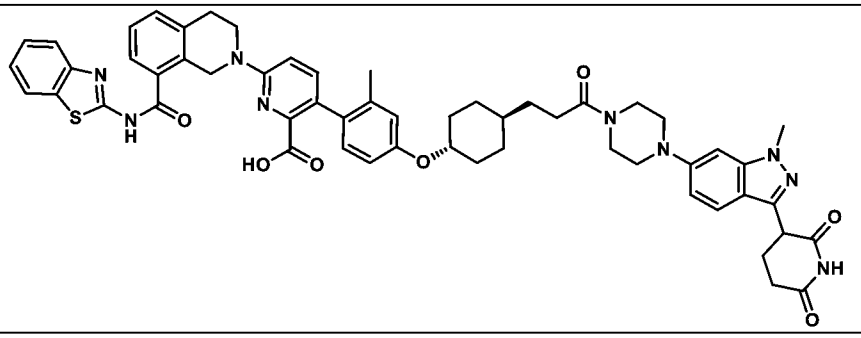
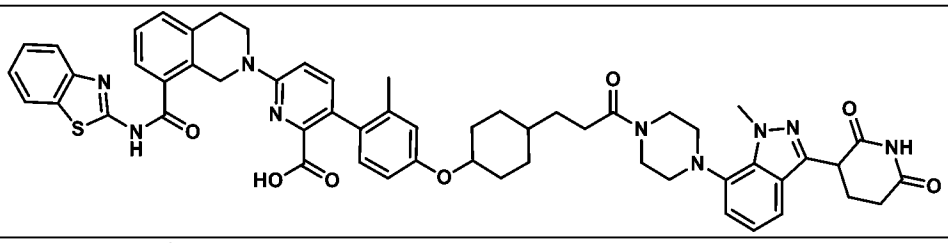
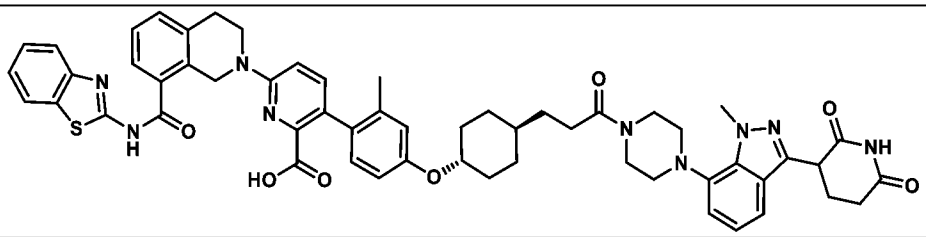
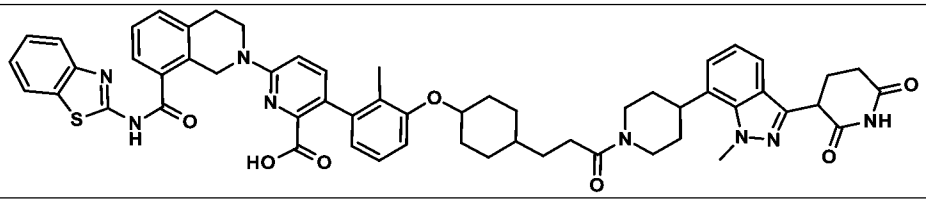
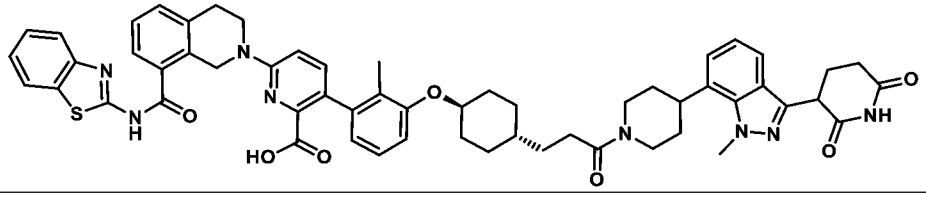
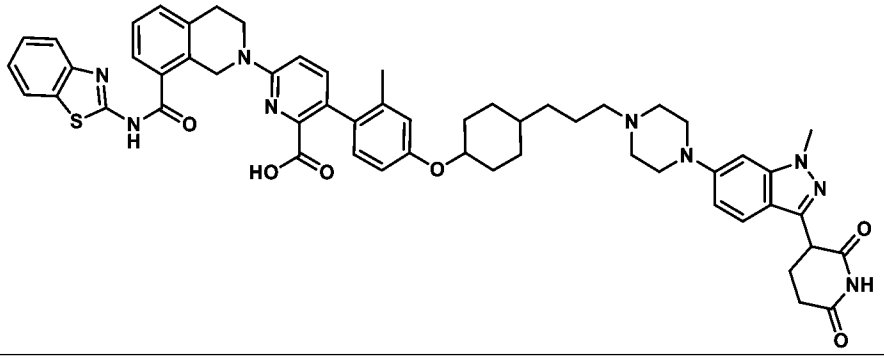
227	
227a	
228	
229	
230	
231	
231a	

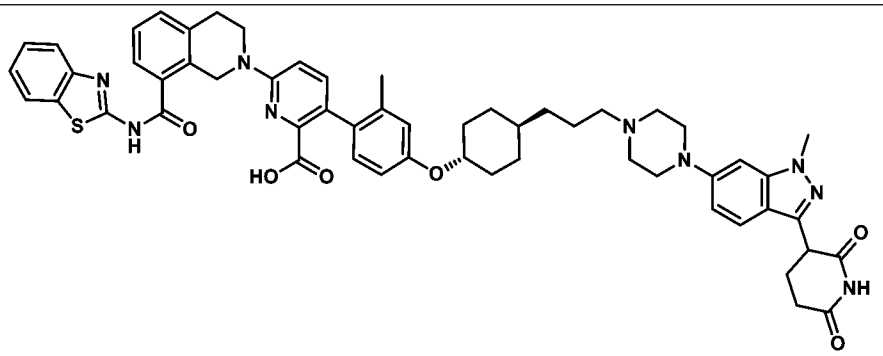
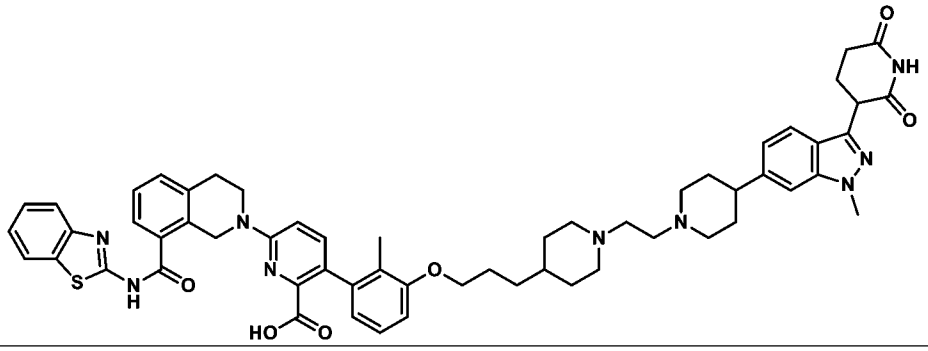
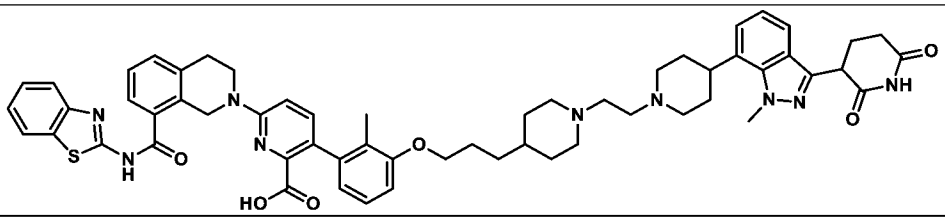
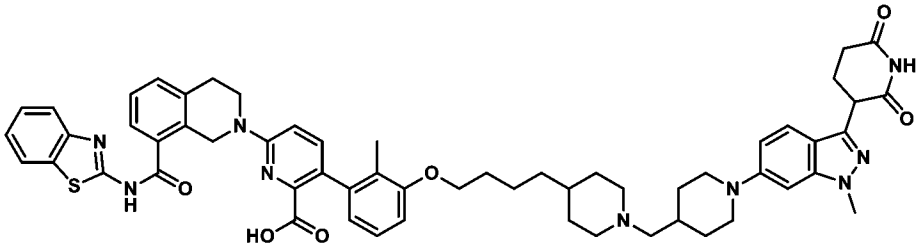
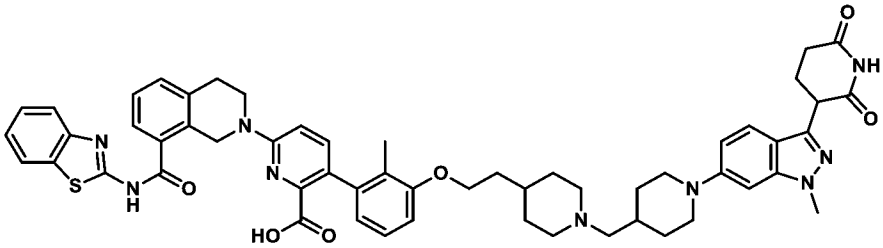
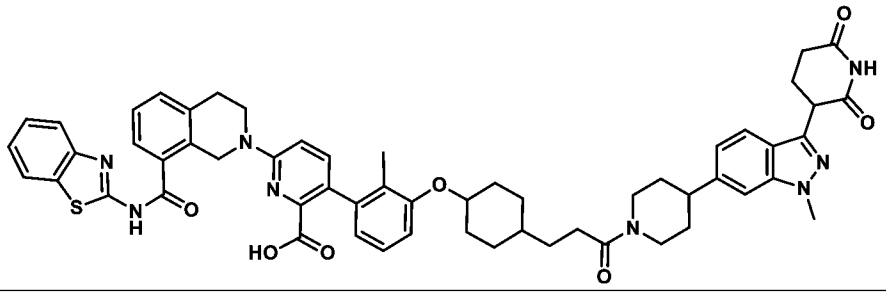
231b	
232	
233	
234	
235	
236	

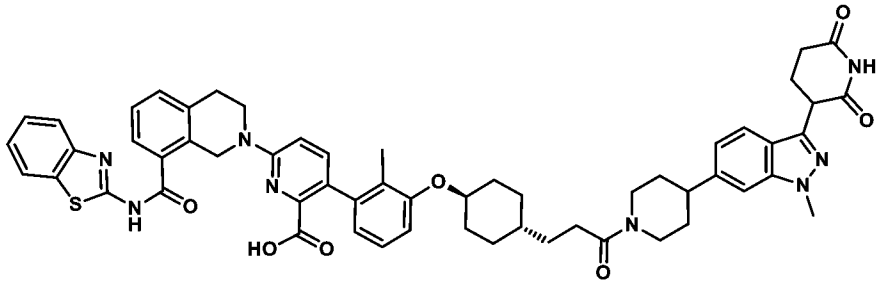
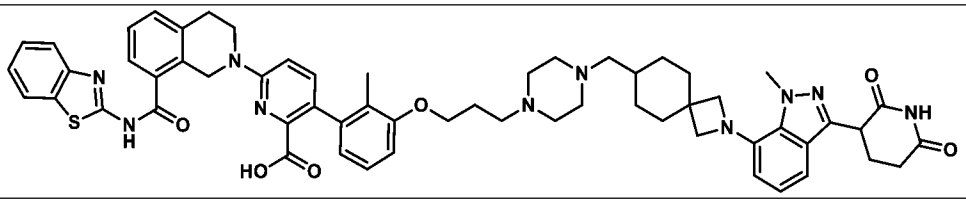
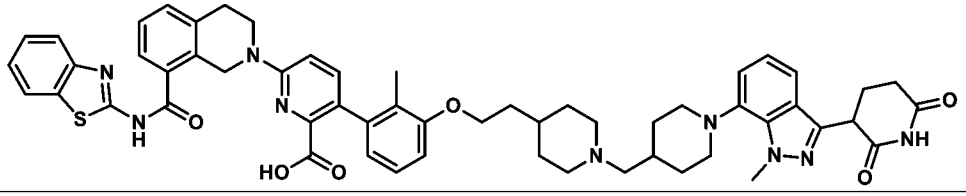
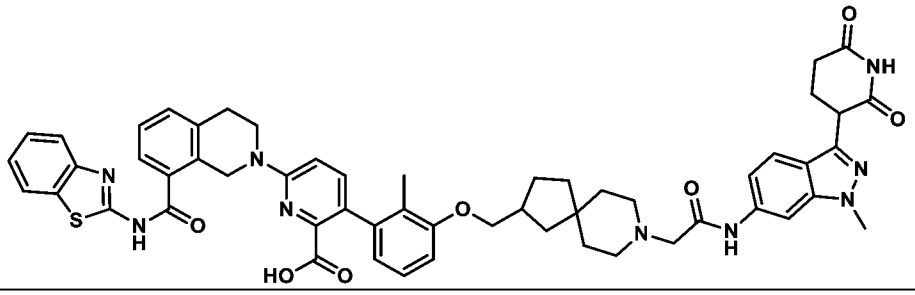
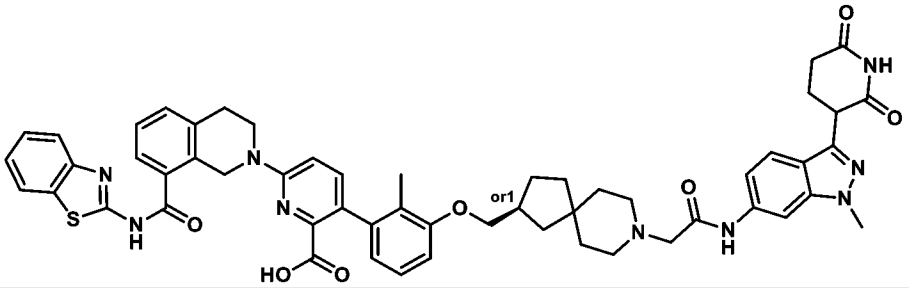
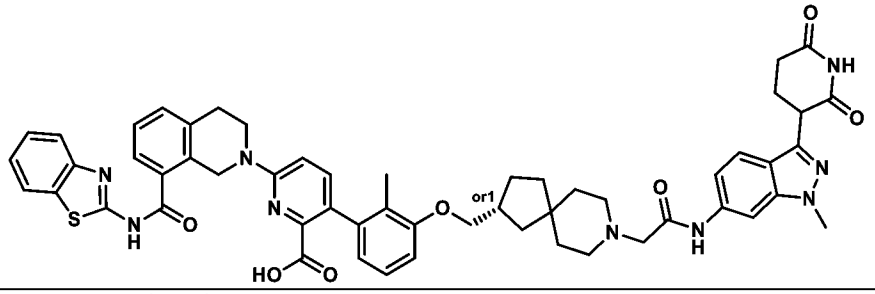
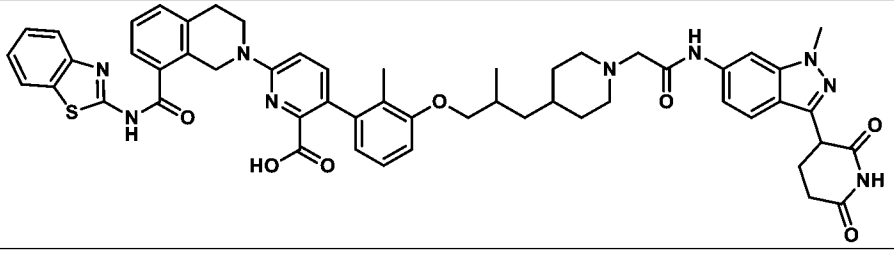
237	
238	
239	
239a	
240	
240a	
240b	

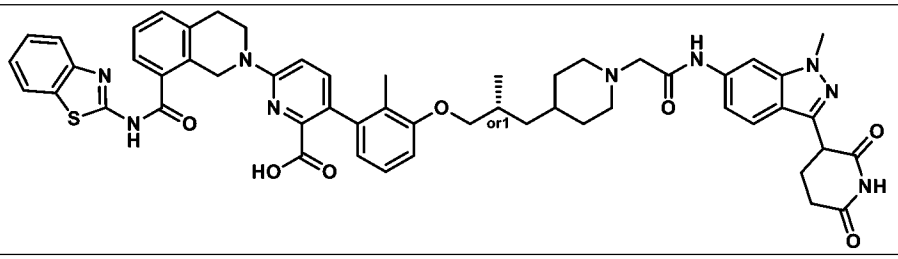
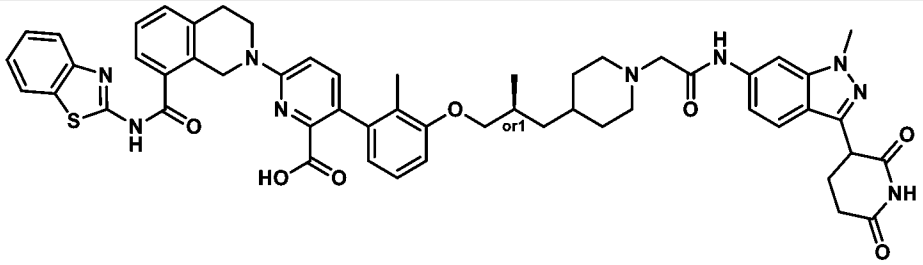
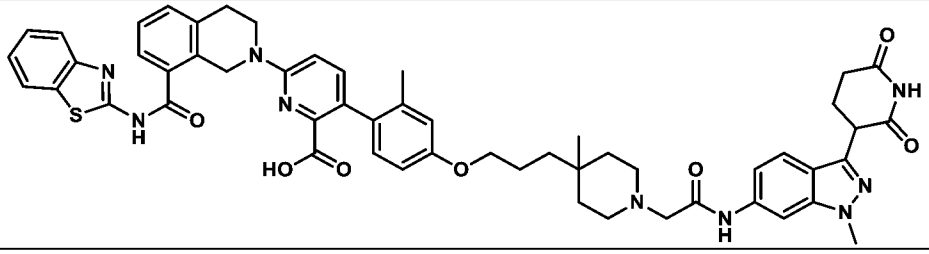
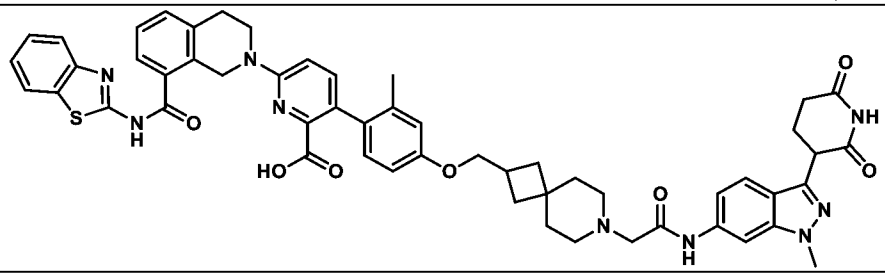
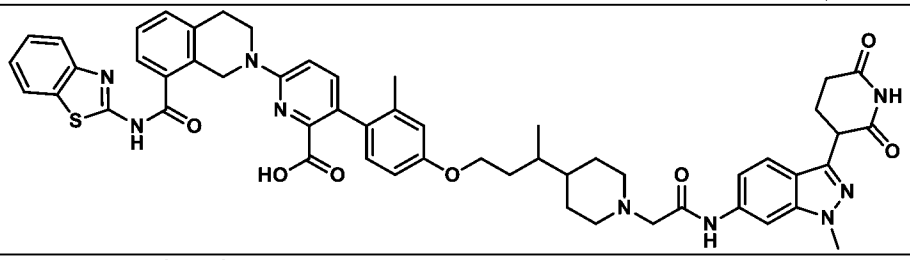
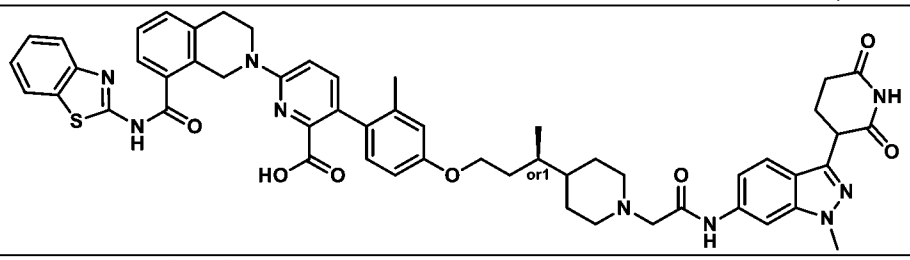
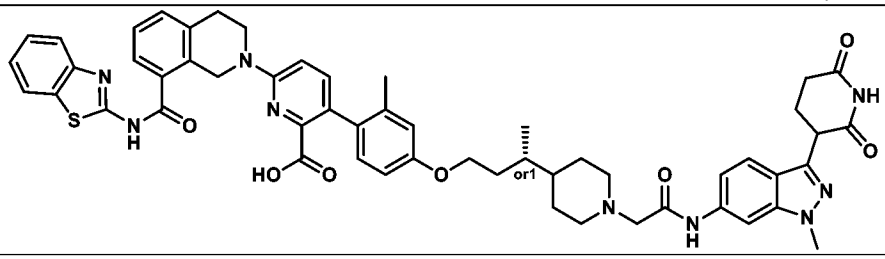
241	
242	
243	
244	
245	
245a	
245b	

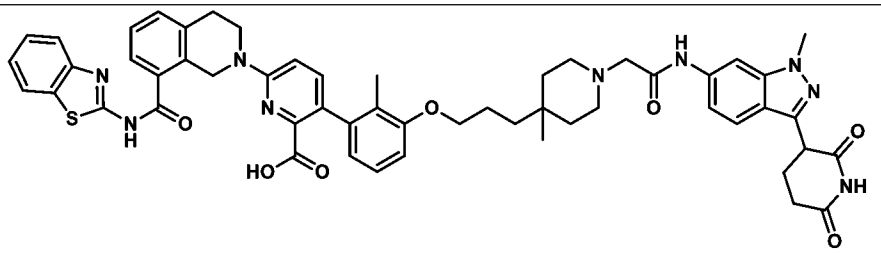
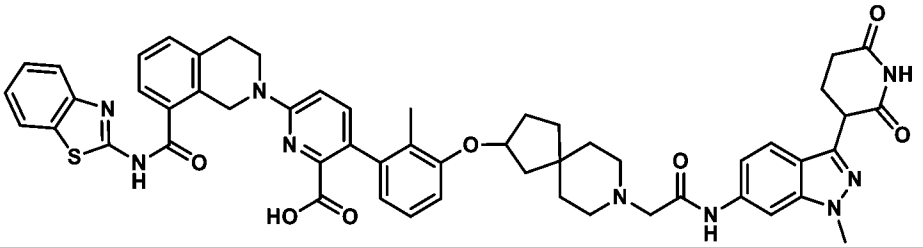
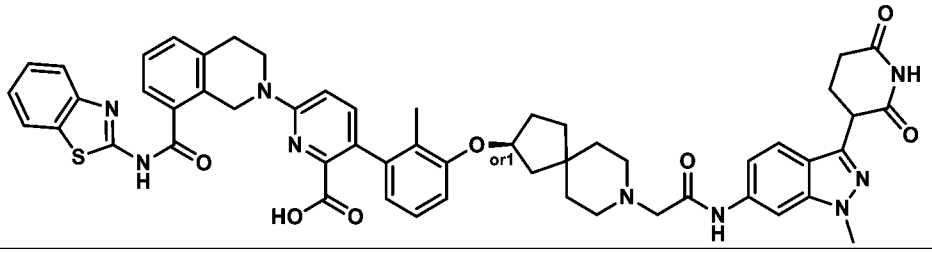
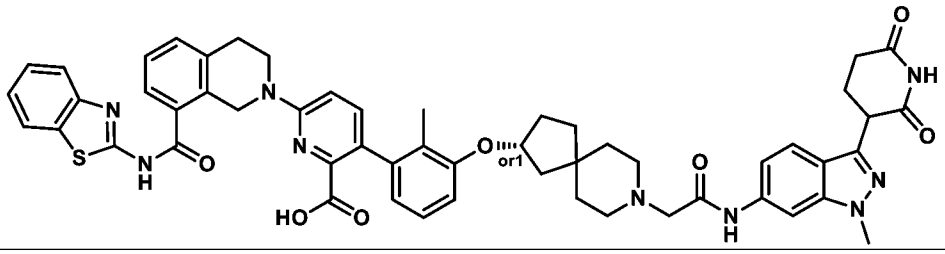
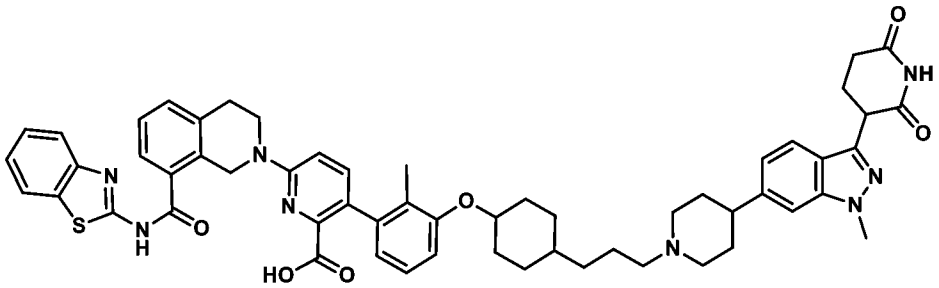
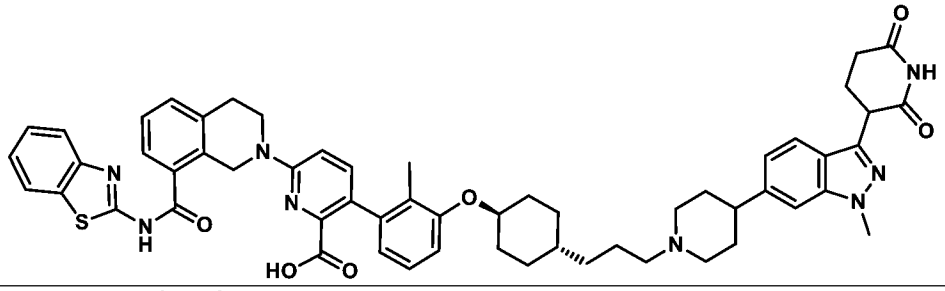
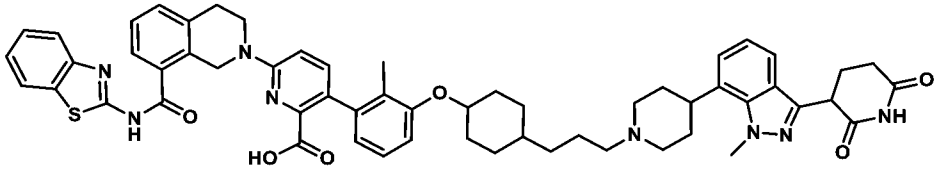
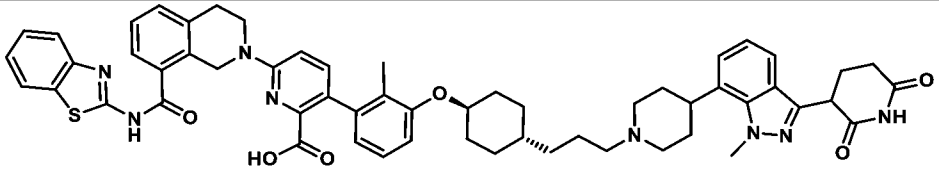
246	
246a	
246b	
247	
248	
249	
250	
250a	

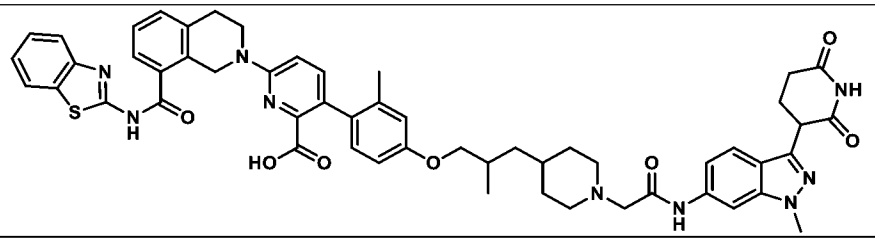
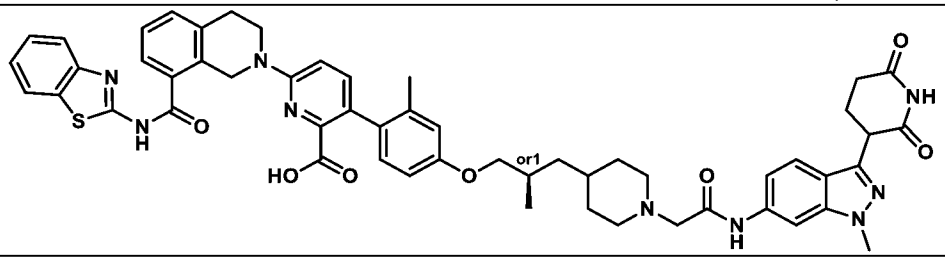
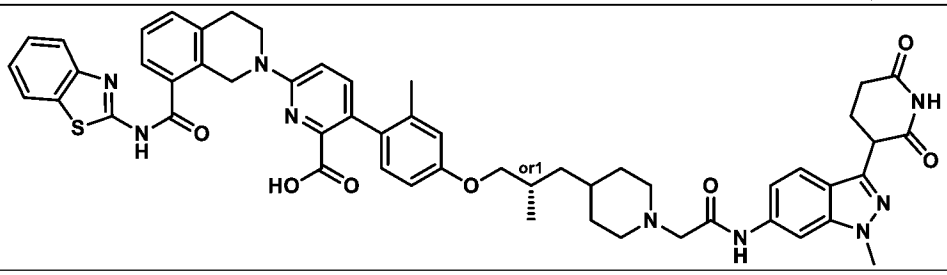
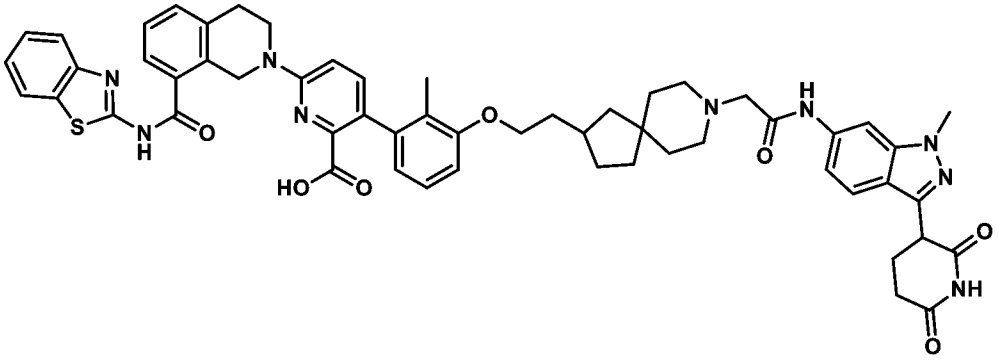
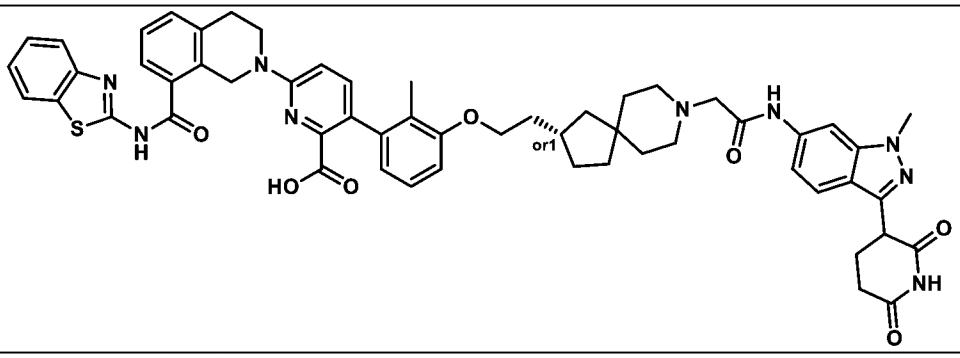
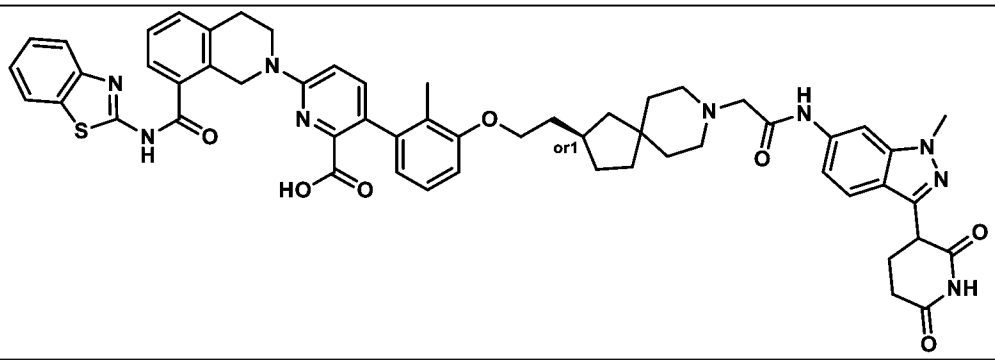
251	
251a	
252	
252a	
253	
253a	
254	

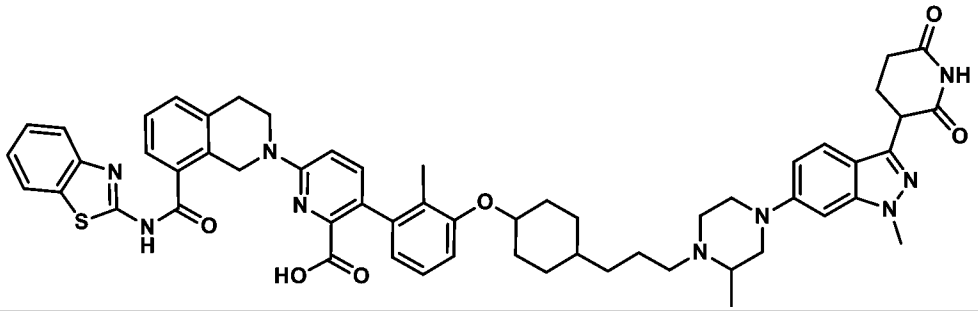
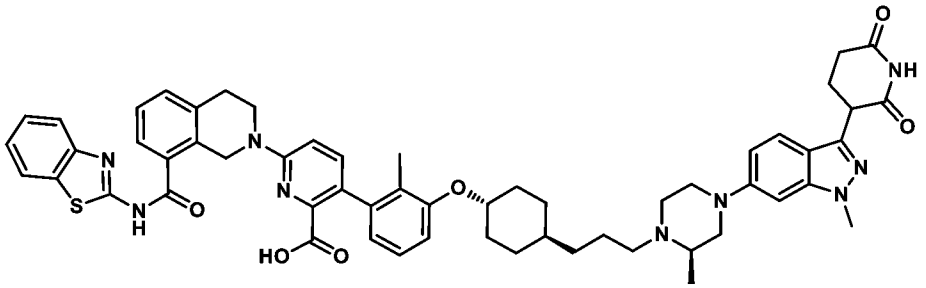
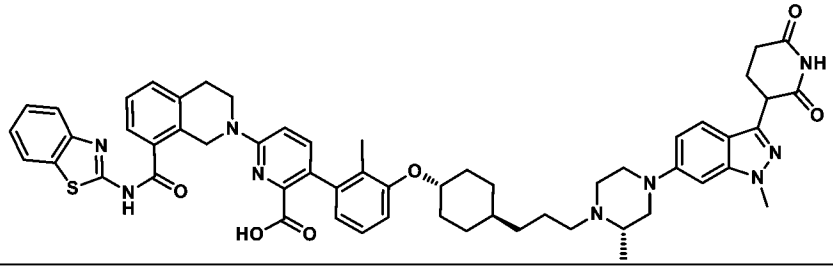
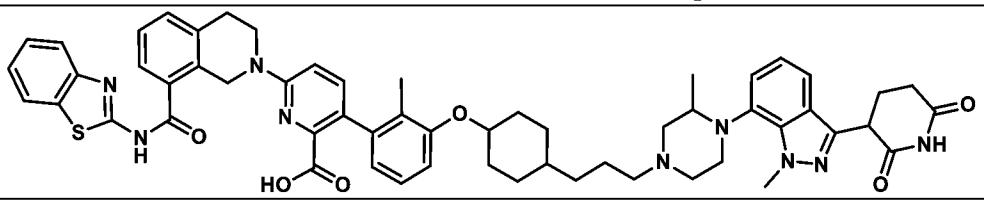
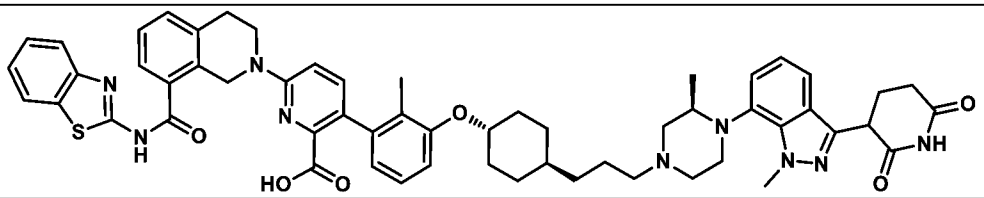
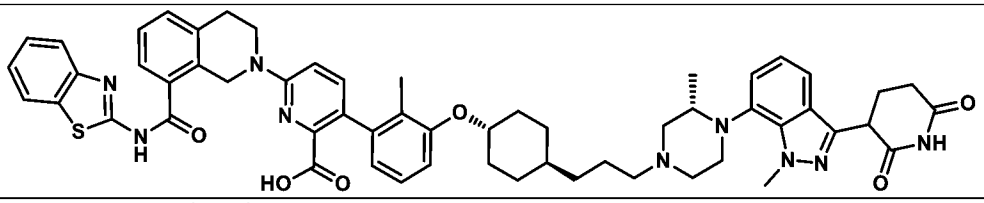
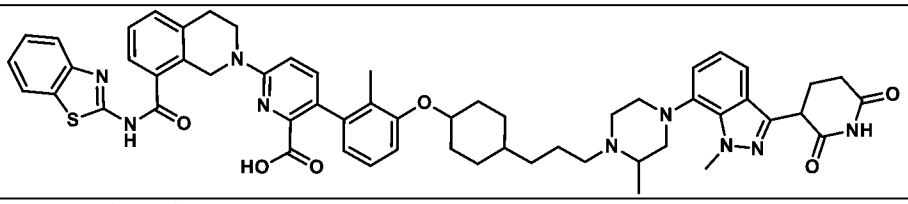
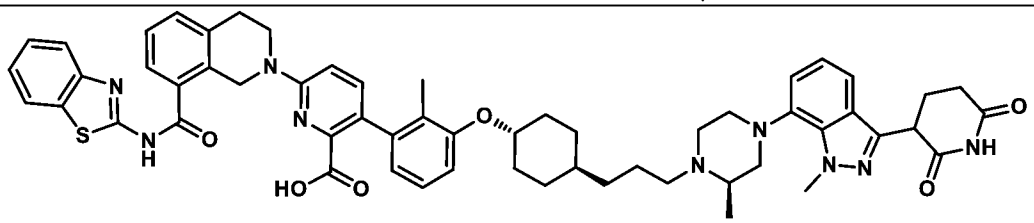
254a	
255	
256	
257	
258	
259	

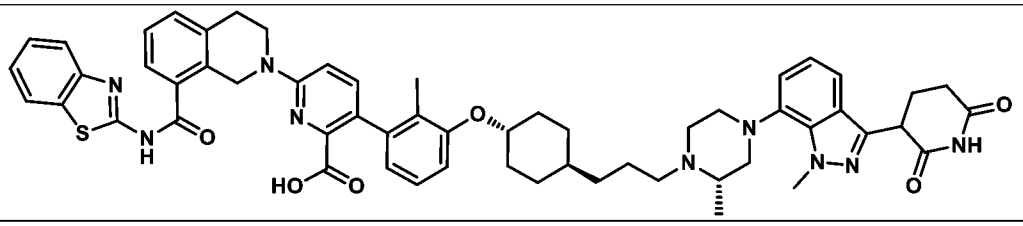
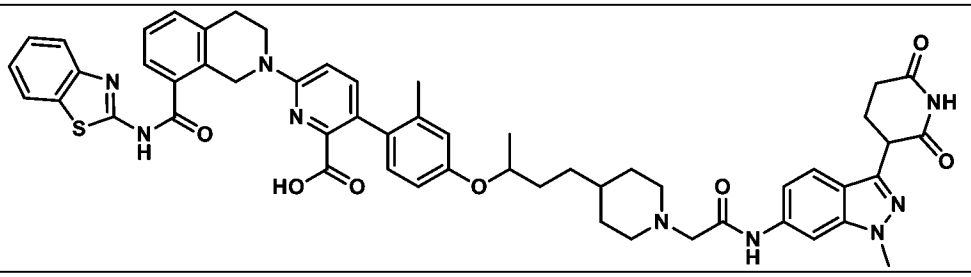
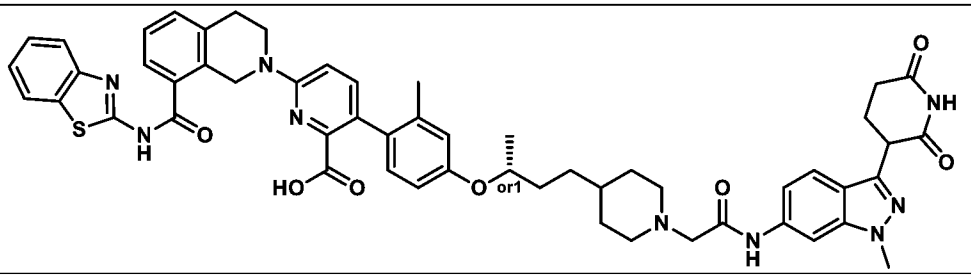
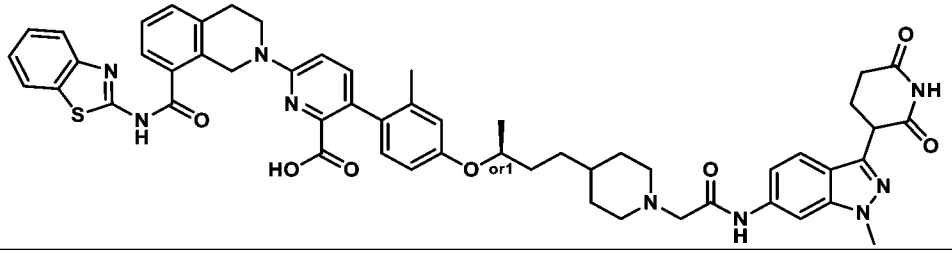
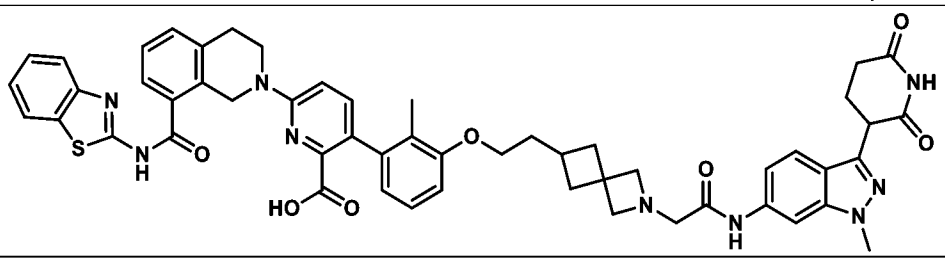
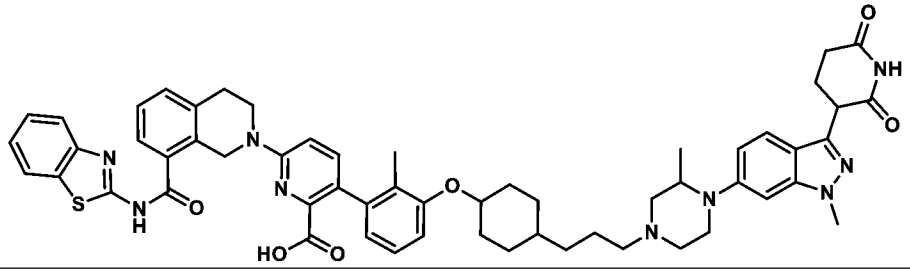
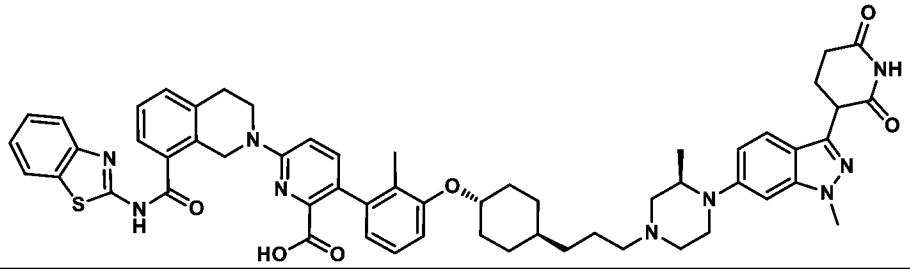
259a	
260	
261	
262	
262a	
262b	
263	

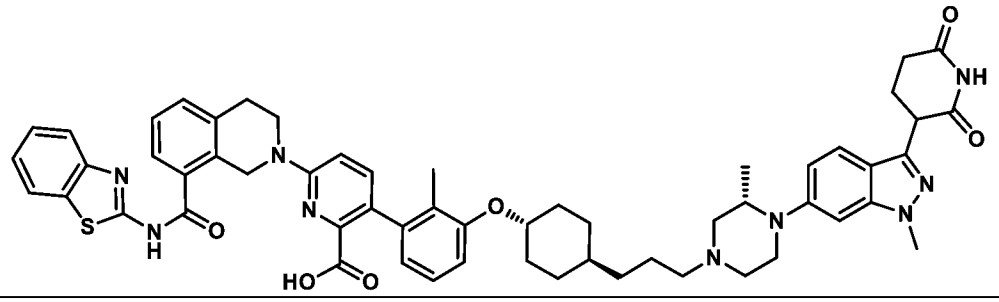
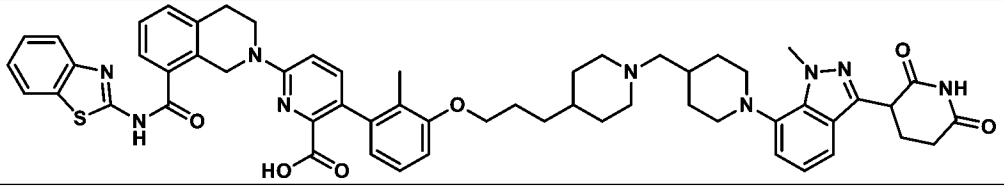
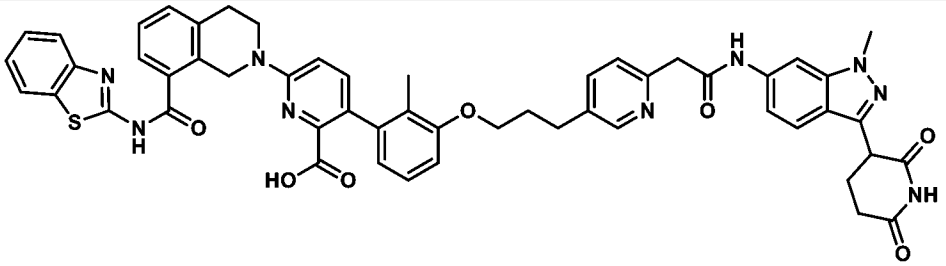
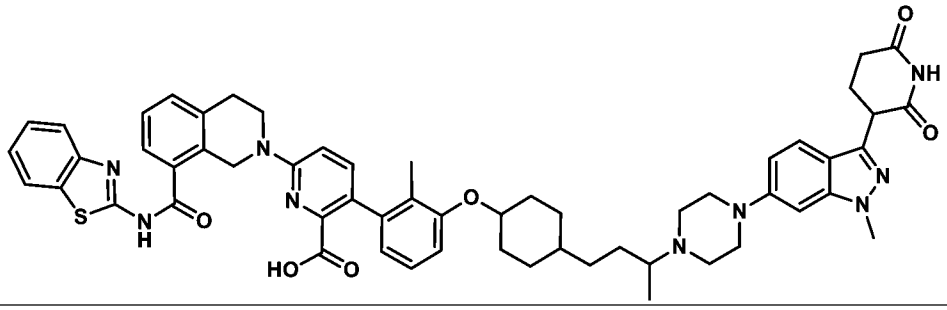
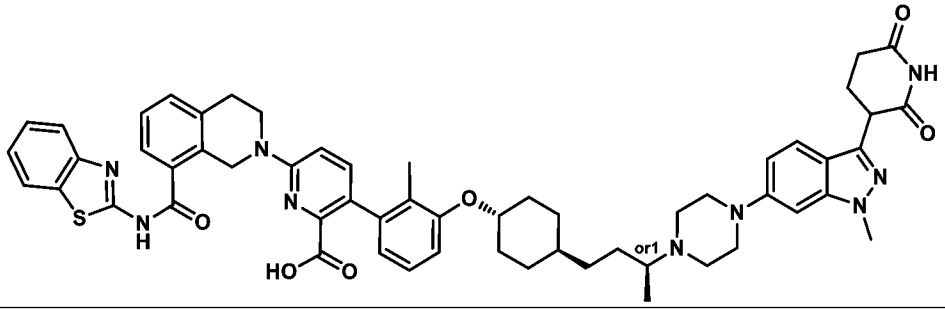
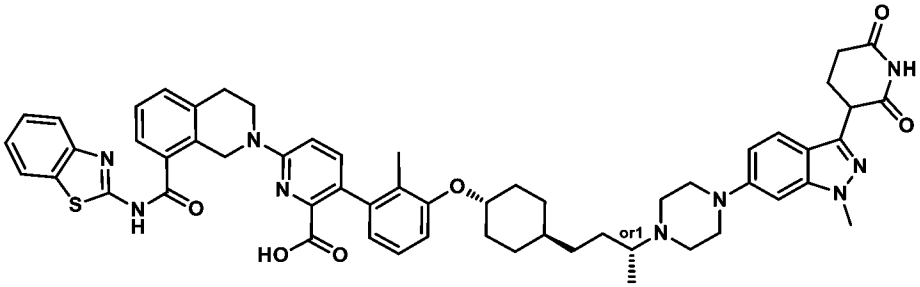
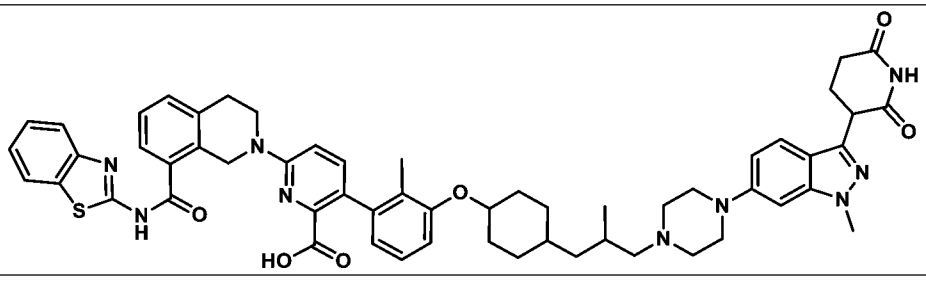
263a	
263b	
264	
265	
266	
266a	
266b	

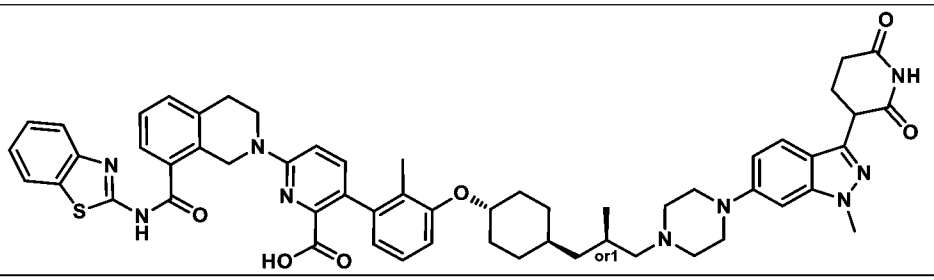
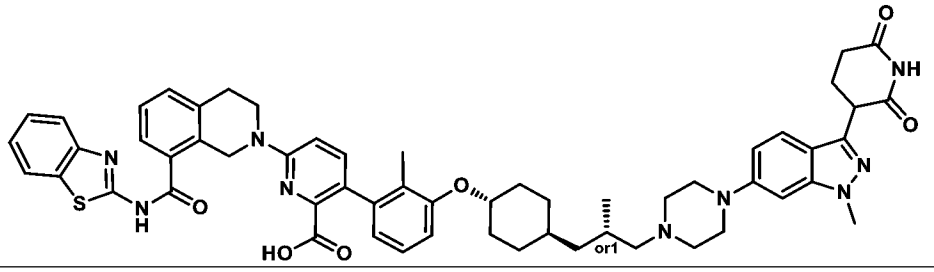
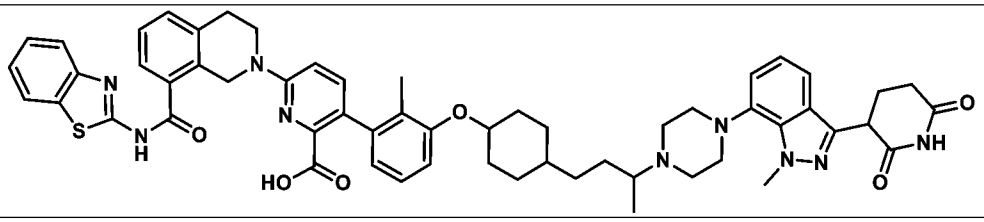
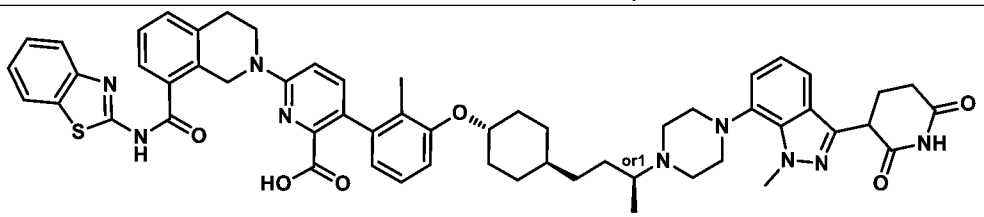
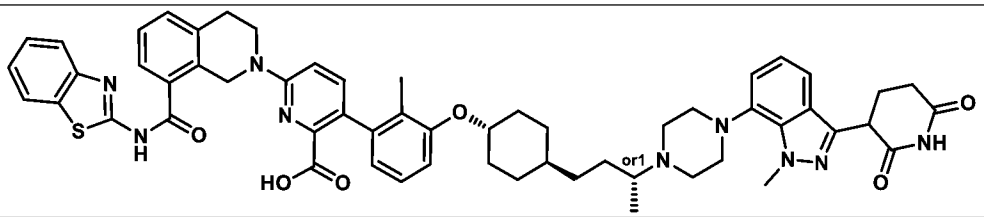
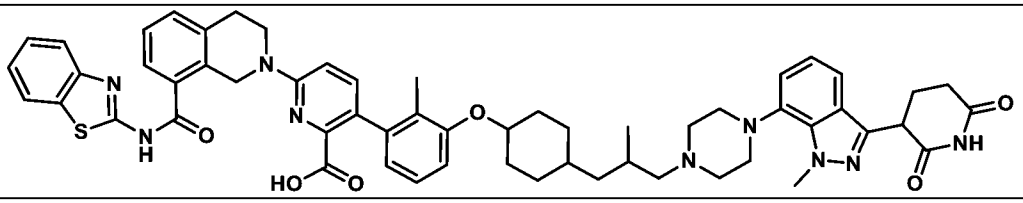
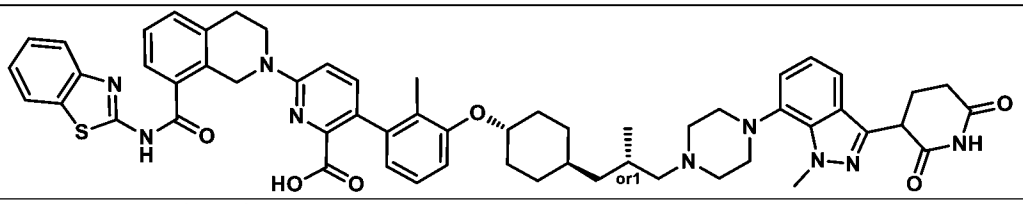
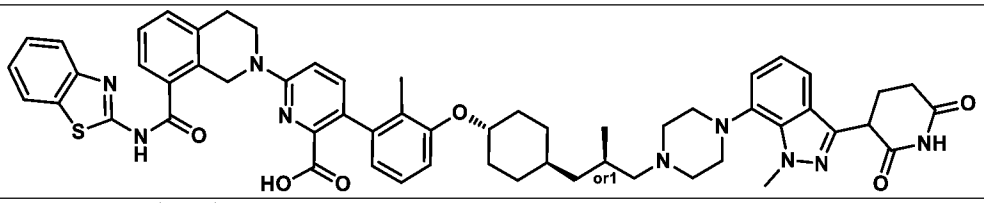
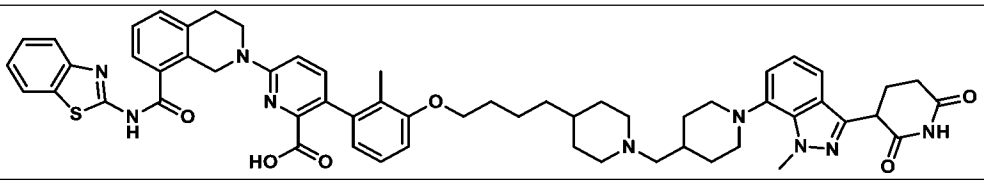
267	
268	
268a	
268b	
269	
269a	
270	
270a	

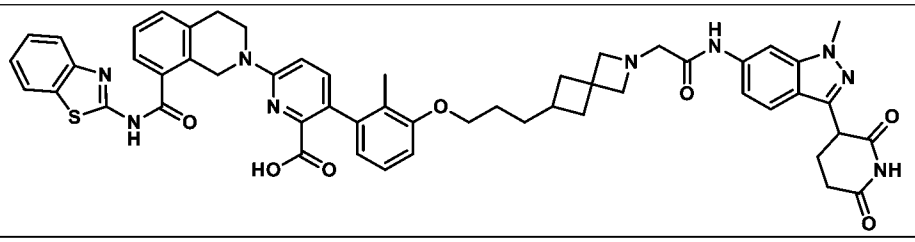
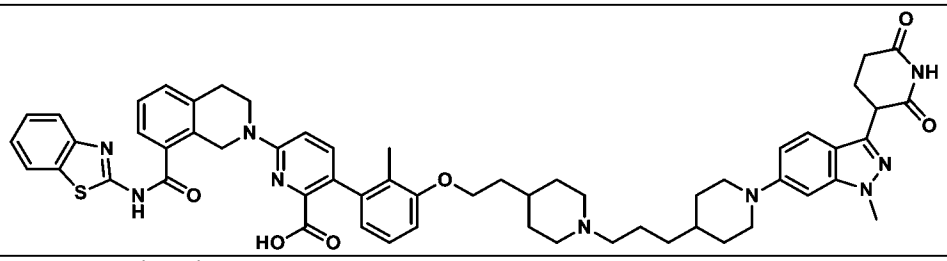
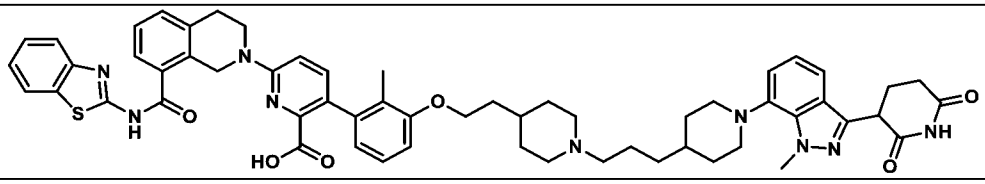
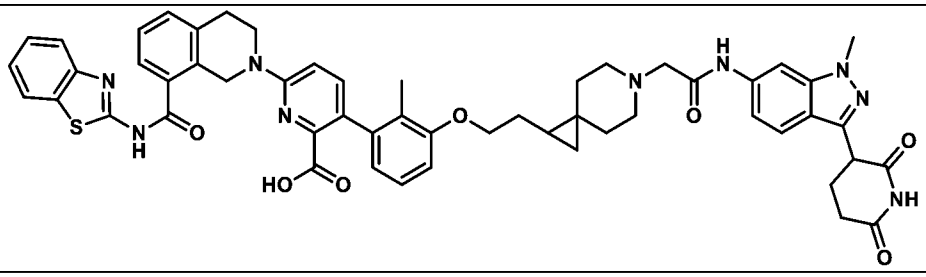
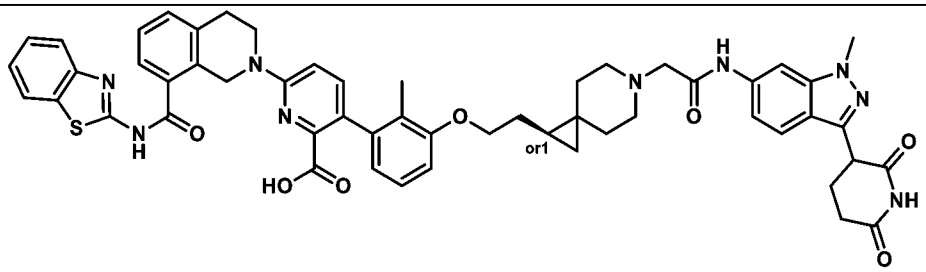
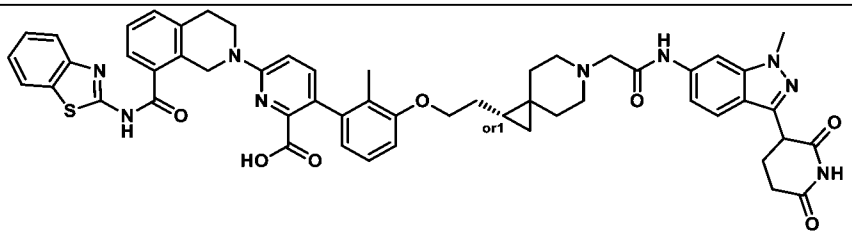
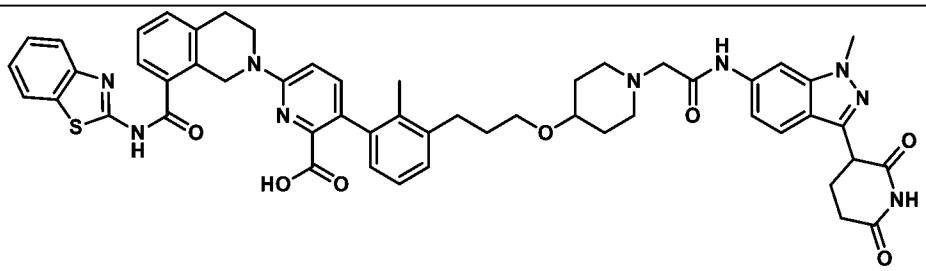
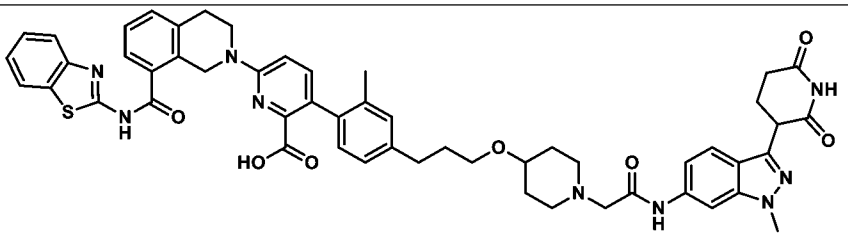
271	
271a	
271b	
272	
272a	
272b	

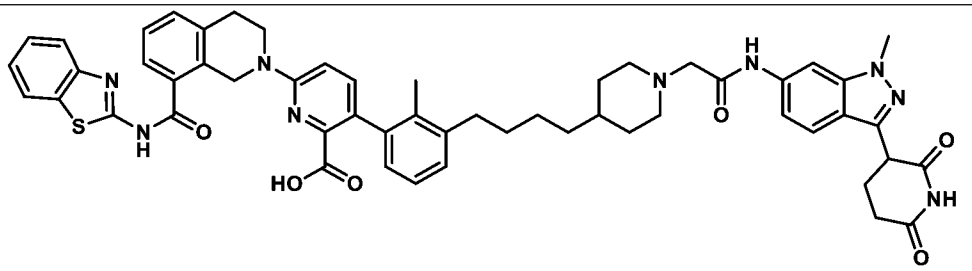
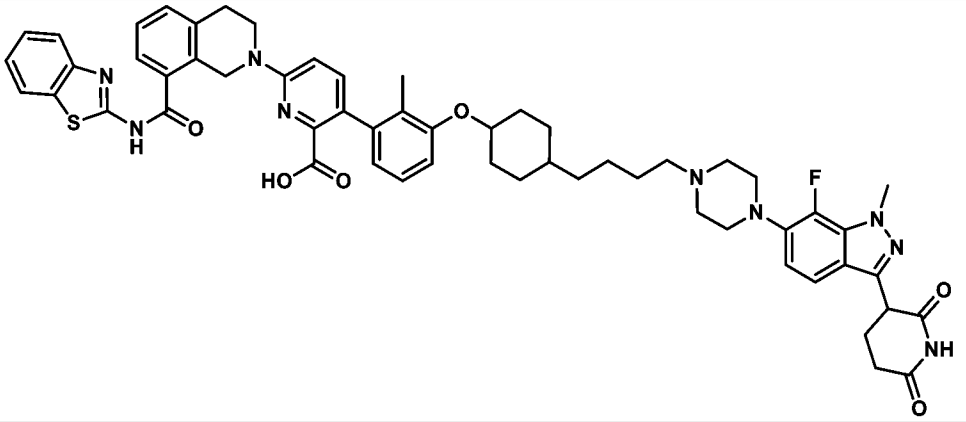
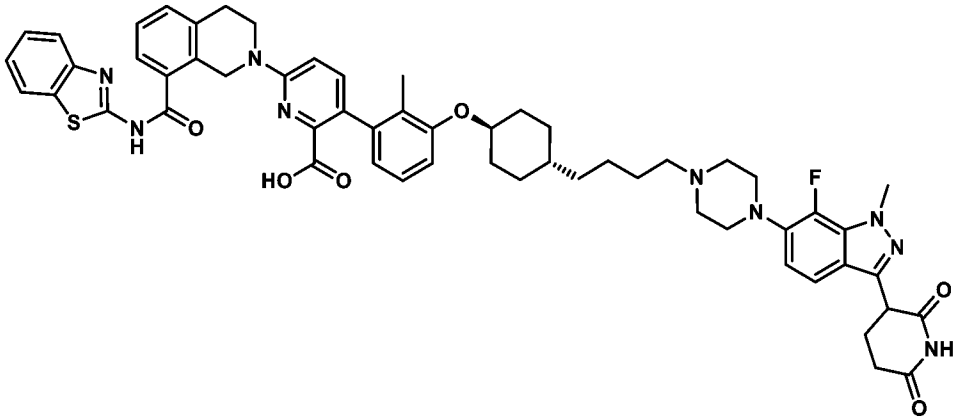
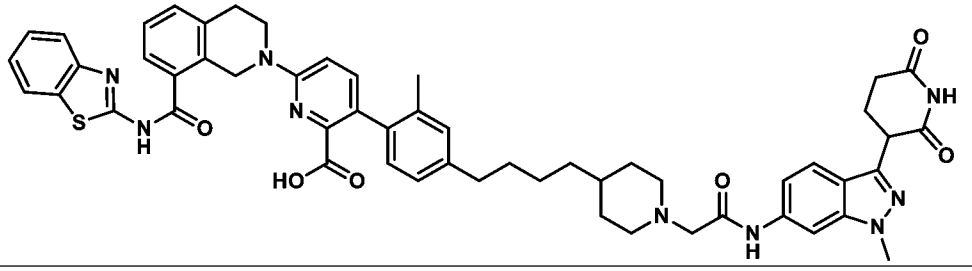
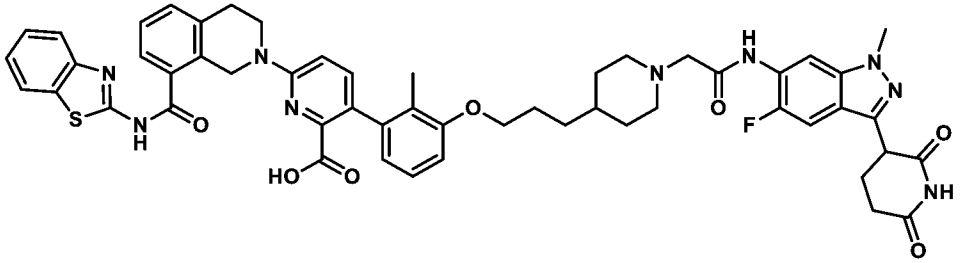
273	
273a	
273b	
274	
274a	
274b	
275	
275a	

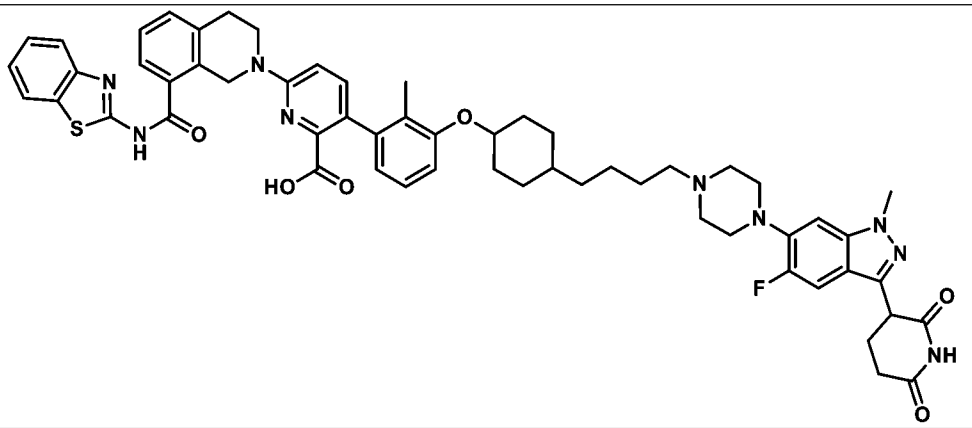
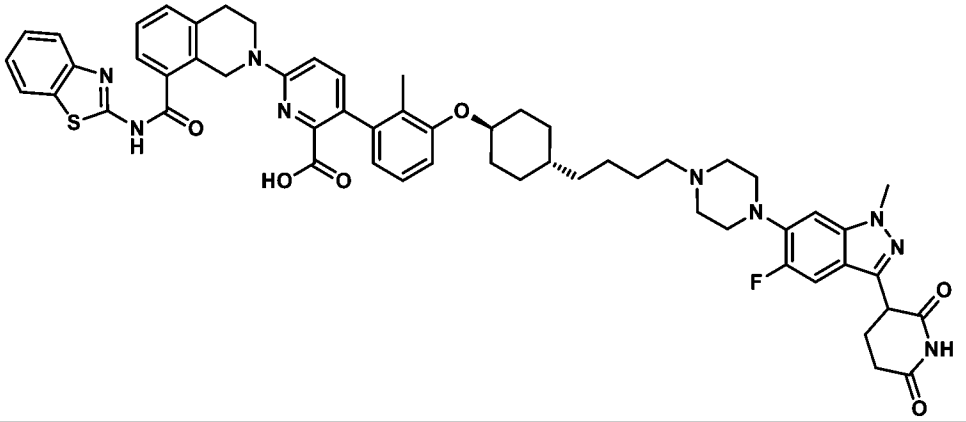
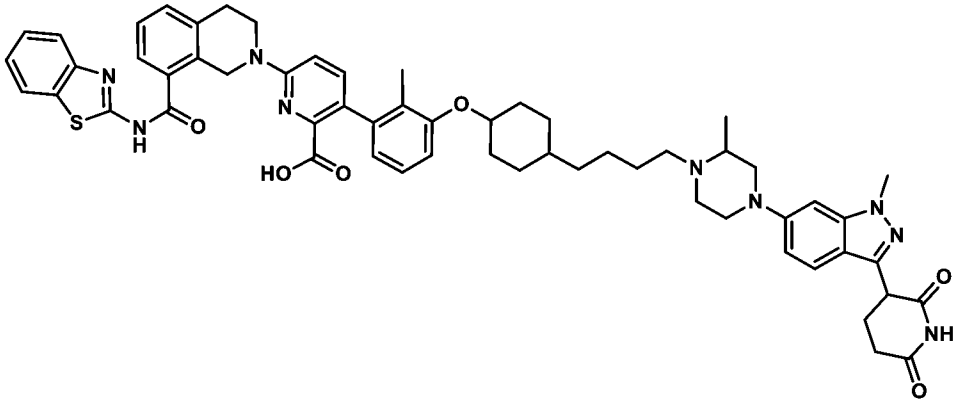
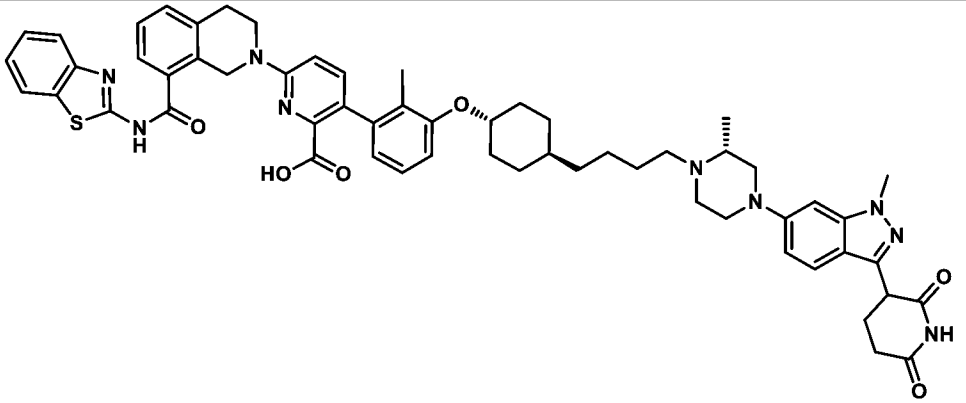
275b	
276	
276a	
276b	
277	
278	
278a	

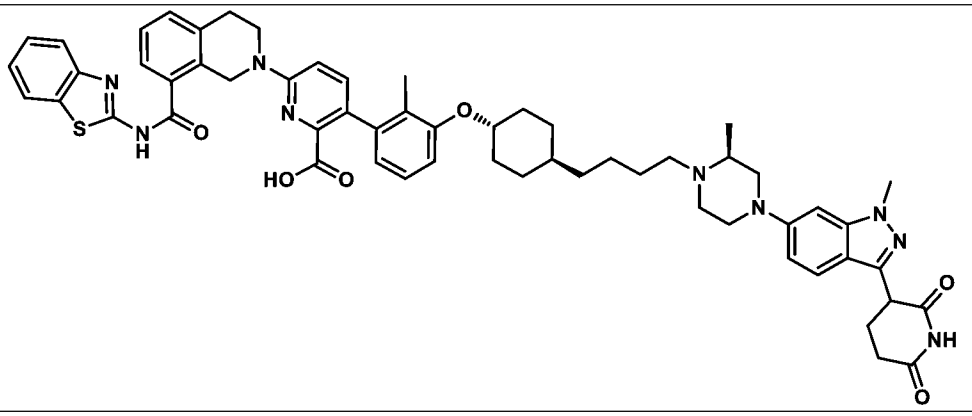
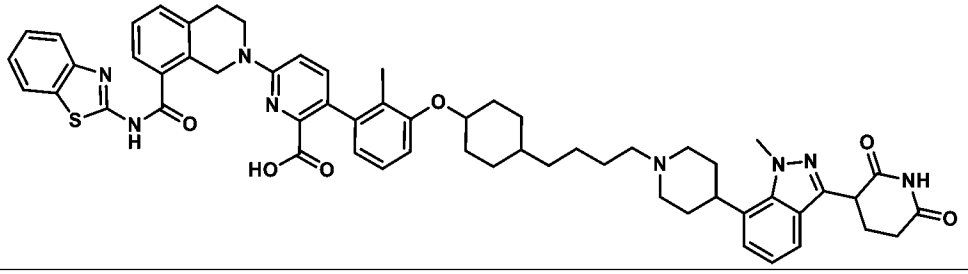
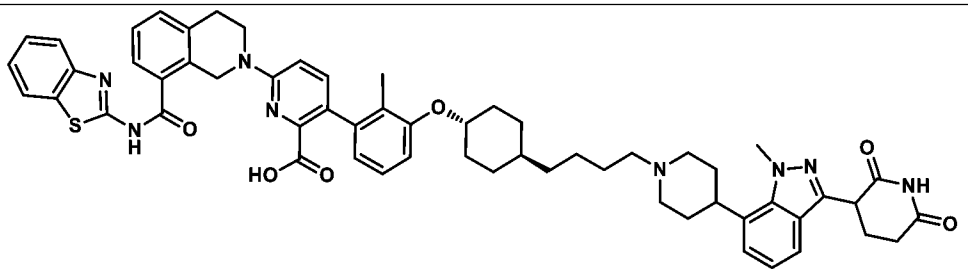
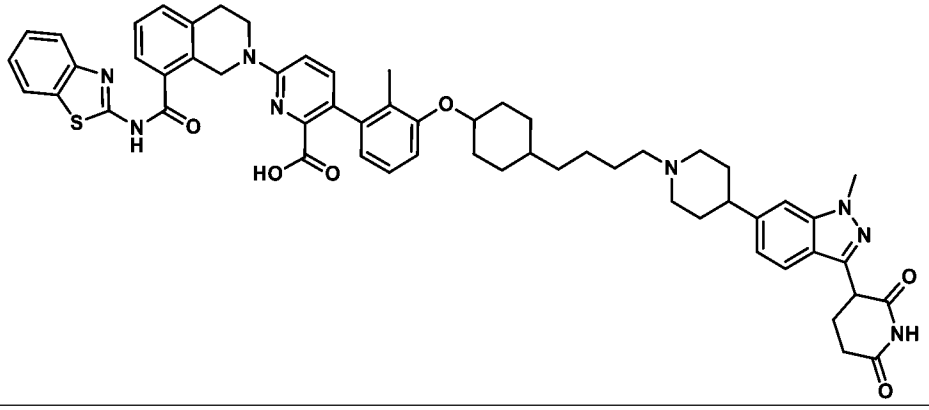
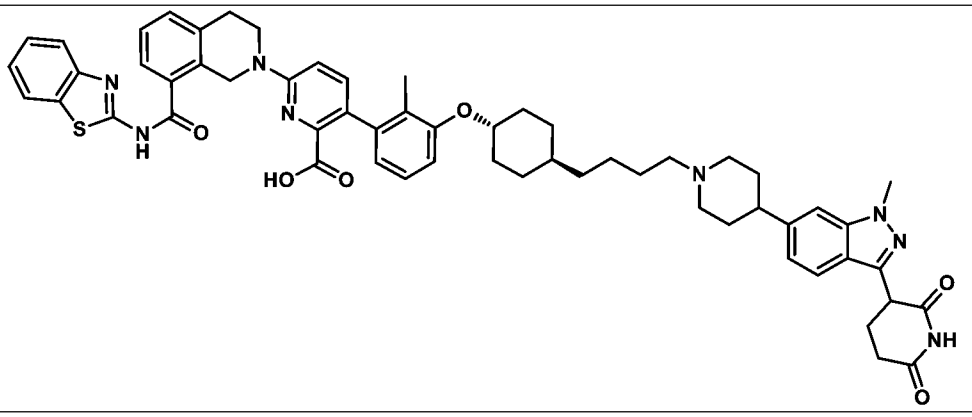
278b	
279	
280	
281	
281a	
281b	
282	

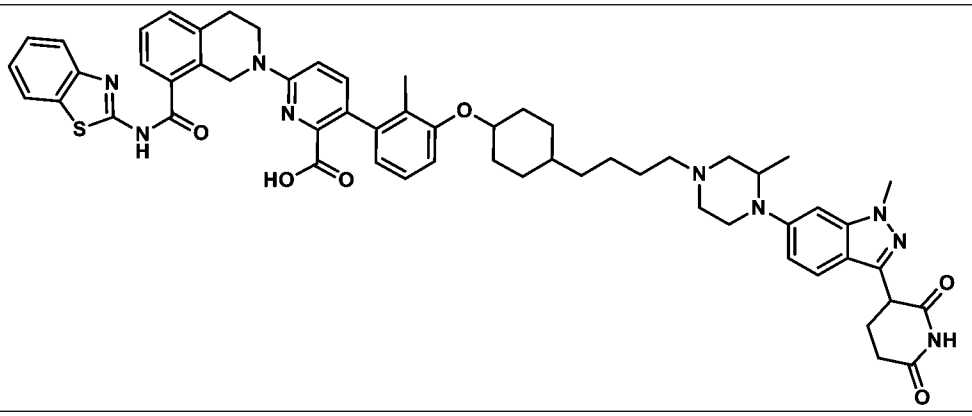
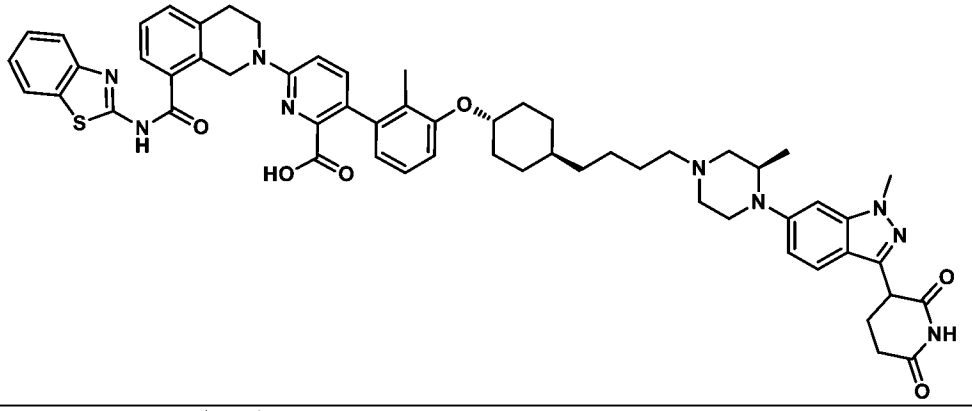
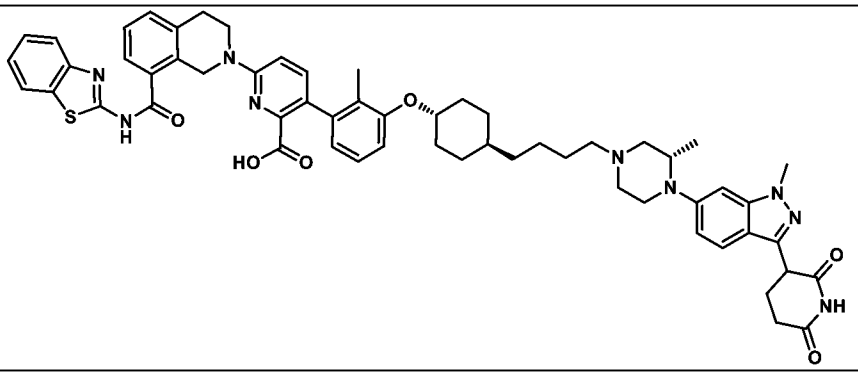
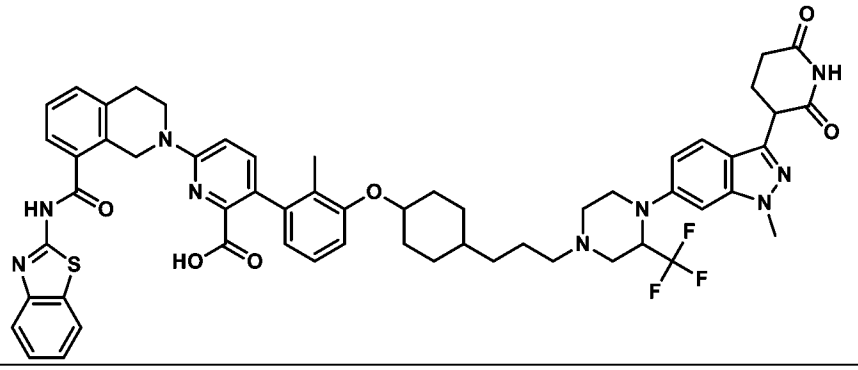
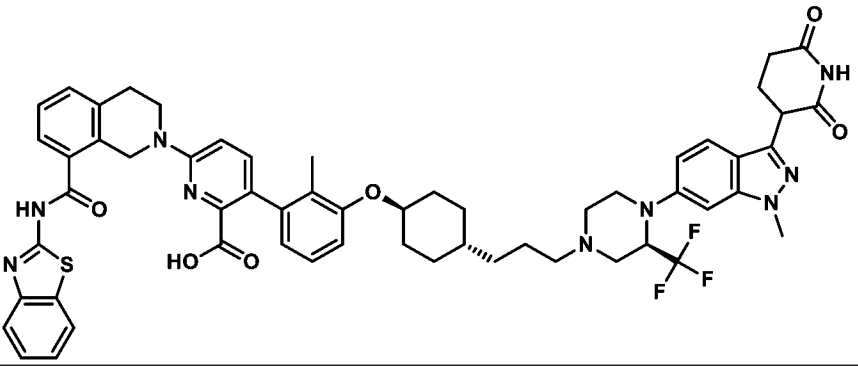
282a	
282b	
283	
283a	
283b	
284	
284a	
284b	
285	

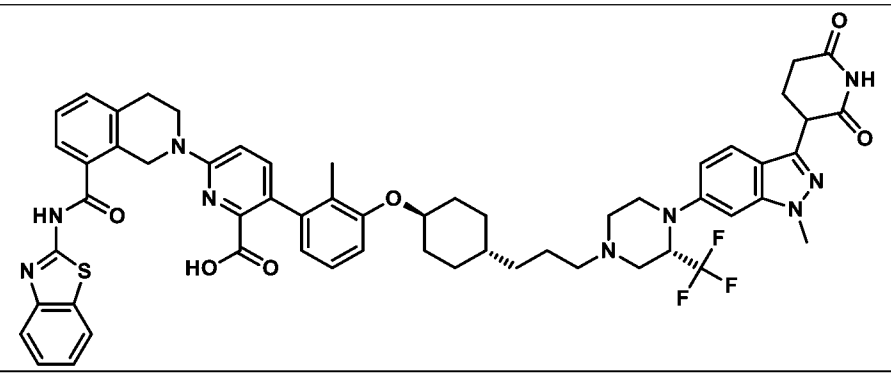
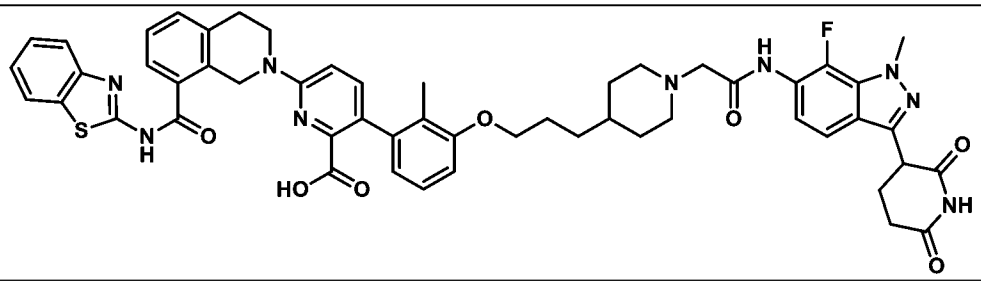
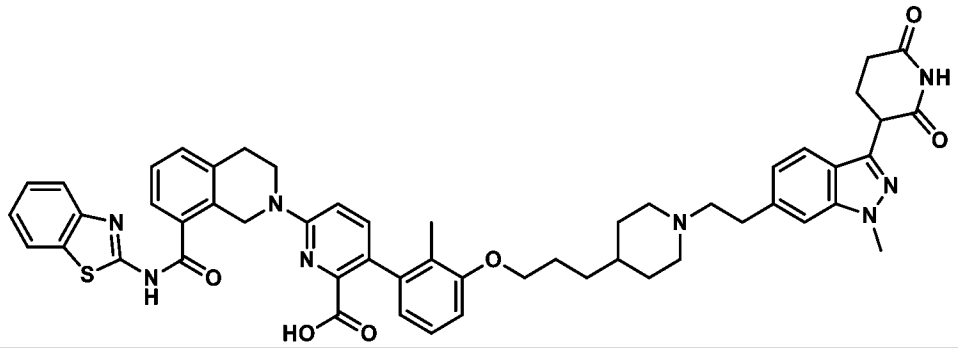
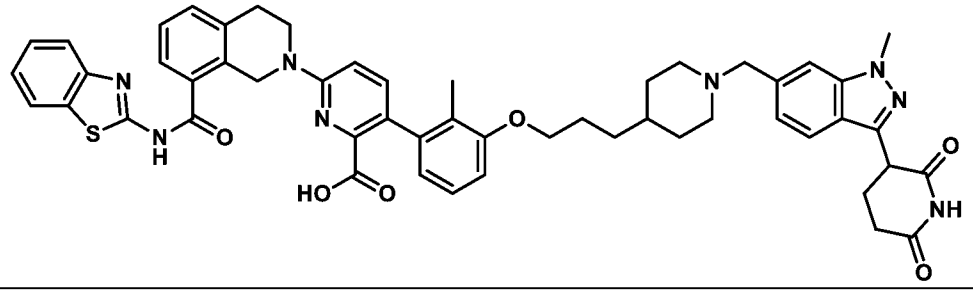
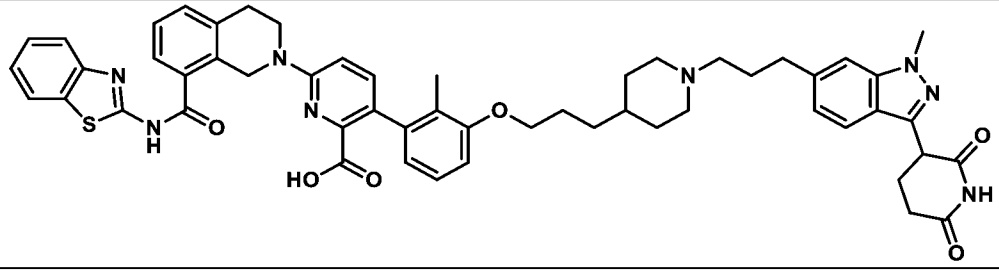
286	
287	
288	
289	
289a	
289b	
290	
291	

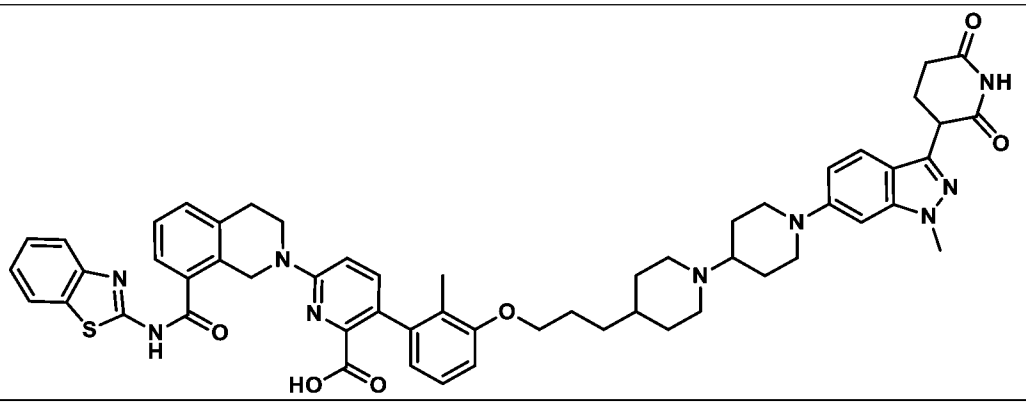
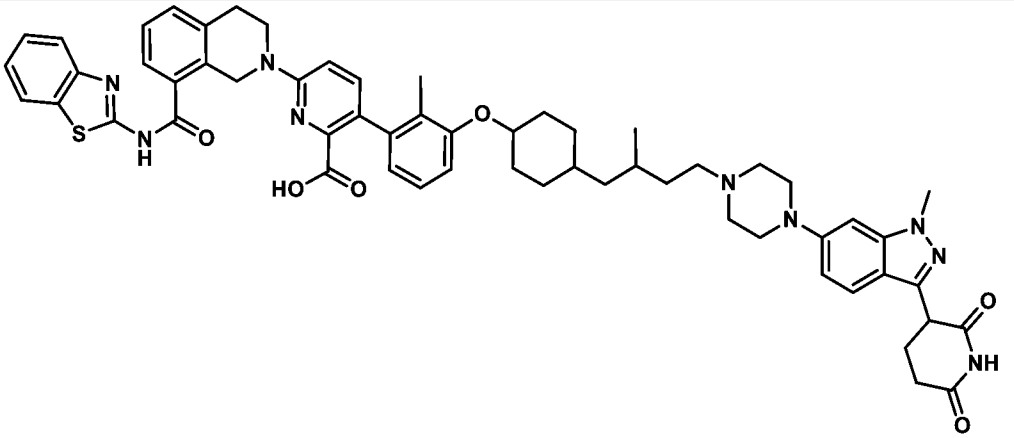
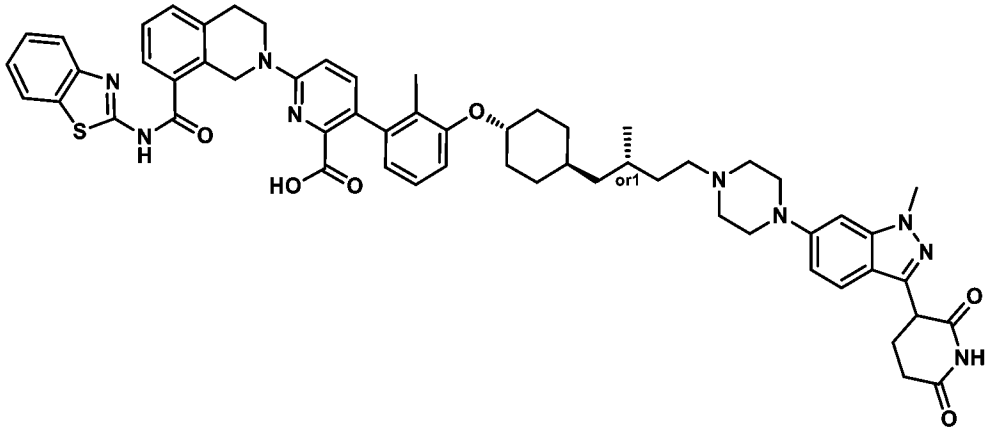
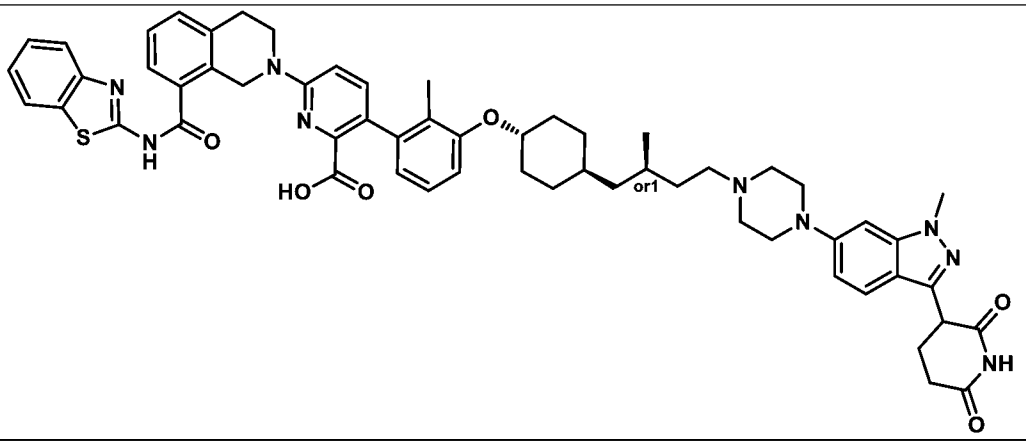
292	
293	
293a	
294	
295	

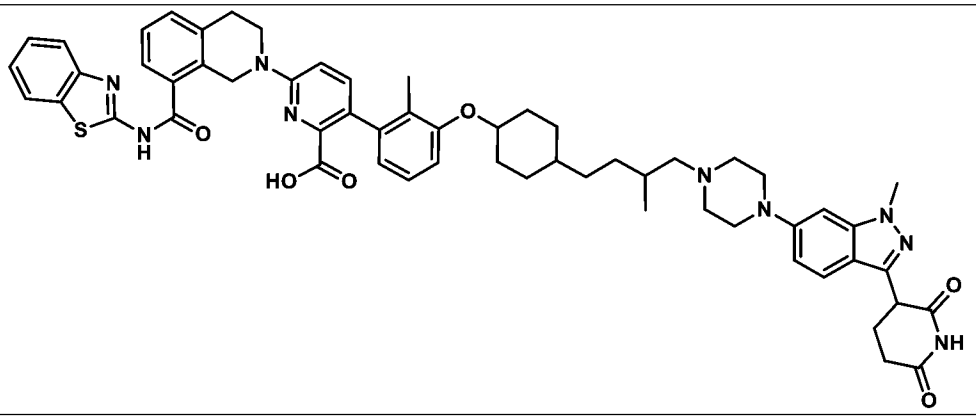
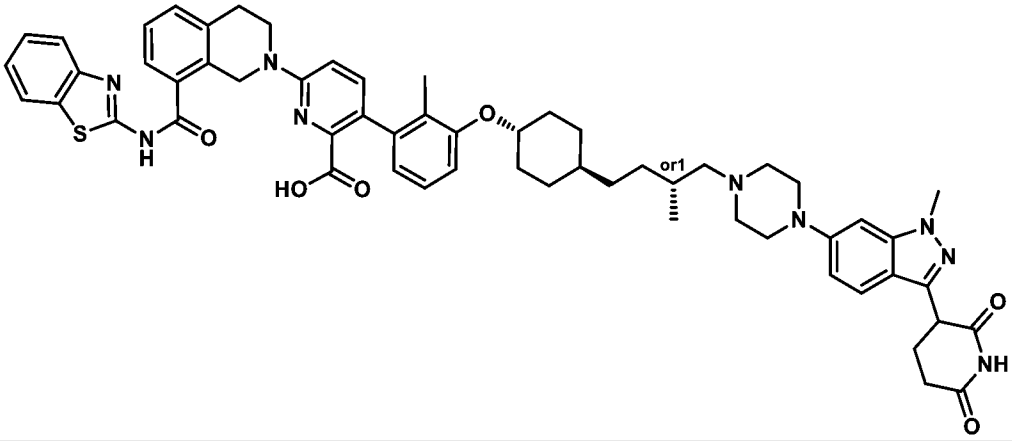
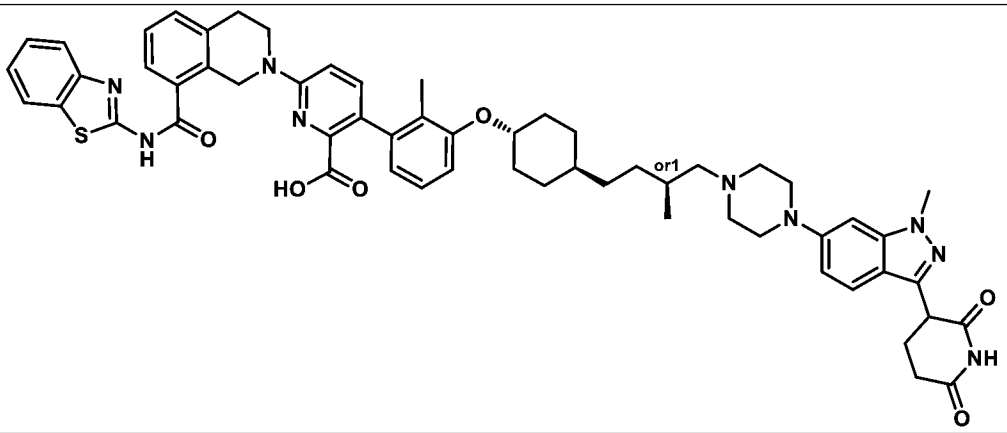
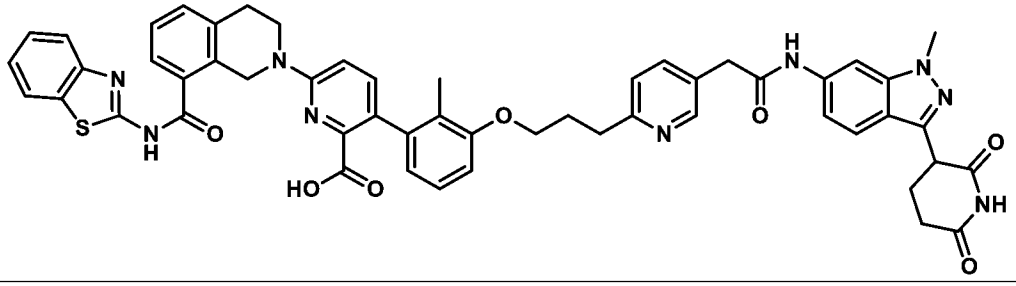
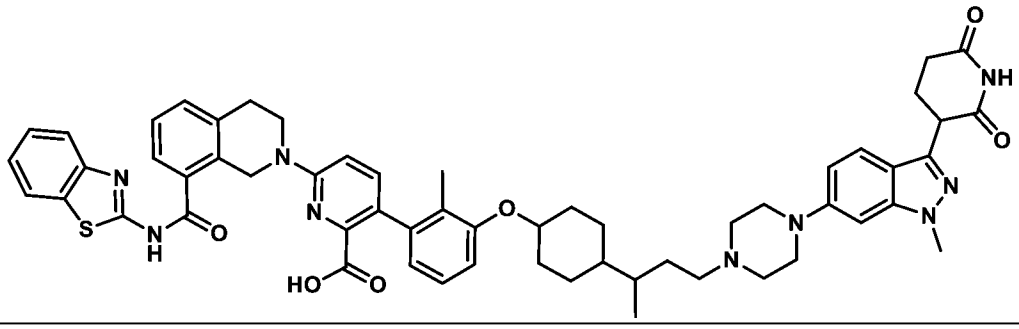
296	
296a	
297	
297a	

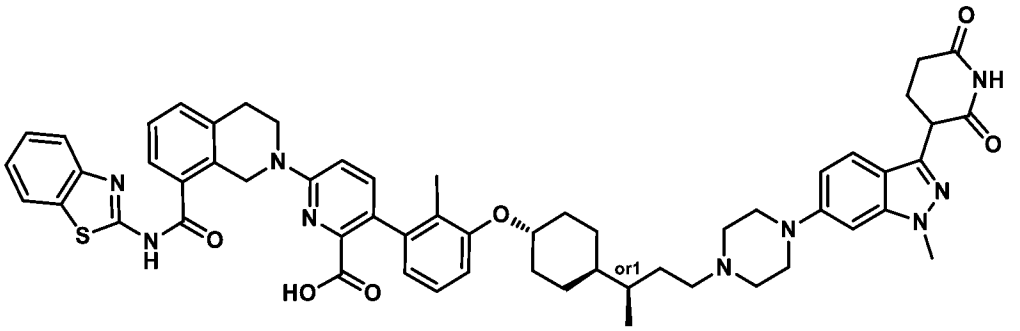
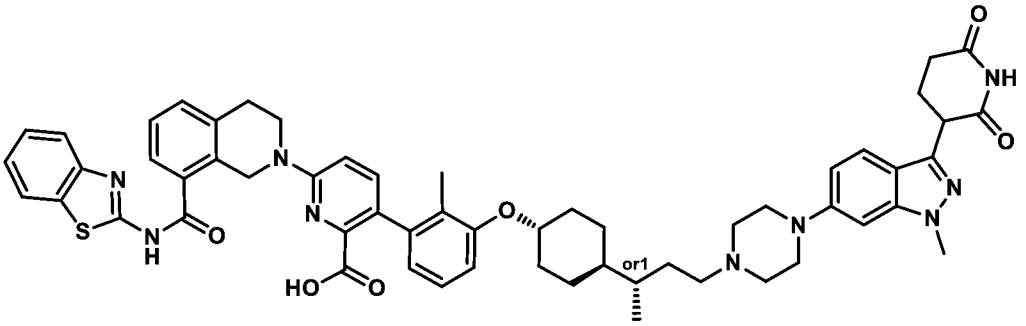
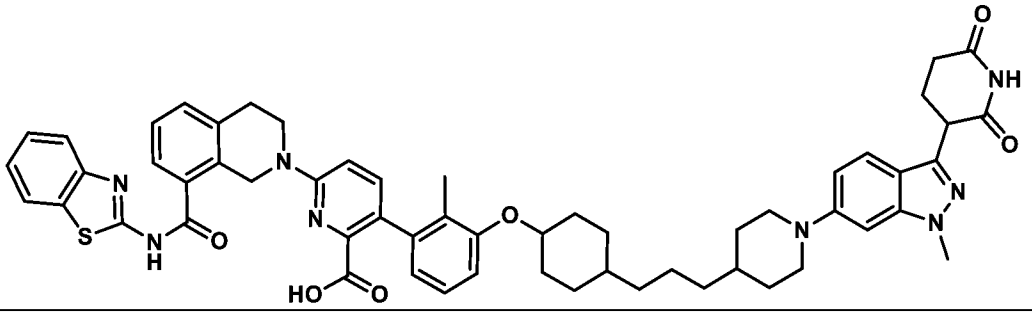
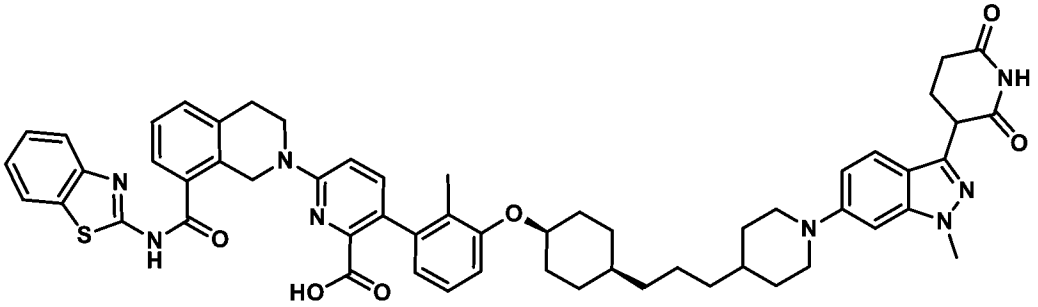
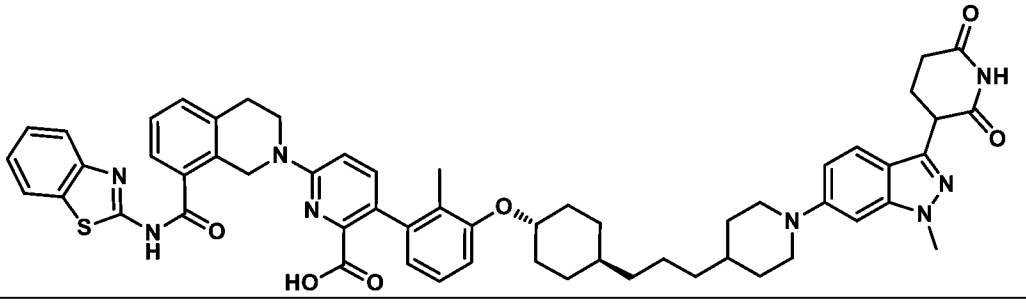
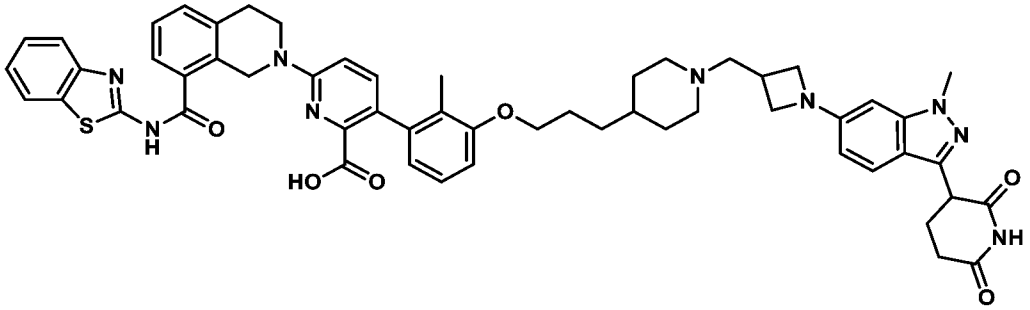
297b	
298	
298a	
299	
299a	

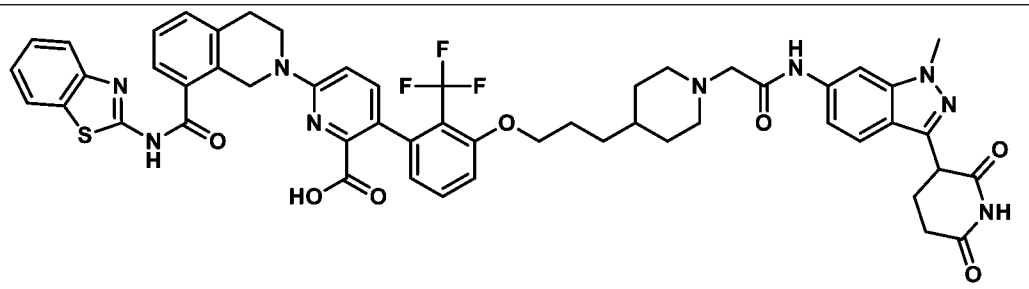
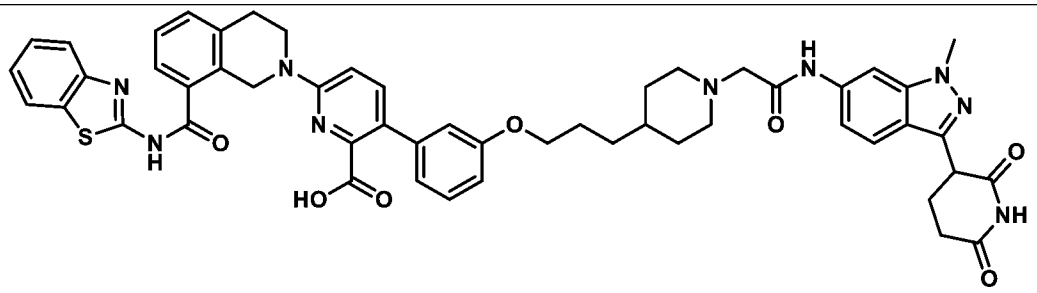
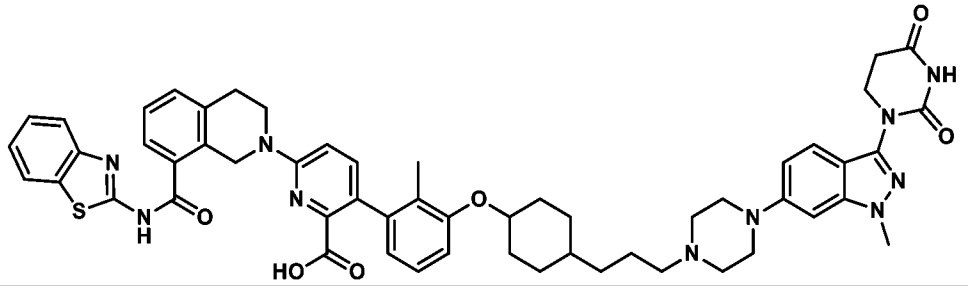
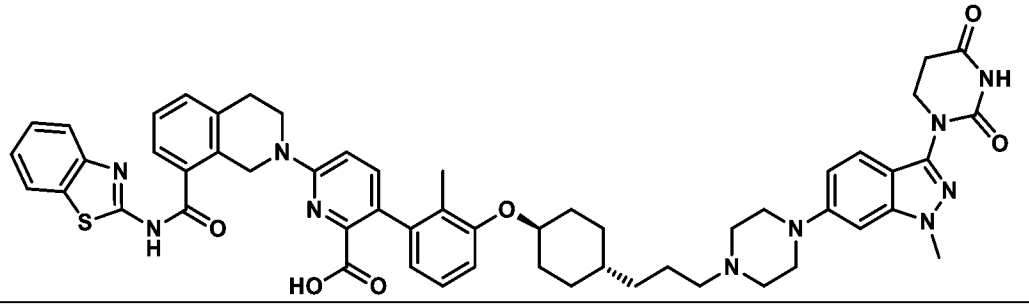
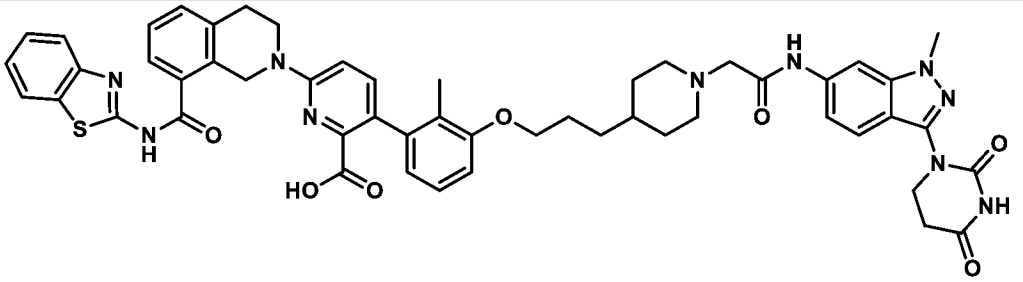
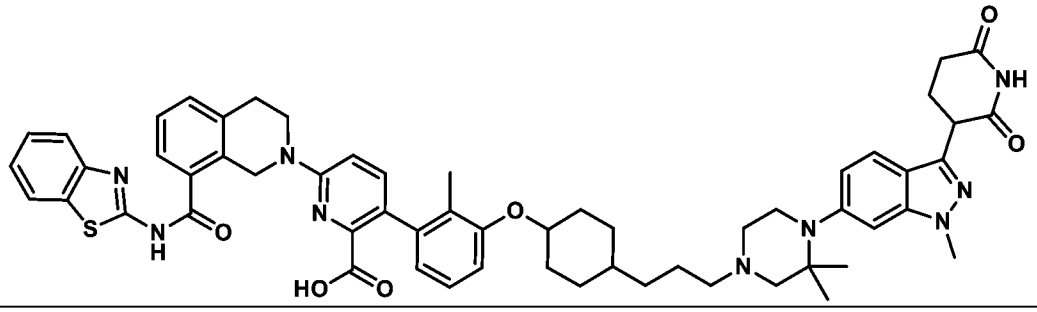
300	
300a	
300b	
301	
301a	

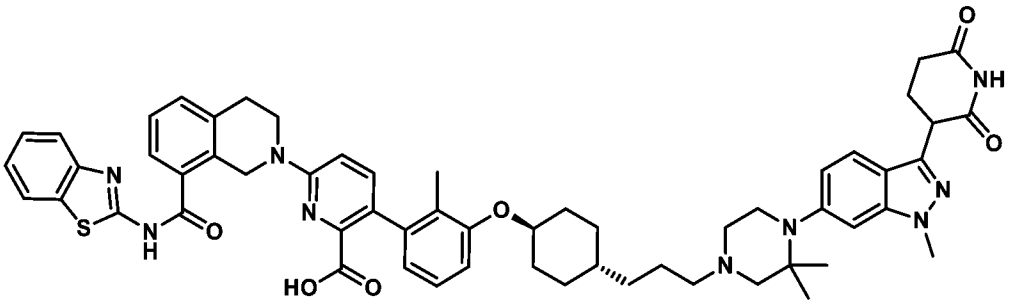
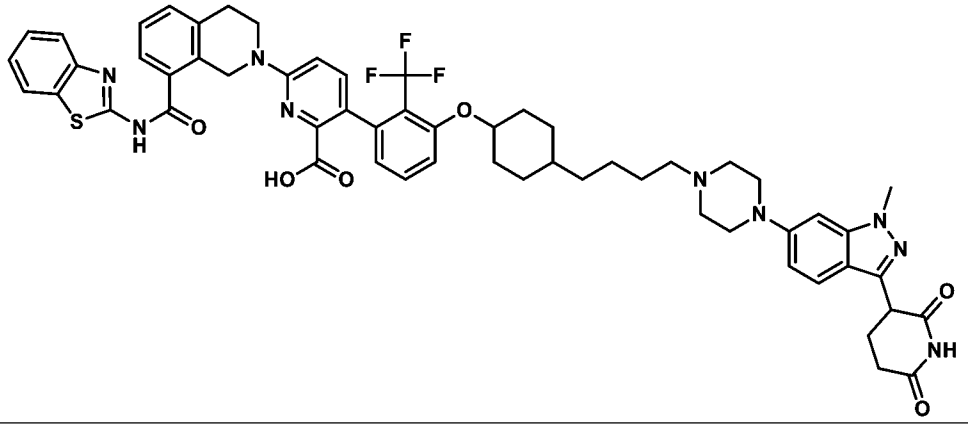
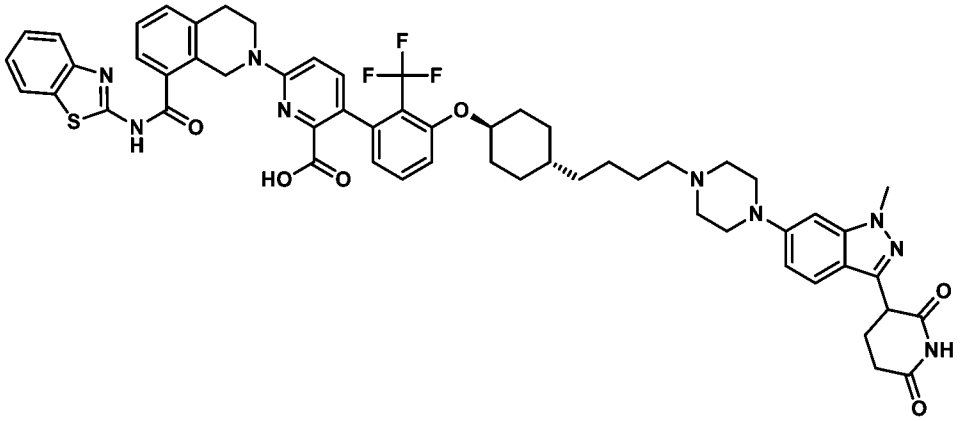
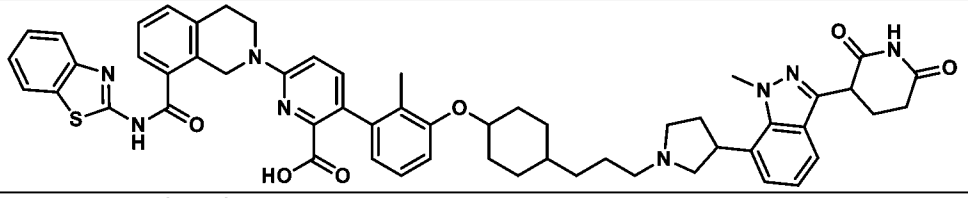
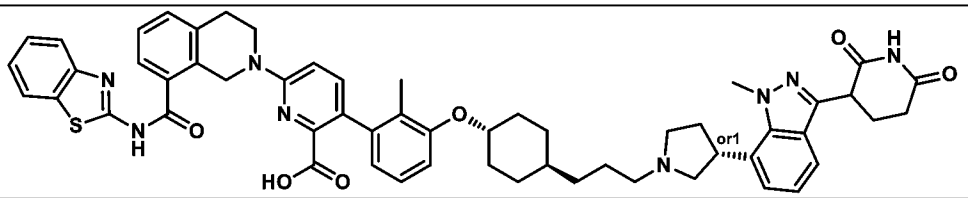
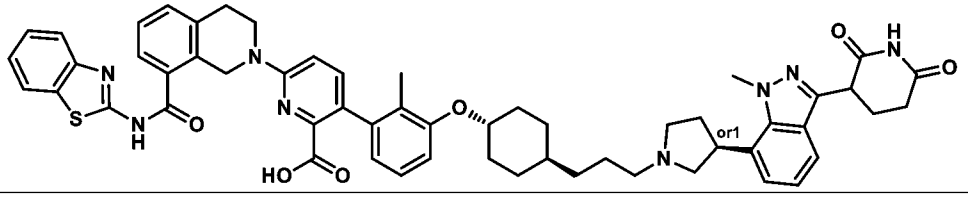
301b	
302	
303	
304	
305	

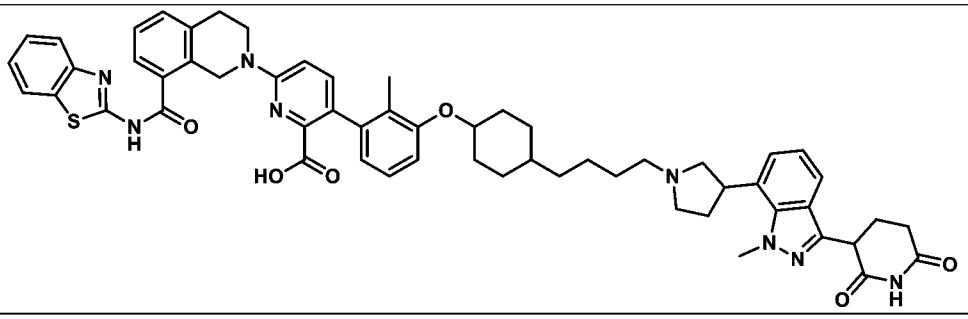
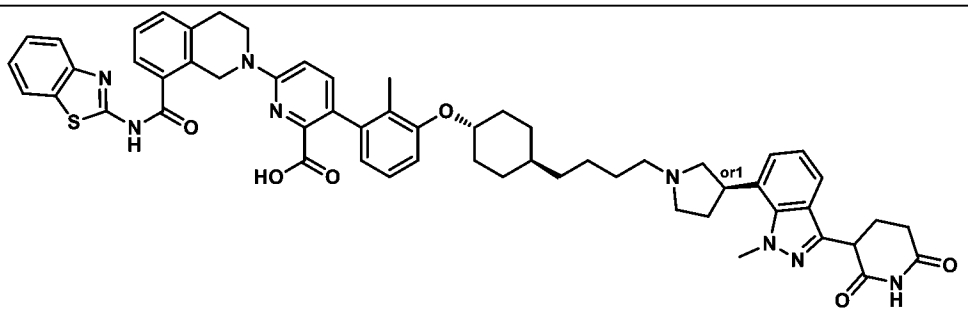
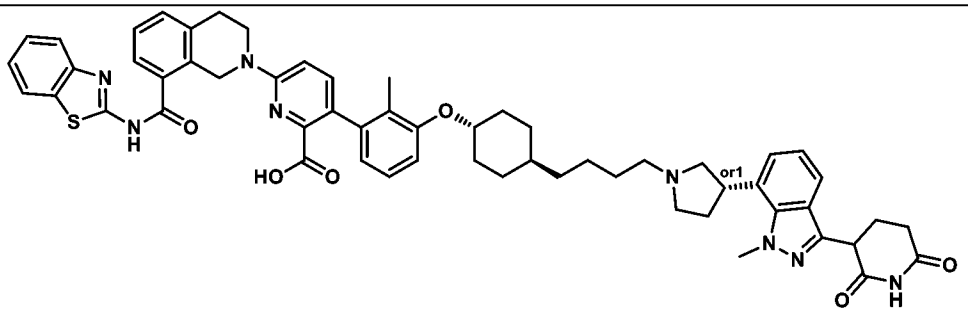
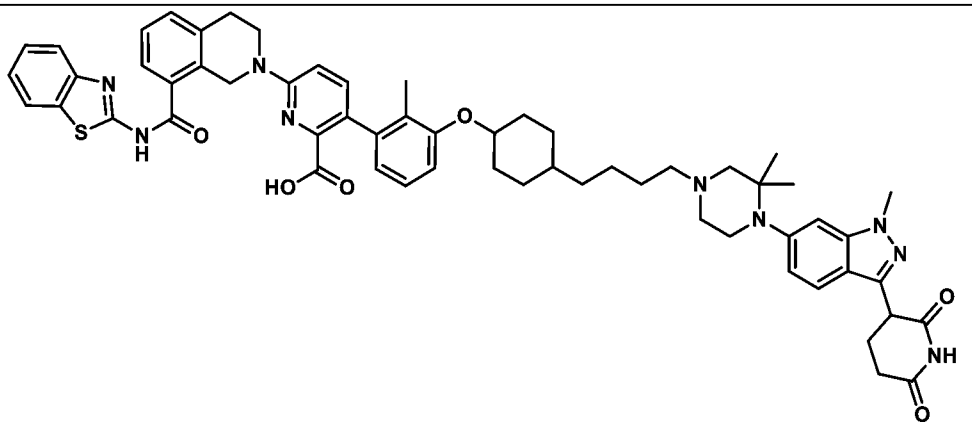
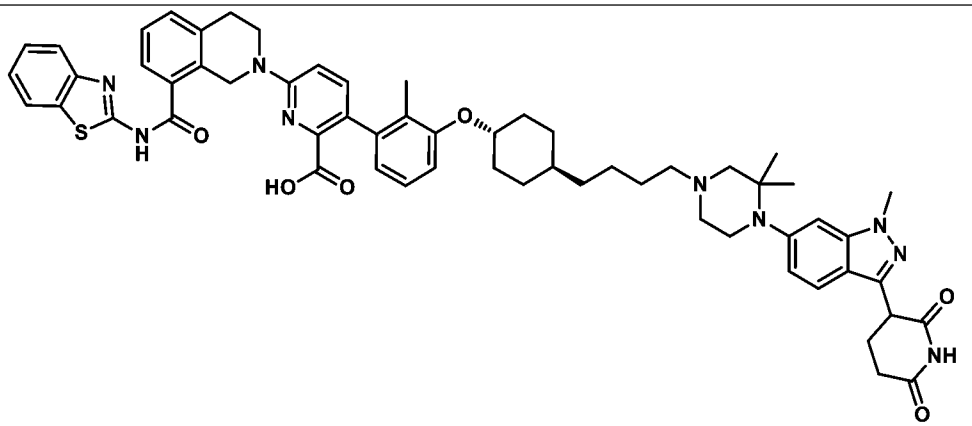
306	
307	
307a	
307b	

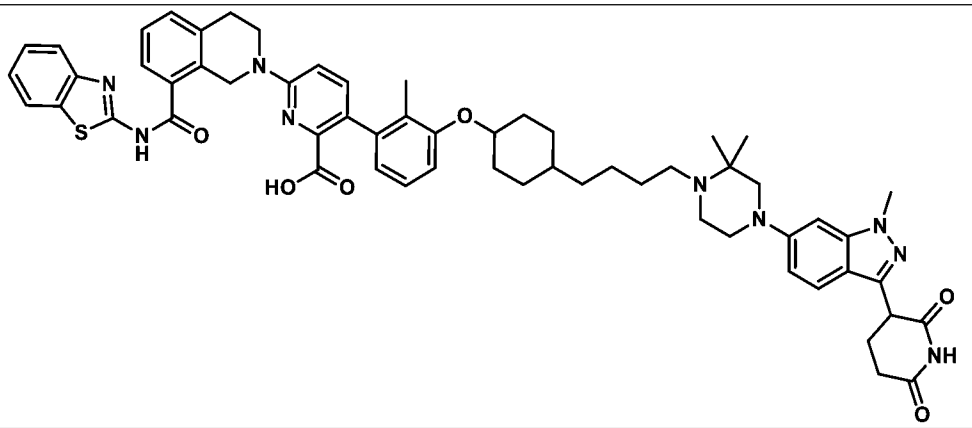
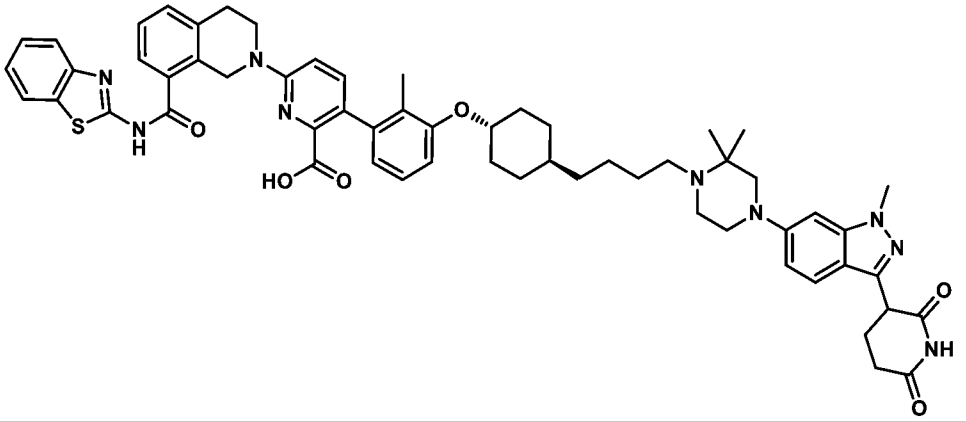
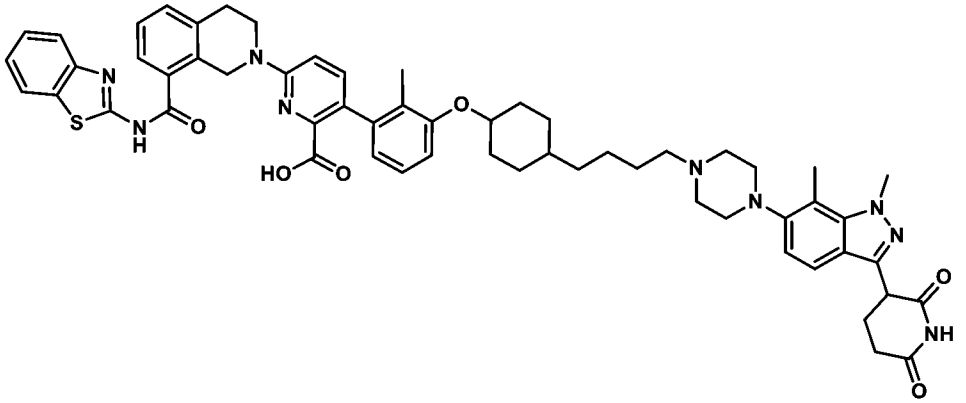
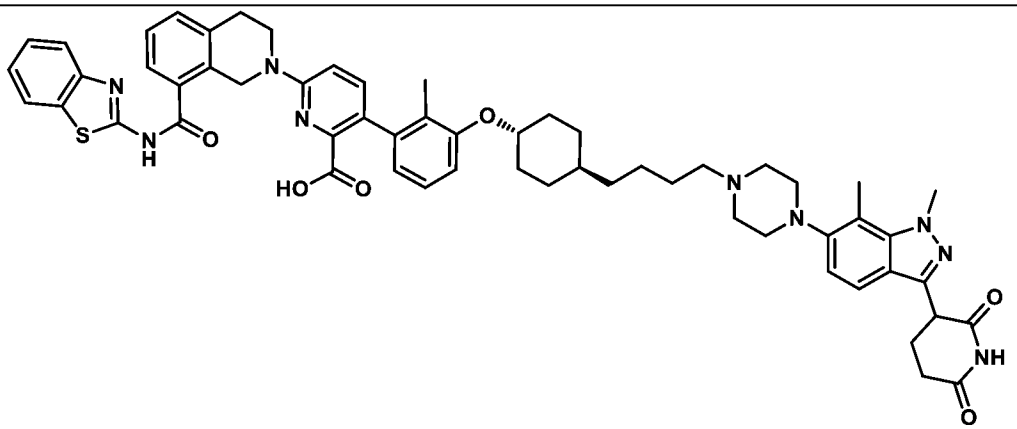
308	
308a	
308b	
309	
310	

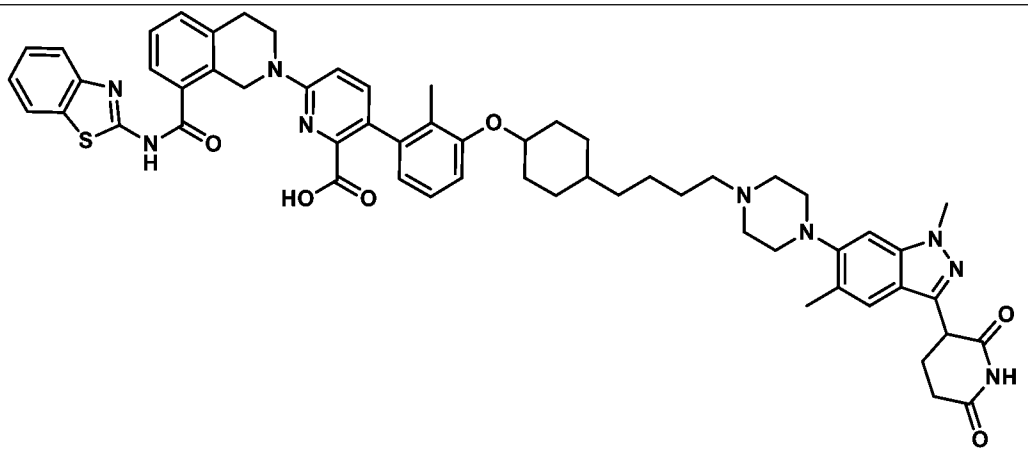
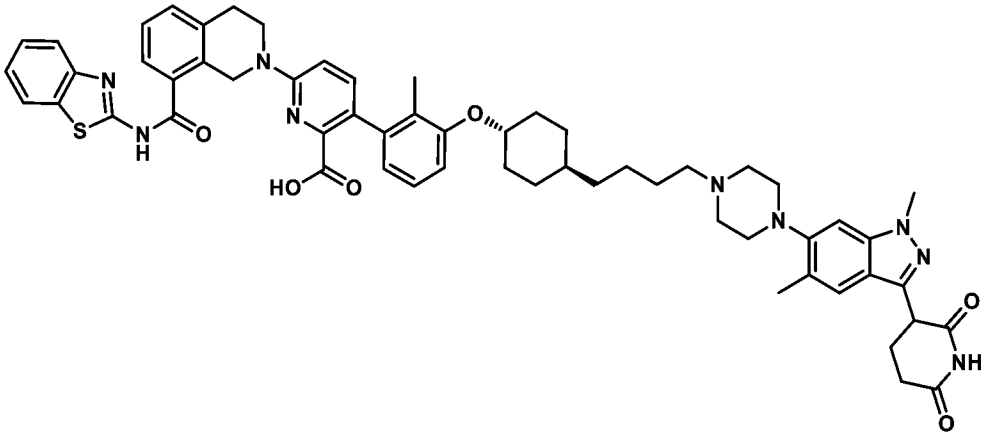
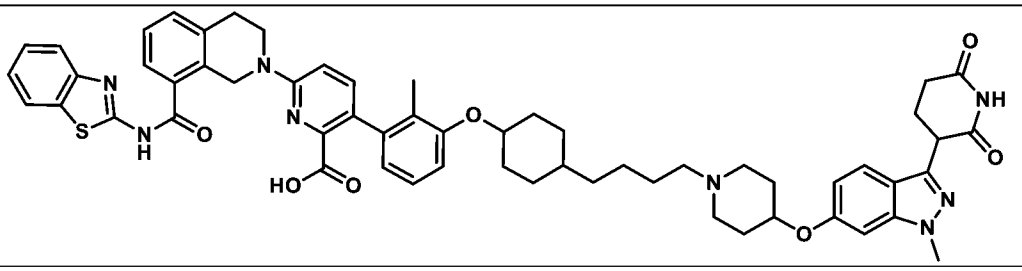
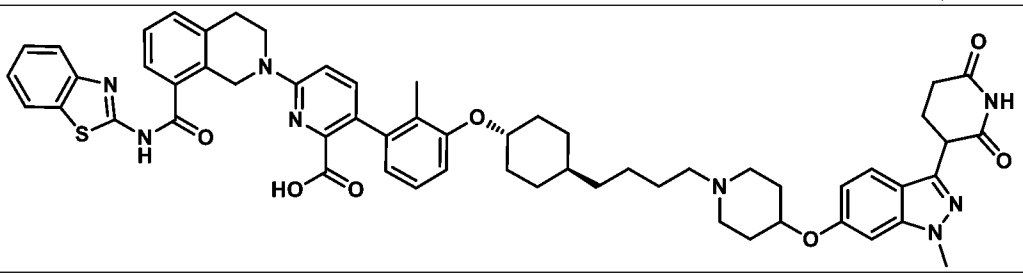
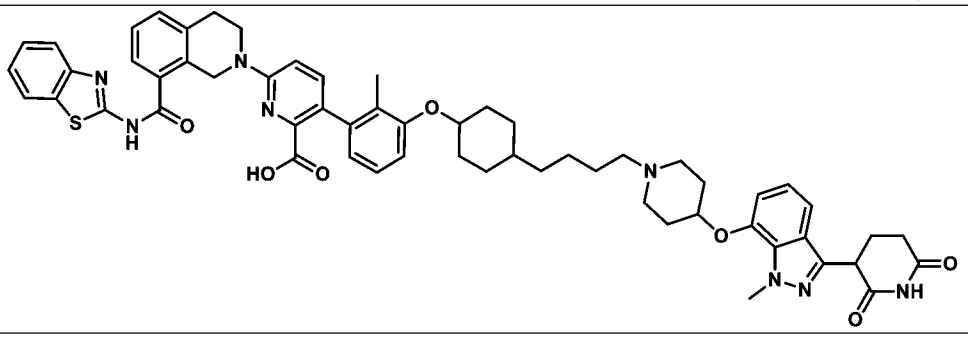
310a	
310b	
311	
311a	
311b	
312	

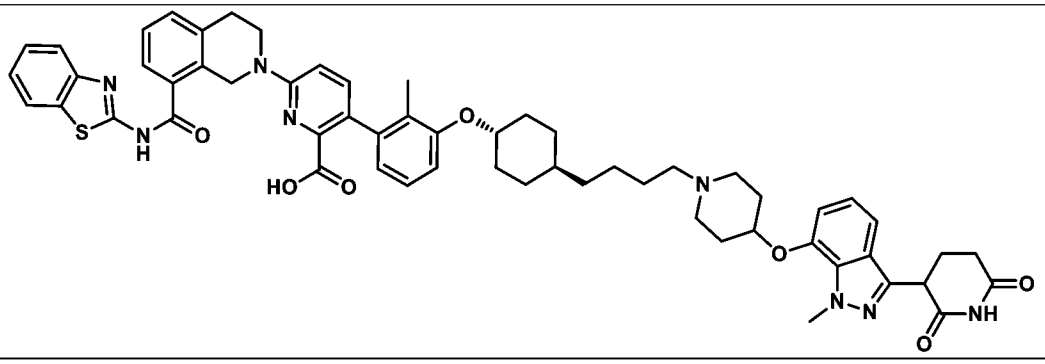
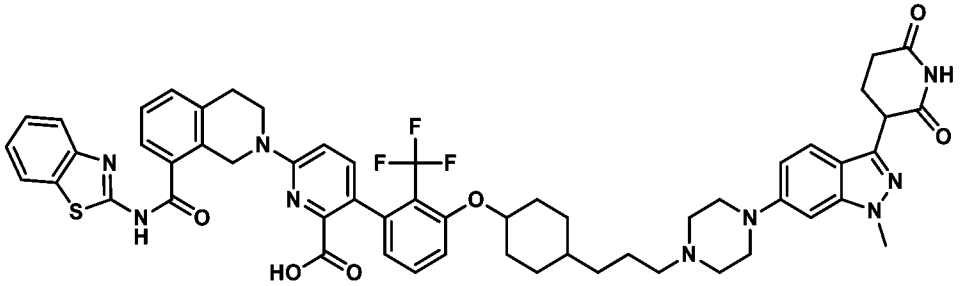
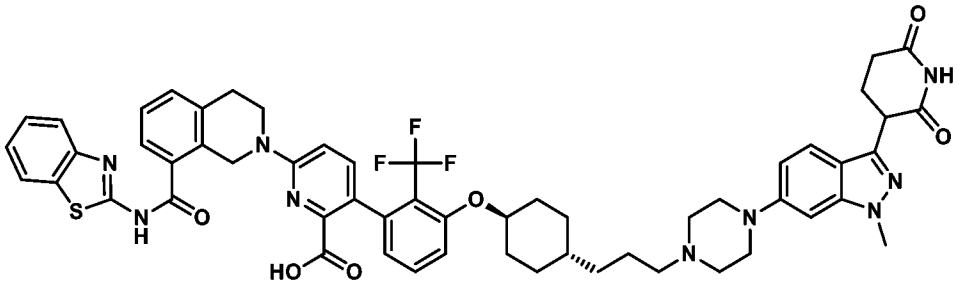
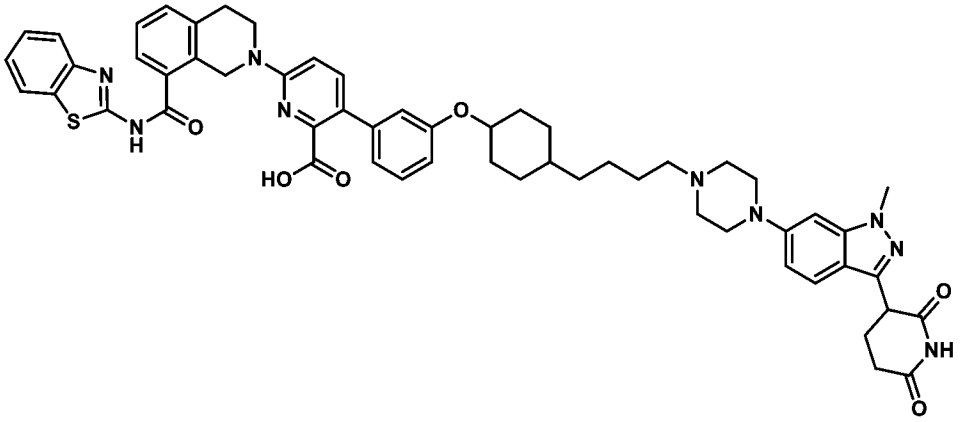
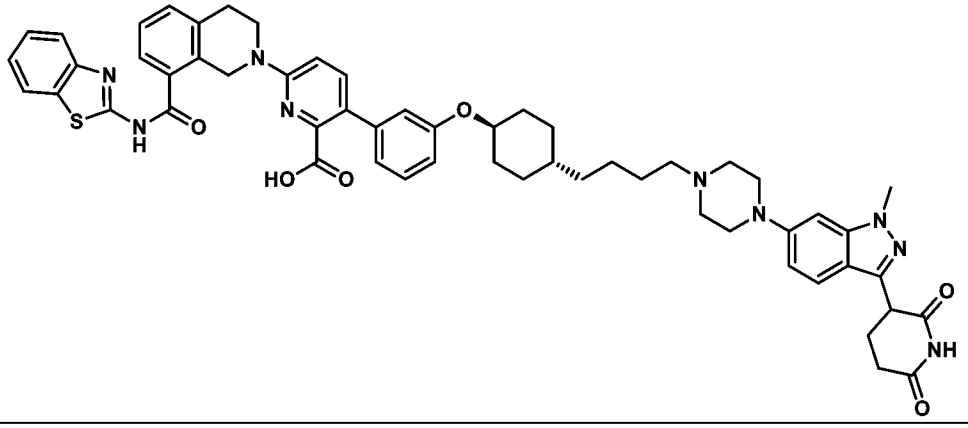
313	
314	
316	
316a	
317	
318	

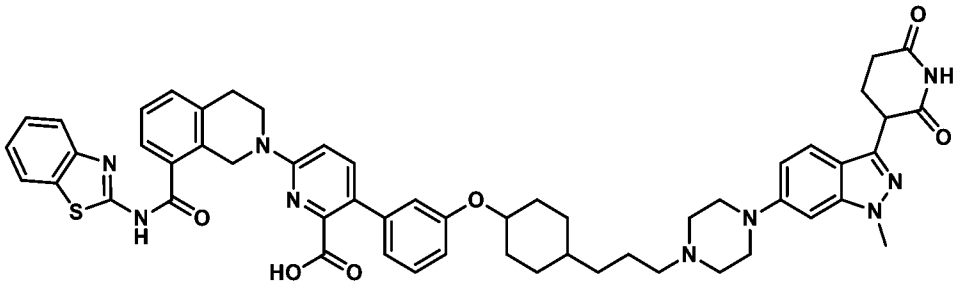
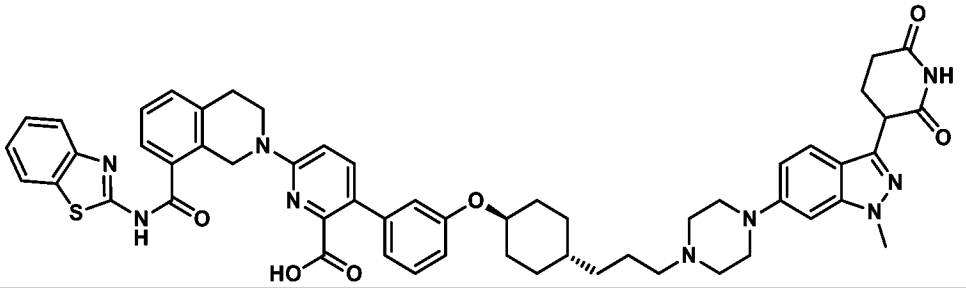
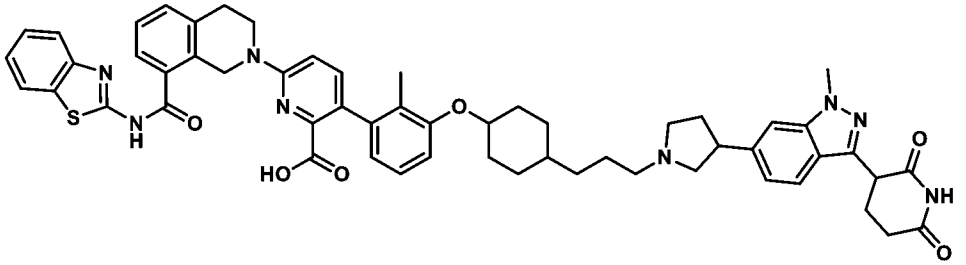
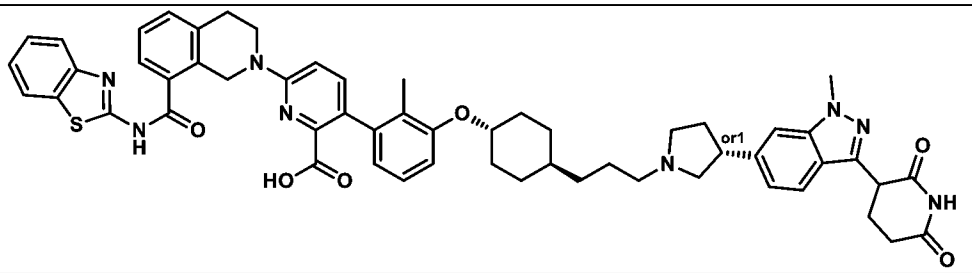
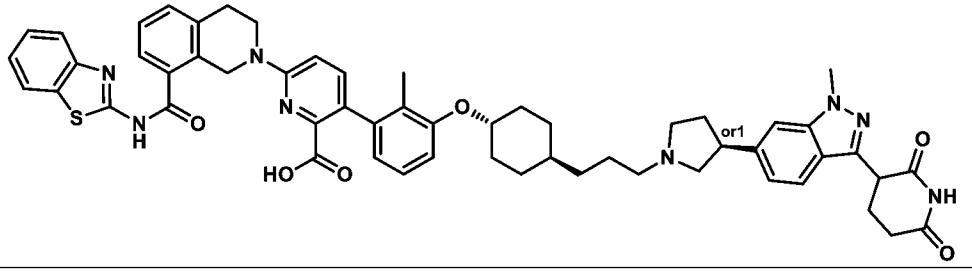
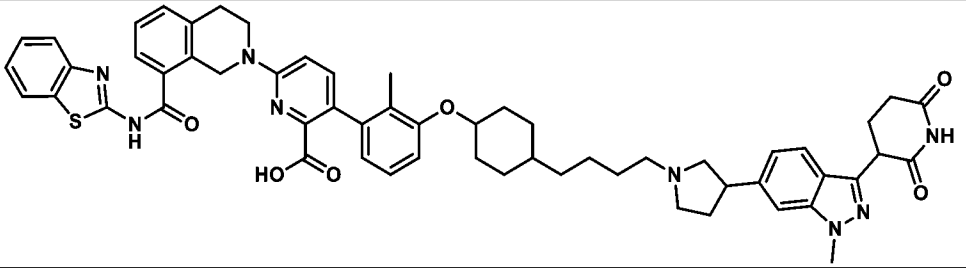
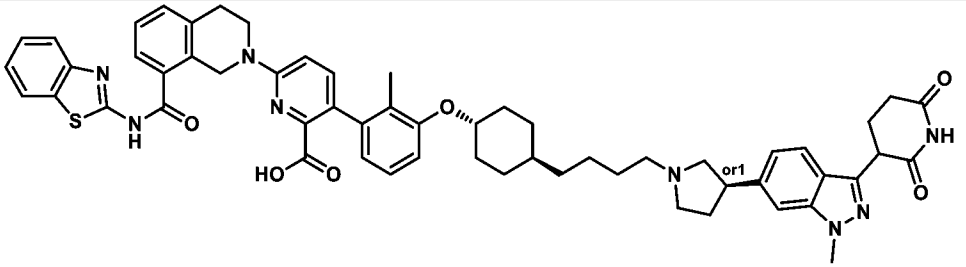
318a	
319	
319a	
320	
320a	
320b	

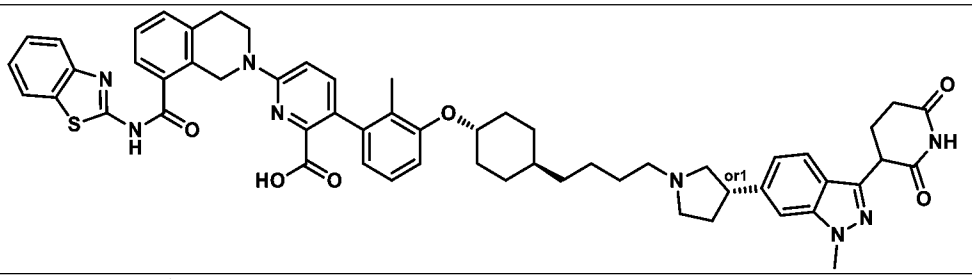
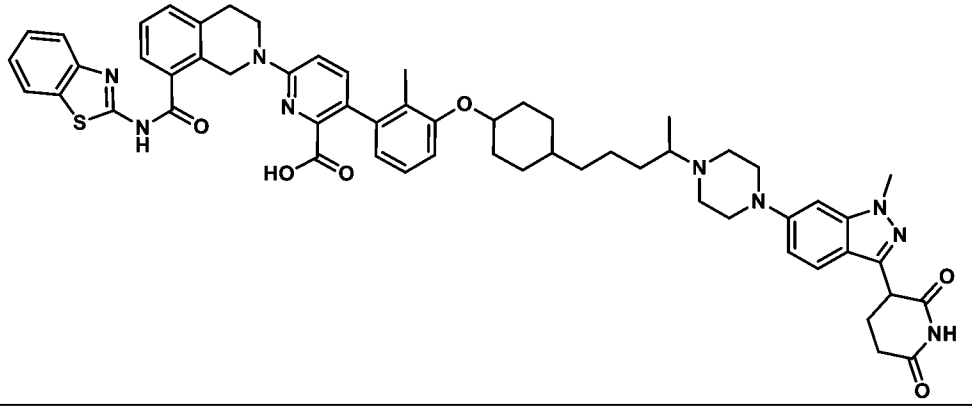
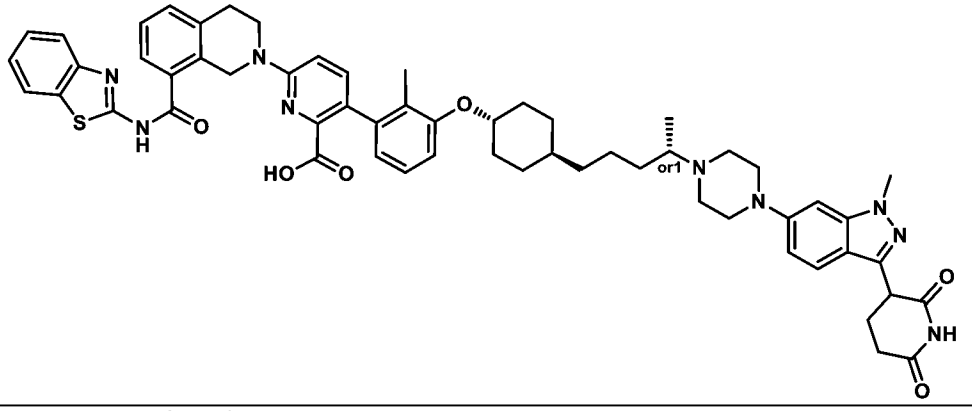
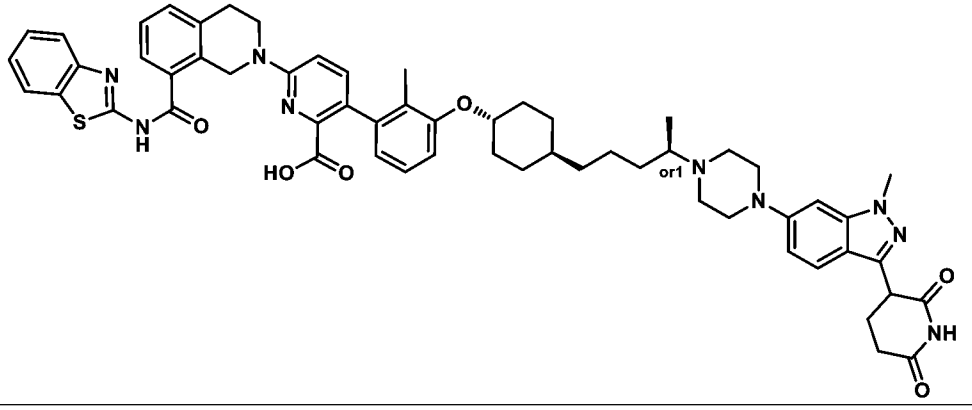
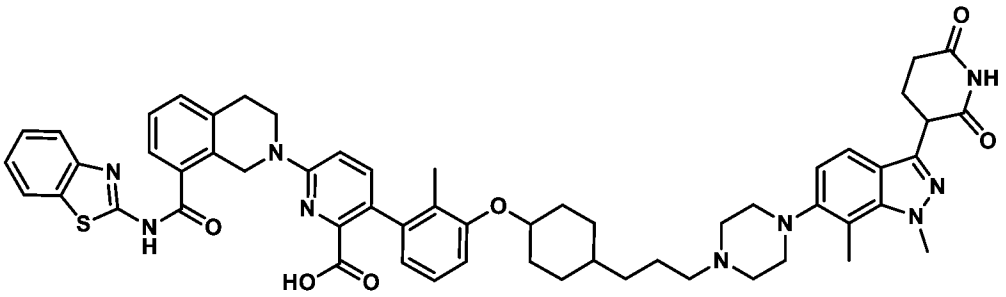
321	
321a	
321b	
322	
322a	

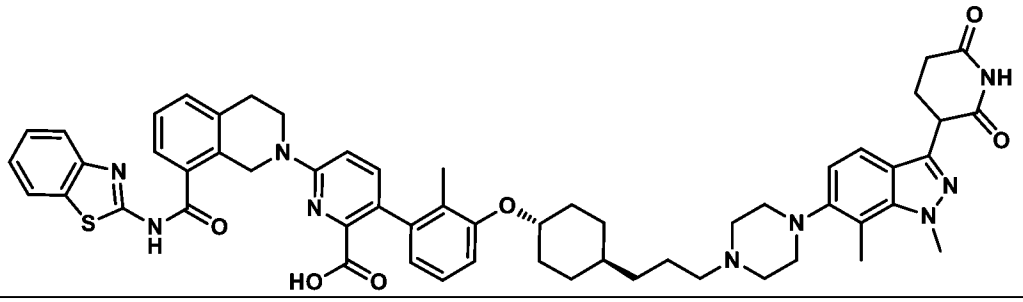
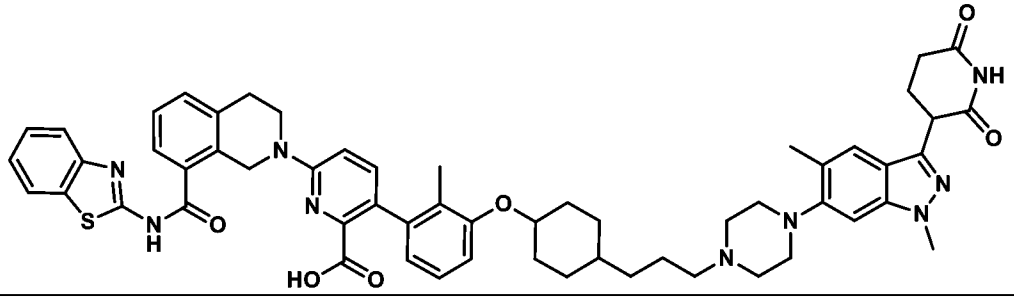
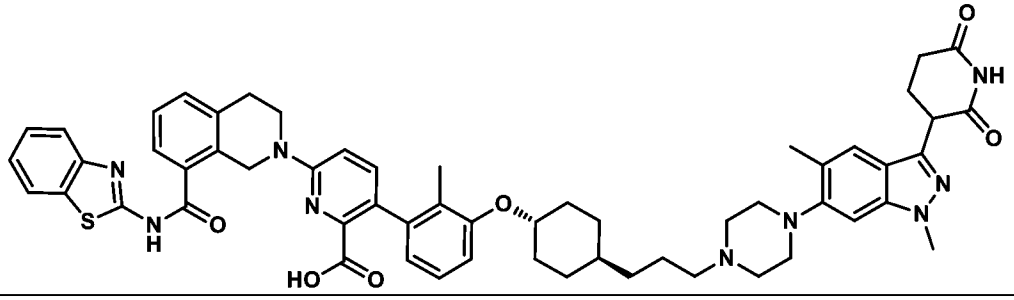
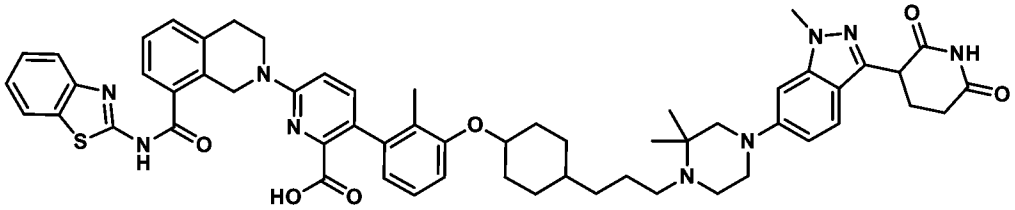
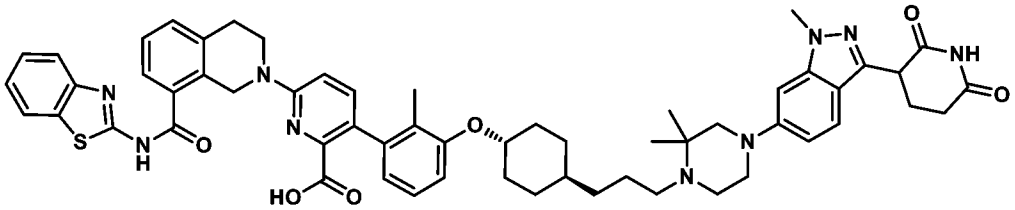
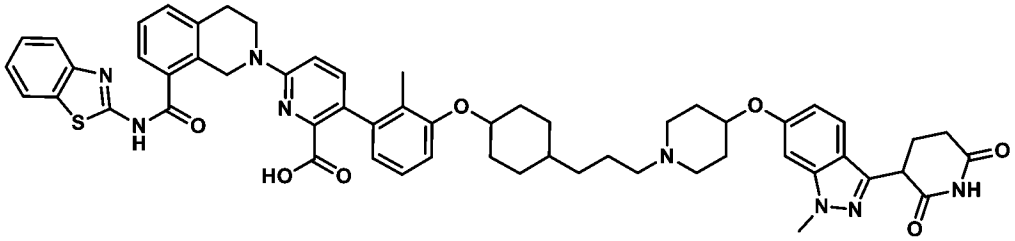
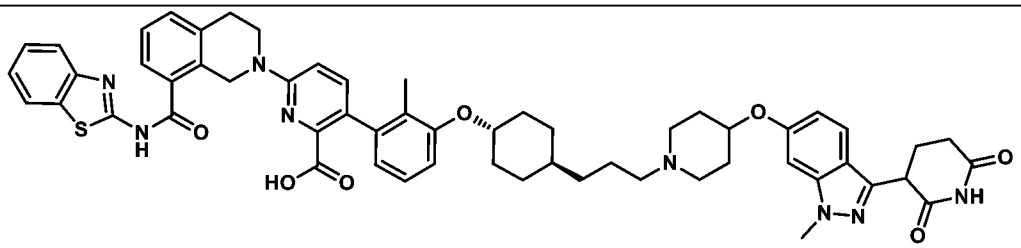
323	
323a	
324	
324a	

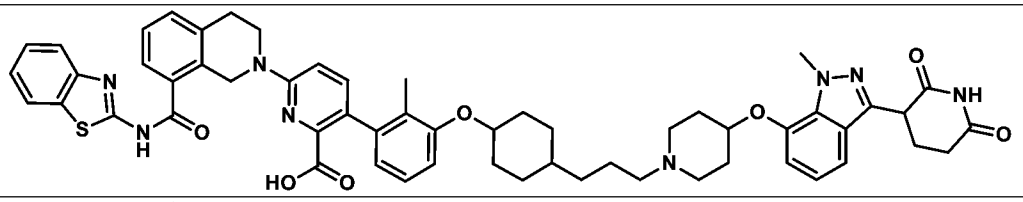
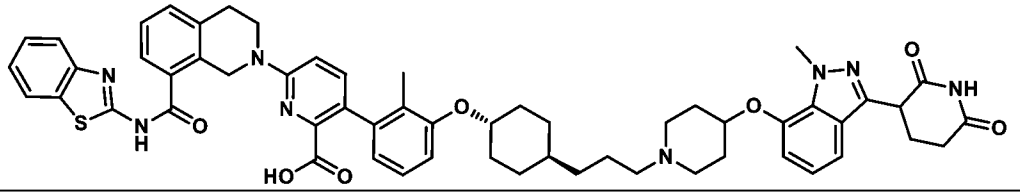
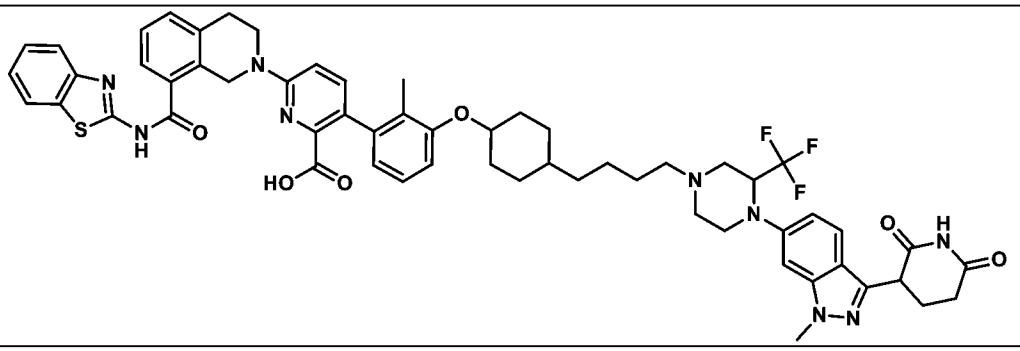
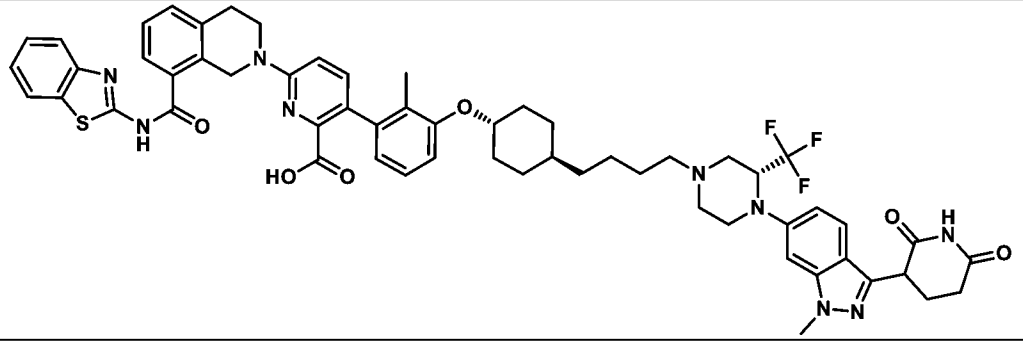
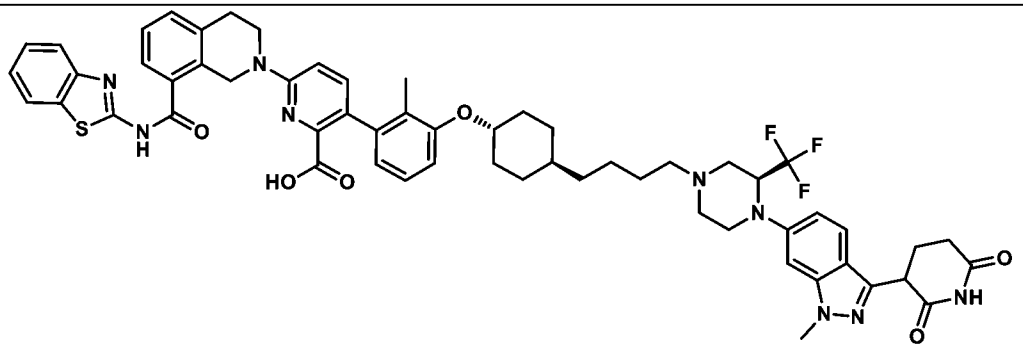
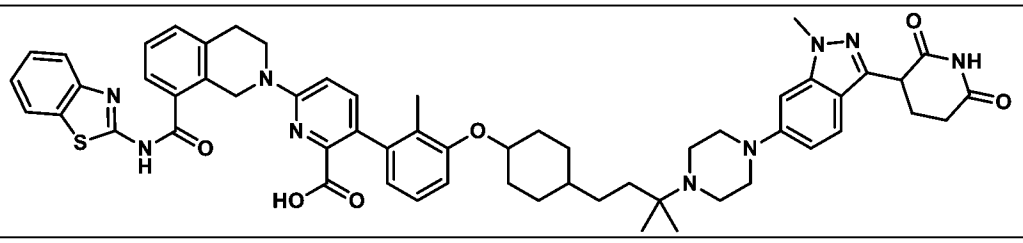
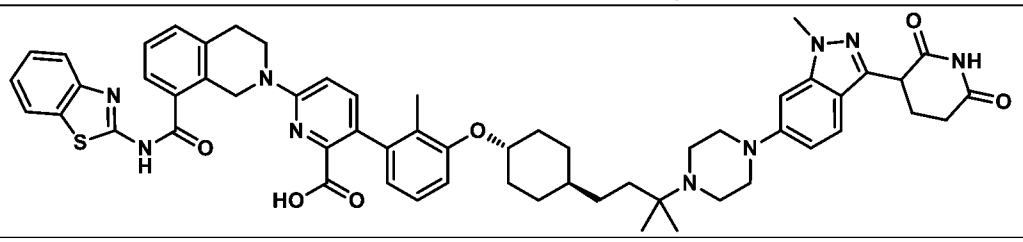
325	
325a	
326	
326a	
327	

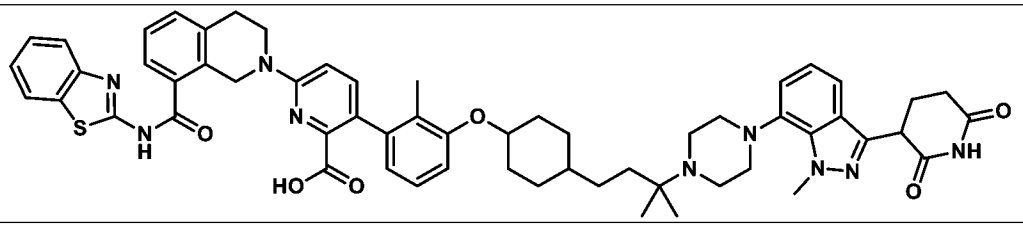
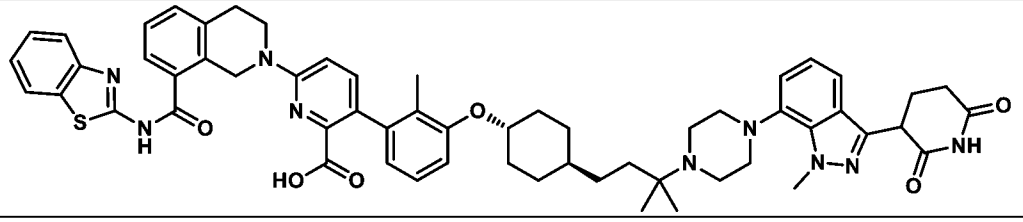
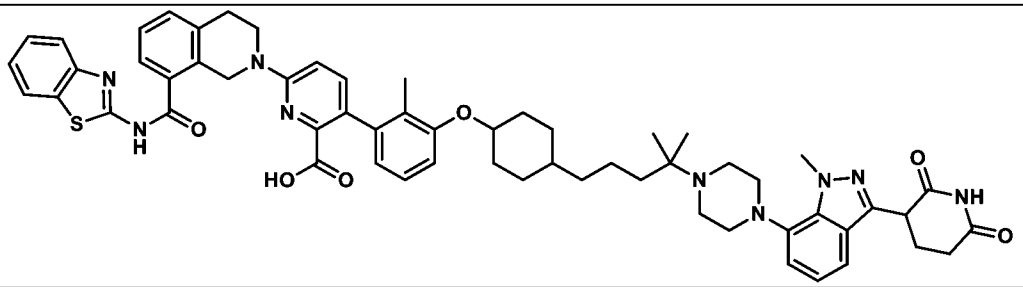
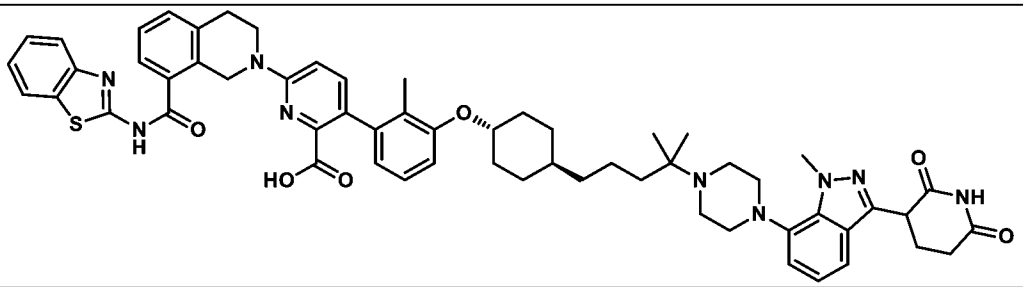
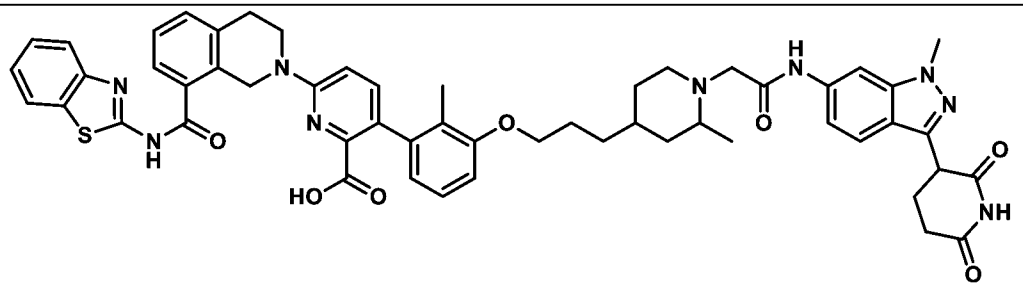
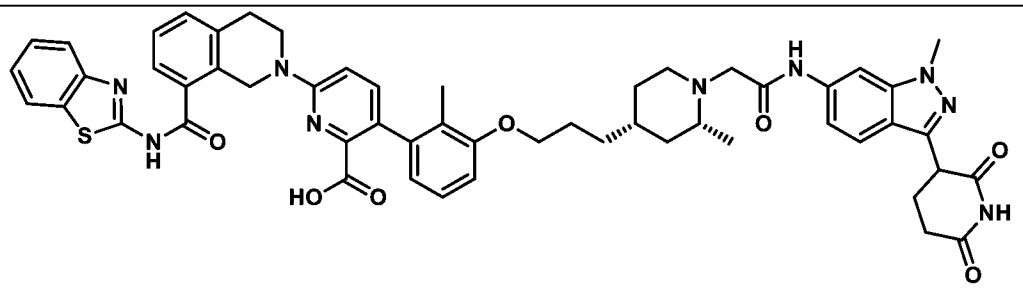
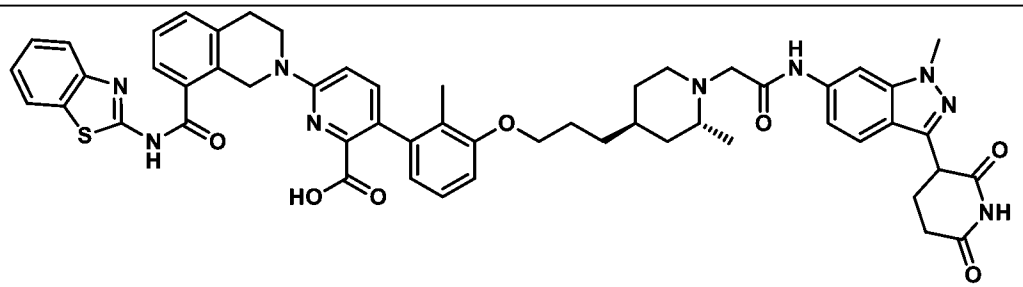
327a	
328	
328a	
329	
329a	

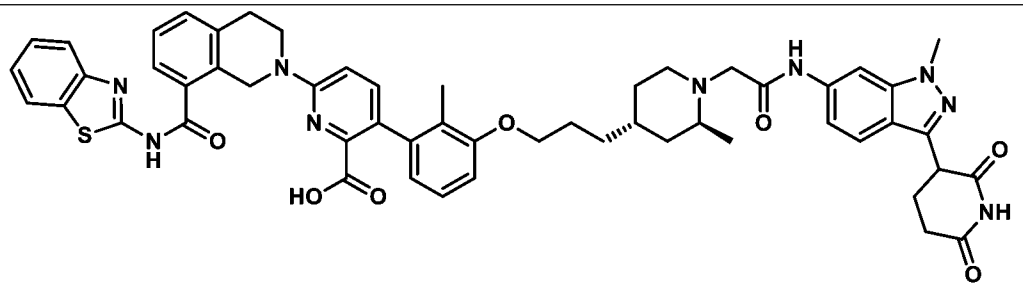
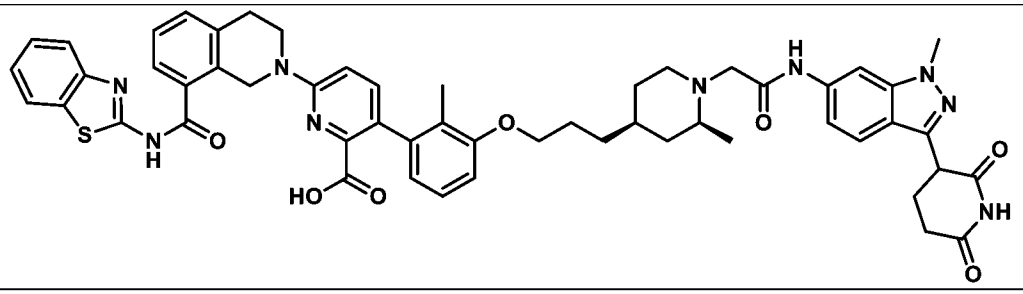
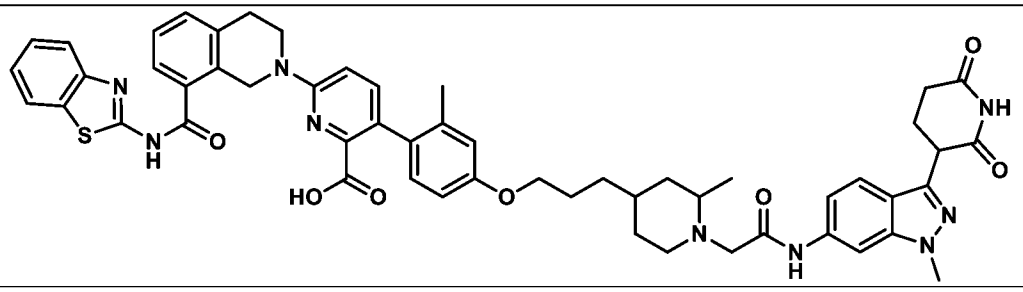
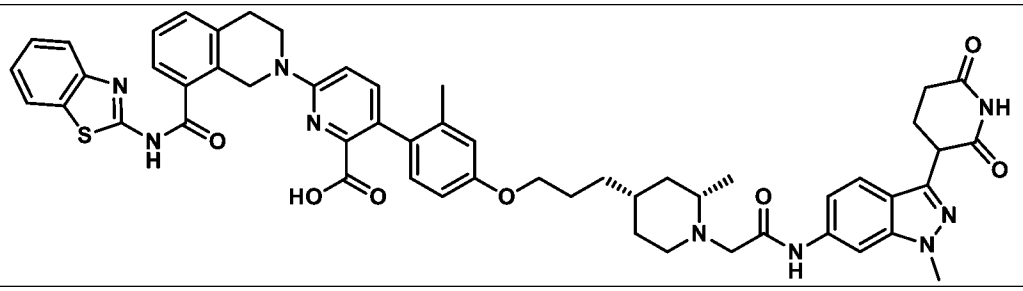
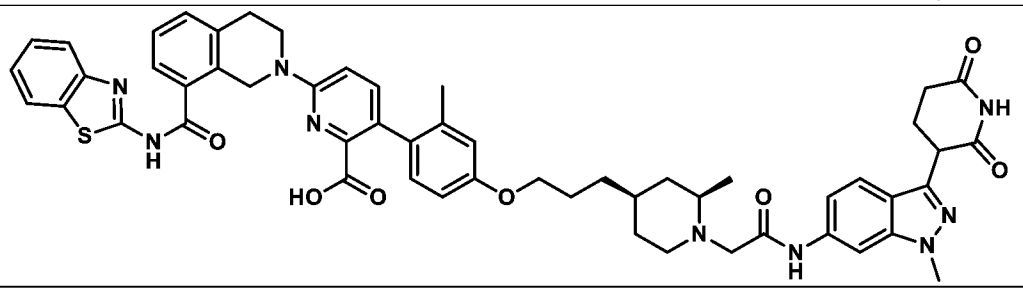
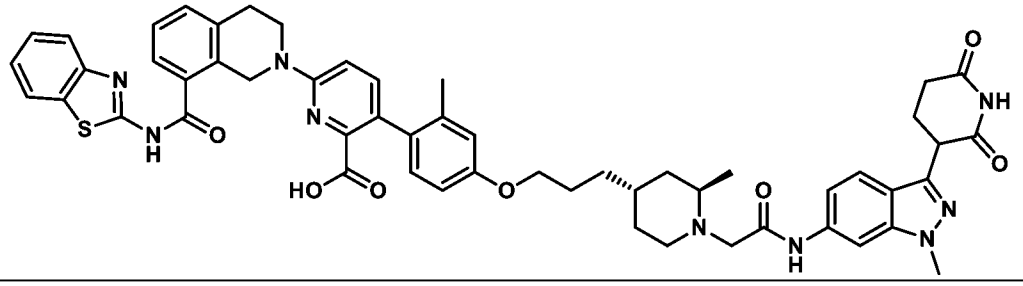
330	
330a	
331	
331a	
331b	
332	
332a	

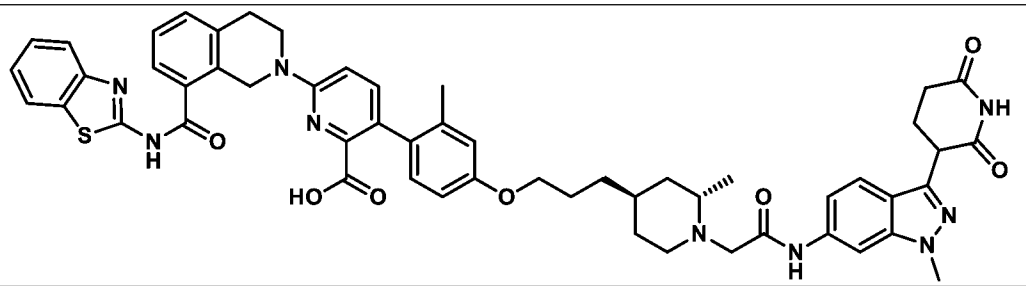
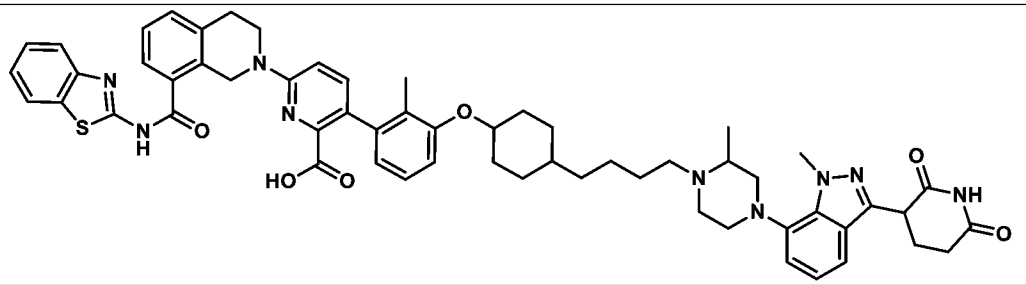
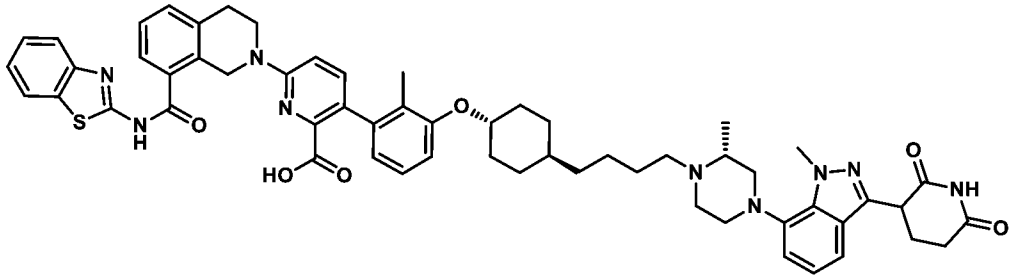
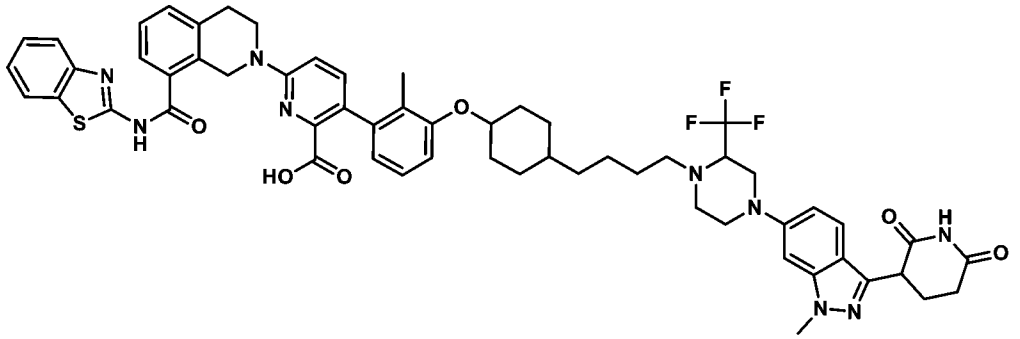
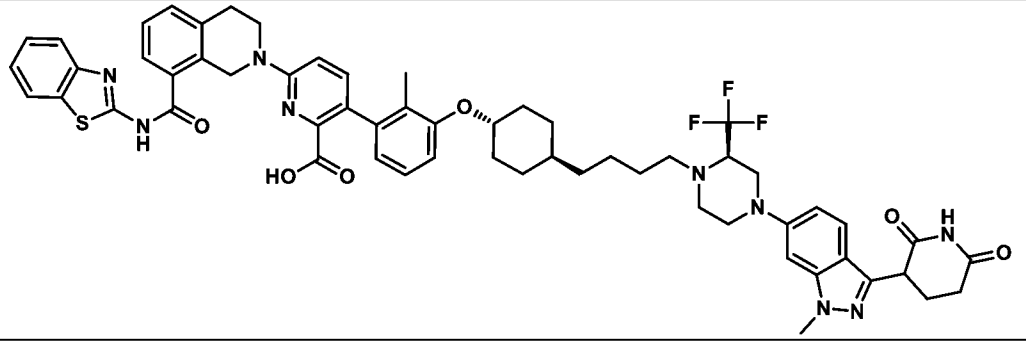
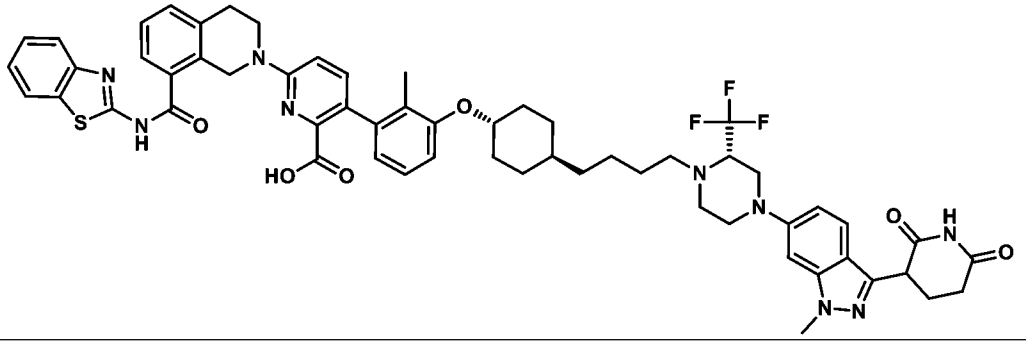
332b	
333	
333a	
333b	
334	

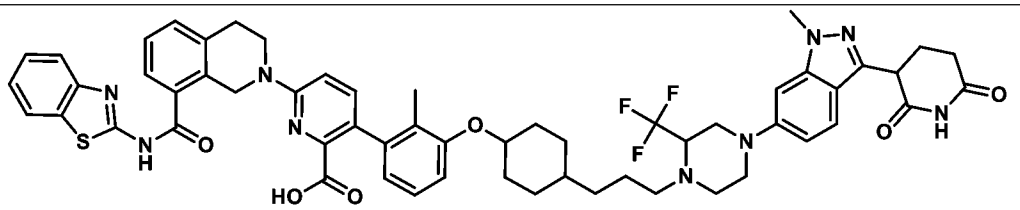
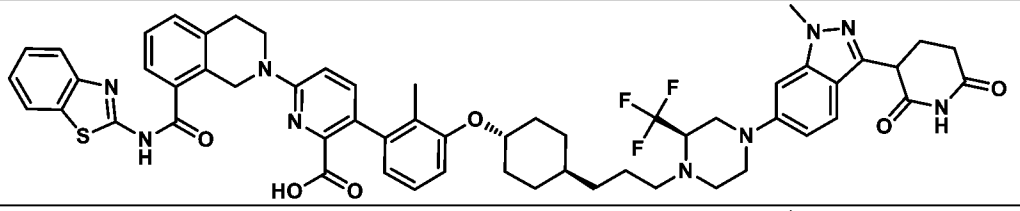
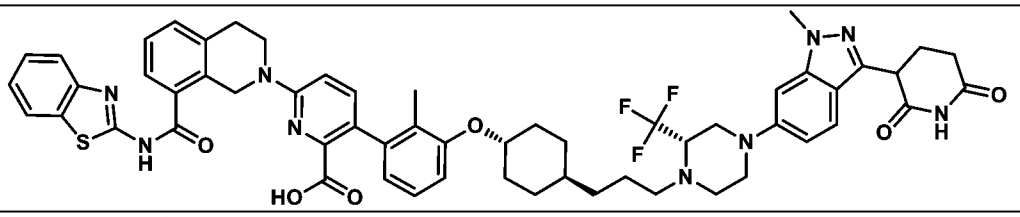
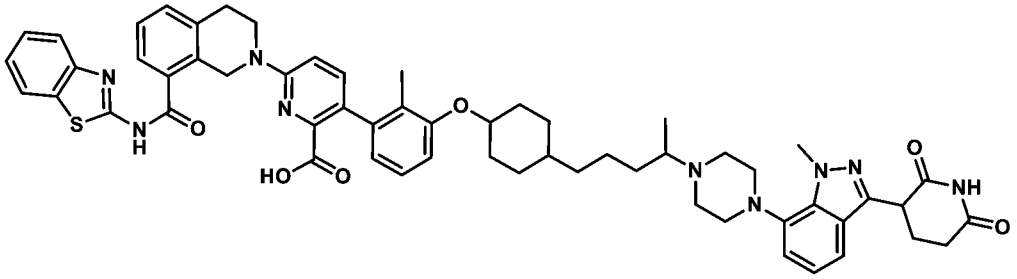
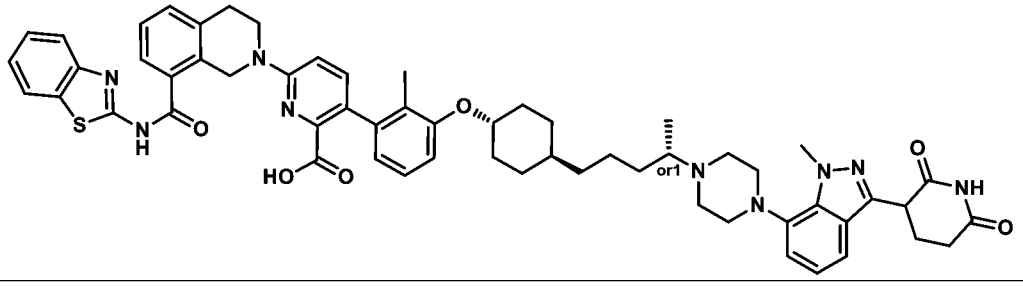
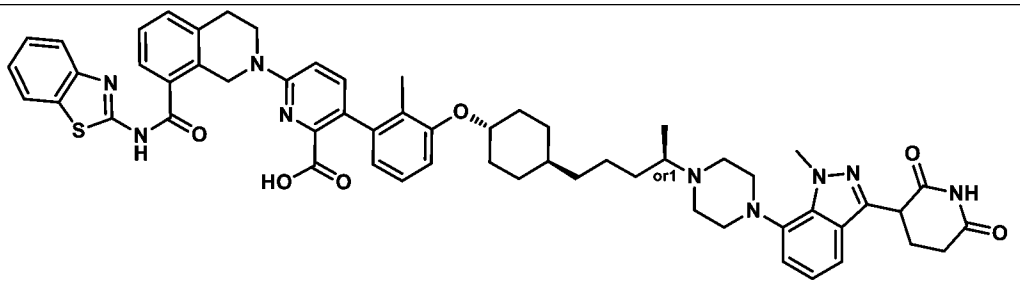
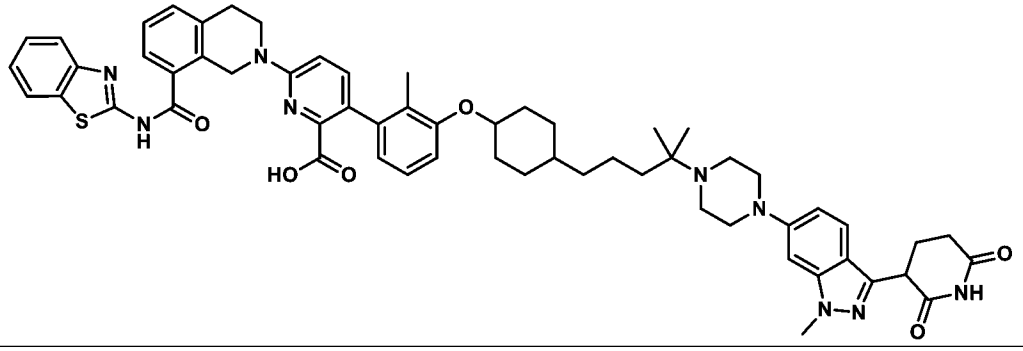
334a	
335	
335a	
336	
336a	
337	
337a	

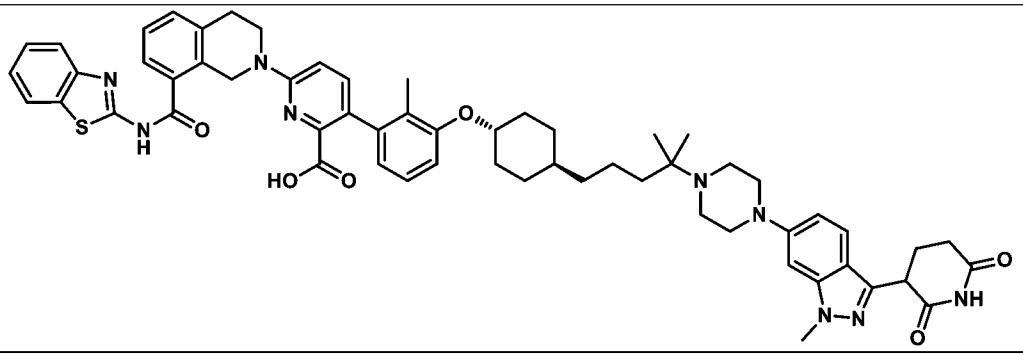
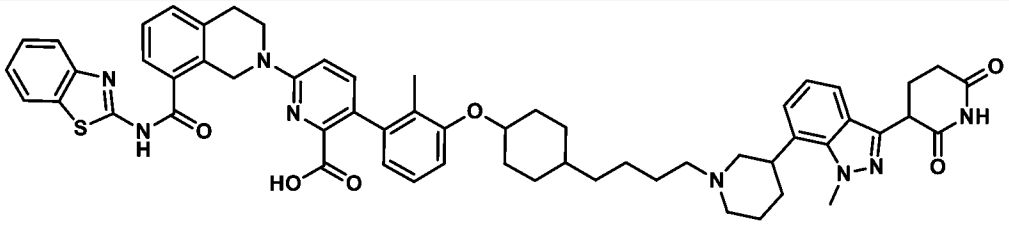
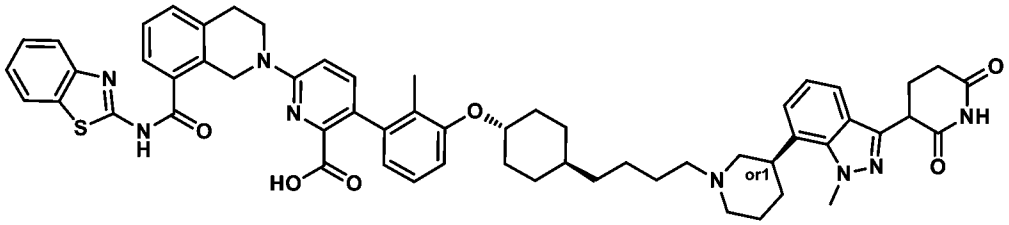
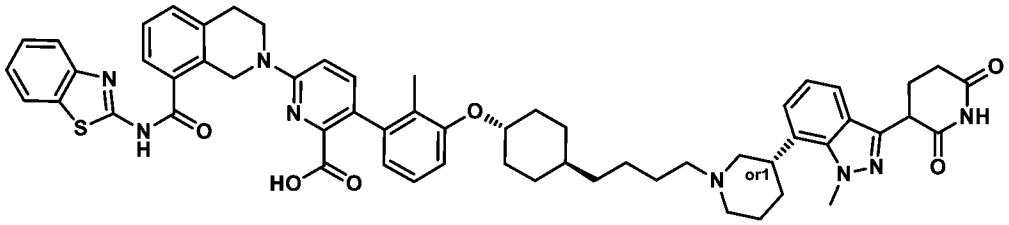
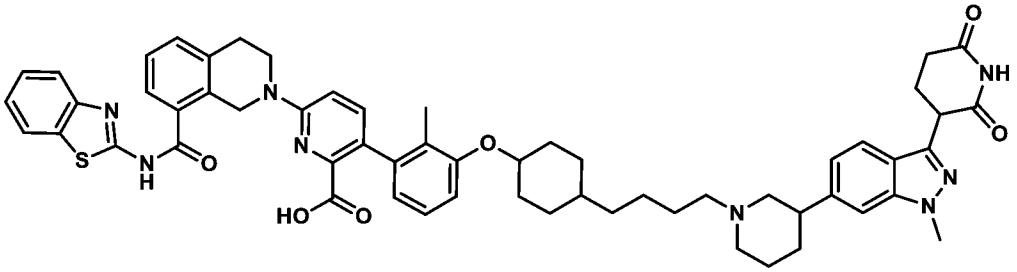
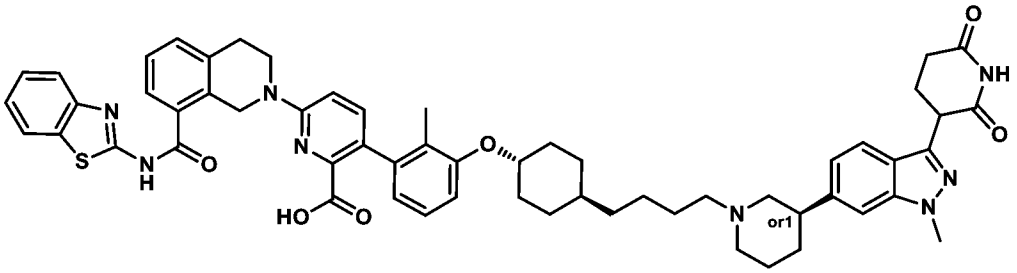
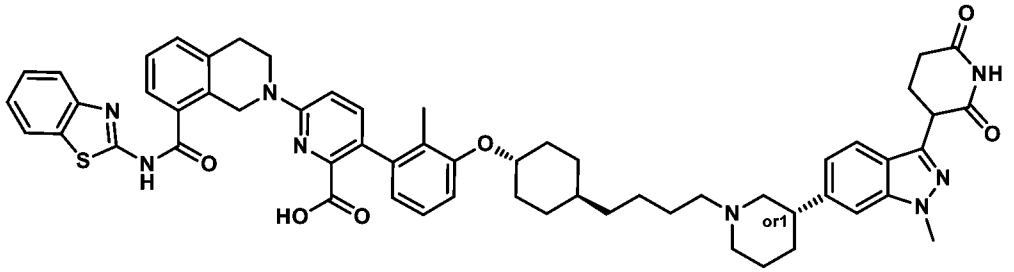
338	
338a	
339	
339a	
339b	
340	
340a	

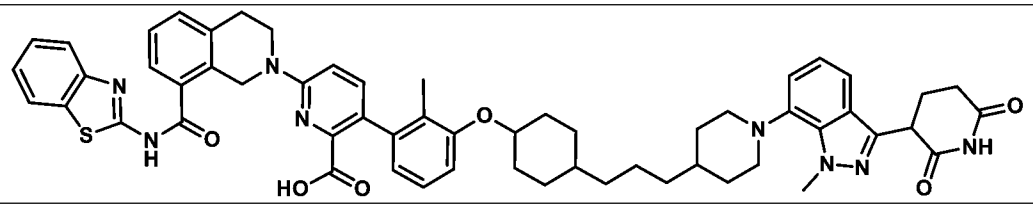
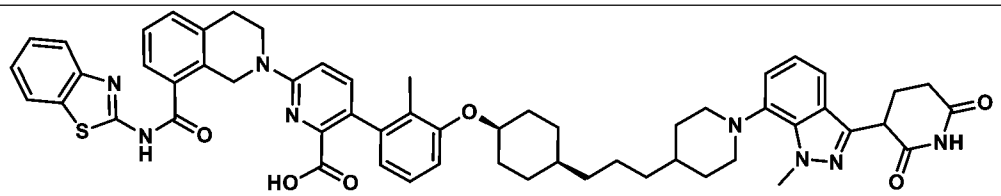
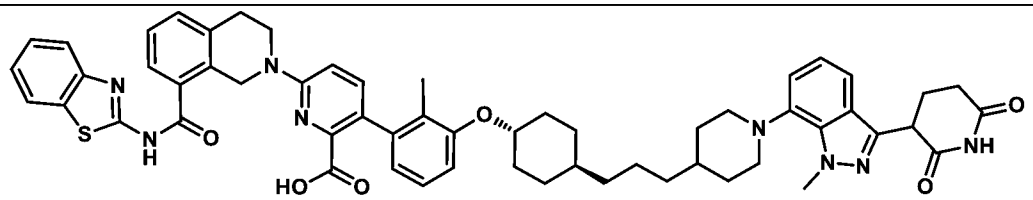
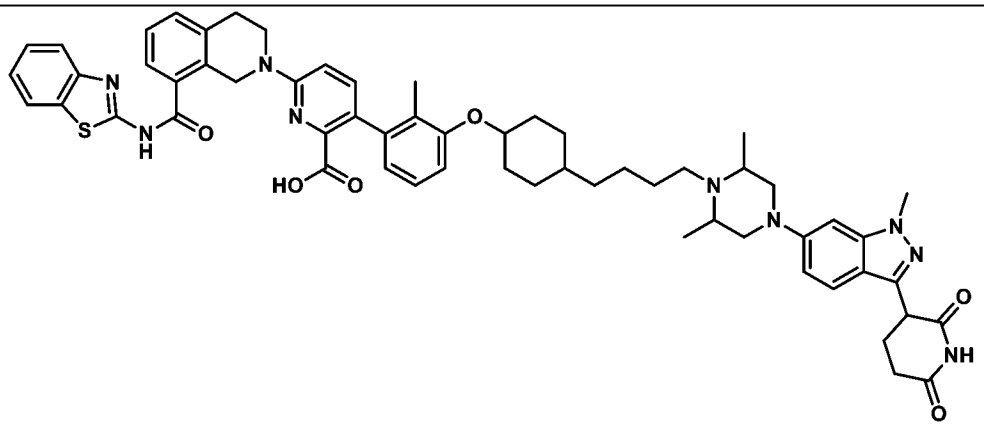
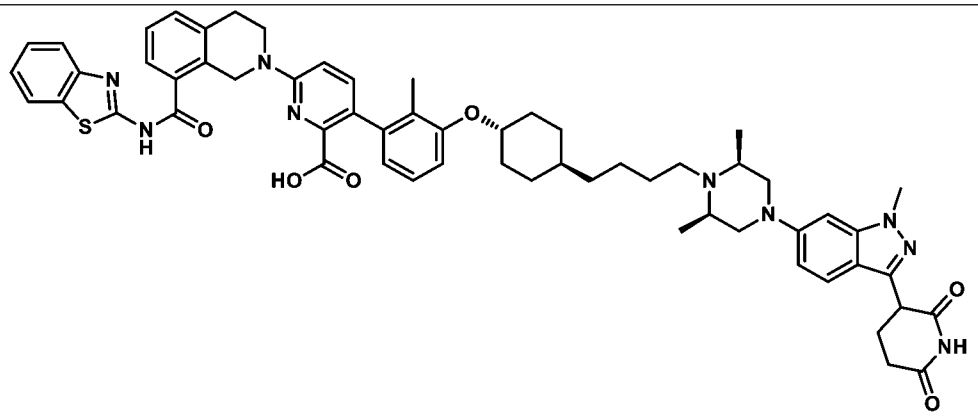
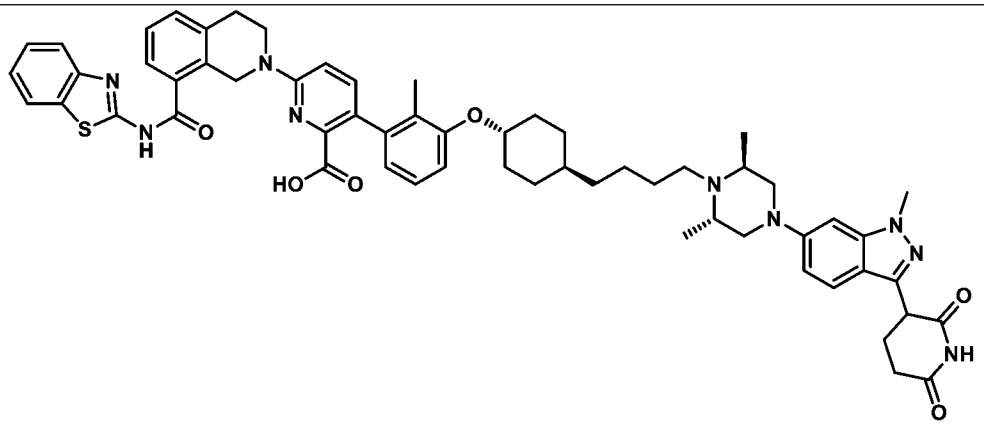
341	
341a	
342	
342a	
343	
343a	
343b	

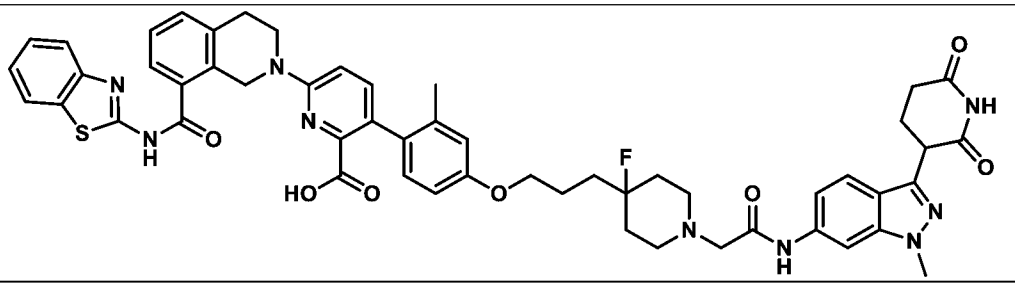
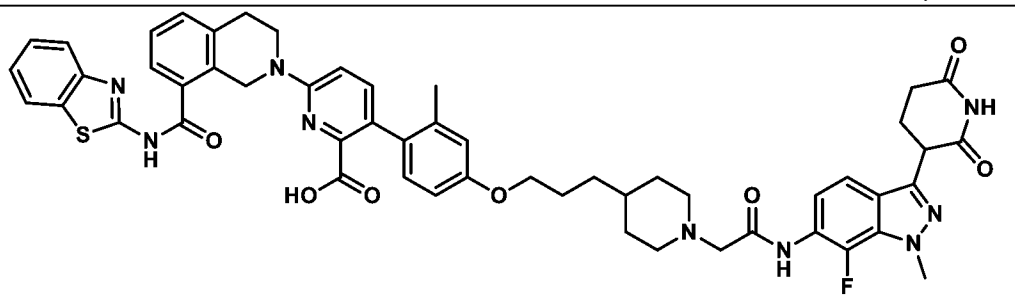
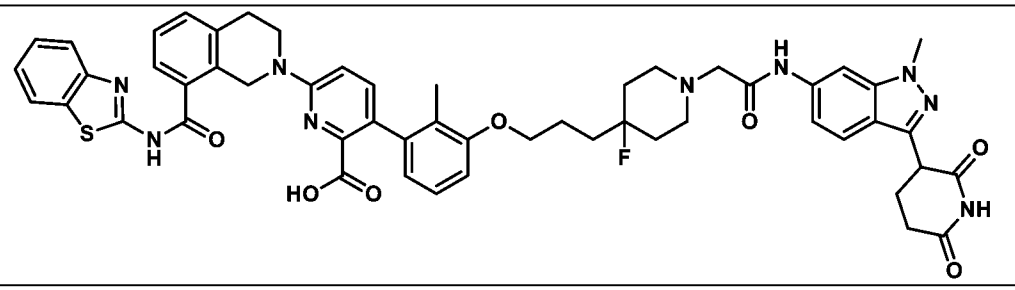
343c	
343d	
344	
344a	
344b	
344c	

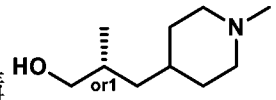
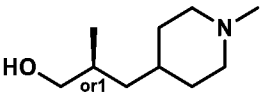
344d	
345	
345a	
346	
346a	
346b	

347	
347a	
347b	
349	
349a	
349b	
350	

350a	
351	
351a	
351b	
352	
352a	
352b	

353	
353a	
353b	
354	
354a	
354b	

355	
356	
357	

【0269】 **注意：**對於**表 C1** 中之化合物，當立體異構源中心在結構式中用「*or1*」表示時，已解析立體異構源中心，但尚未確定立體異構源中心處之構型。舉例而言，結構  表示(*R*)-2-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙-1-醇或(*S*)-2-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙-1-醇。舉例而言，結構  表示(*R*)-2-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙-1-醇或(*S*)-2-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙-1-醇。

【0270】 示例性式(**I**)或式(**II**)化合物亦包括 2023 年 4 月 7 日提交之美國臨時申請案第 63/457,997 號之**表 C1**、2023 年 3 月 24 日提交之美國臨時申請案第 63/454,545 號之**表 C1**、2023 年 3 月 3 日提交之美國臨時申請案第 63/449,756 號之**表 C1**、2022 年 12 月 2 日提交之美國臨時申請案第 63/429,862 號之**表 C1**、2022 年 8 月 17 日提交之美國臨時申請案第 63/398,783 號之**表 C1**、及 2022 年 5 月 6 日提交之美國臨時申請案第 63/339,253 號之**表 C1** 中所描繪之彼等；或其醫藥學上可接受之鹽，其中各**表 C1** 以全文引用之方式併入本文中。

【0271】 示例性式(**I-A**) (例如，式(**I-A-1**)、式(**I-A-2**)或式(**I-A-3**))化合物包括如**表 C1** 中所描繪之化合物 **101**、**102**、**103**、**104**、**105**、**106**、**107**、**116**、**116a**、**117**、**117a**、**120**、**121**、**122**、**124**、**124a**、**125**、**125a**、**126**、**127**、**128**、**129**、**130**、**131**、**131a**、**132**、**134**、**156**、**158**、**159**、**159a**、**160**、**160a**、**160b**、**162**、**162a**、**162b**、**164**、**164a**、**164b**、**166**、**167**、**167a**、**167b**、**169**、**169a**、**169b**、**170**、**173**、**173a**、**173b**、**177**、**177a**、**180**、**180a**、**180b**、**181**、**186**、**186a**、**186b**、**187**、**187a**、**187b**、**193**、**193a**、**193b**、**196**、**197**、**197a**、**197b**、**202**、**202a**、**202b**、**203**、**207**、**207a**、**207b**、**209**、**209a**、**210**、**210a**、**210b**、**213**、**216**、**216a**、**216b**、**218**、**218a**、**218b**、**219**、**219a**、**219b**、**226**、**229**、**231**、**231a**、**231b**、**240**、**240a**、**240b**、**243**、**245**、**245a**、**245b**、**246**、**246a**、**246b**、**262**、**262a**、**262b**、**263**、**263a**、**263b**、**267**、**268**、**268a**、**268b**、**272**、**272a**、**272b**、**277**、**280**、**286**、**289**、**289a**、**289b**、**292**、**295**、**302**、**309**、**313**、**317**、**343**、**343a**、**343b**、**343c**、**343d** 及 **357**，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0272】 示例性式(**I-B**) (例如，式(**I-B-1**)、式(**I-B-2**)或式(**I-B-3**))化合物包括如**表 C1** 中所描繪之化合物 **119**、**139**、**184**、**236**、**242**、**264**、**265**、**266**、**266a**、**266b**、**271**、**271a**、**276**、**276a**、**276b**、**294**、**344**、**344a**、**344b**、**344c**、**344d**、**355** 及 **356**，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0273】 示例性式(**I-C**)化合物包括如**表 C1** 中所描繪之化合物 **123**、**133**、**136**、**165** 及 **172**，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0274】 示例性式(**I-E**) (例如，式(**I-E-1**)、式(**I-E-2**)或式(**I-E-3**))化合物包括如**表 C1** 中所描繪之化合物 **147**、**147a**、**147b**、**148**、**148a**、**148b**、**149**、**150**、**161**、**161a**、**163**、**168**、**168a**、**175**、**188**、**195**、**200**、**201**、**204**、**204a**、**208**、**211**、**211a**、**212**、**212a**、**215**、**215a**、**220**、**225**、**230**、**232**、**233**、**234**、**235**、**241**、**273**、**273a**、**273b**、**274**、**274a**、**274b**、**275**、**275a**、**275b**、**278**、**278a**、**278b**、**281**、**281a**、**281b**、

282、**282a**、**282b**、**283**、**283a**、**283b**、**284**、**284a**、**284b**、**293**、**293a**、**296**、**296a**、**297**、**297a**、**297b**、**300**、**300a**、**300b**、**301**、**301a**、**301b**、**307**、**307a**、**307b**、**308**、**308a**、**308b**、**310**、**310a**、**316**、**316a**、**318**、**318a**、**319**、**319a**、**322**、**322a**、**323**、**323a**、**324**、**324a**、**325**、**325a**、**328**、**328a**、**333**、**333a**、**334**、**334a**、**335**、**335a**、**336**、**336a**、**339**、**339a**、**339b**、**340**、**340a**、**341**、**341a**、**342**、**342a**、**345**、**345a**、**346**、**346a**、**346b**、**347**、**347a**、**347b**、**349**、**349a**、**349b**、**350**、**350a**、**354**、**354a** 及 **354b**，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0275】 示例性式(**I-Ea**) (例如，式(**I-Ea-1**)、式(**I-Ea-2**)或式(**I-Ea-3**))化合物包括如**表 C1** 中所描繪之化合物 **189**、**192**、**198**、**221**、**223**、**228**、**247**、**257**、**258**、**261**、**279**、**285**、**287**、**288**、**306**、**311**、**311a**、**311b**、**312**、**353**、**353a** 及 **353b**，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0276】 示例性式(**I-Eb**) (例如，式(**I-Eb-1**)、式(**I-Eb-2**)或式(**I-Eb-3**))化合物包括如**表 C1** 中所描繪之化合物 **248**、**249**、**255**、**256**、**269**、**269a**、**270**、**270a**、**298**、**298a**、**299**、**299a**、**320**、**320a**、**320b**、**321**、**321a**、**321b**、**331**、**331a**、**331b**、**332**、**332a**、**332b**、**351**、**351a**、**351b**、**352**、**352a** 及 **352b**，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0277】 示例性式(**I-F**) (例如，式(**I-F-1**)、式(**I-F-2**)或式(**I-F-3**))化合物包括如**表 C1** 中所描繪之化合物 **138**、**138a**、**138b**、**140**、**141**、**142**、**143**、**144**、**145**、**146**、**146a**、**146b**、**151**、**171**、**171a**、**176**、**176a**、**178**、**179**、**179a**、**182**、**182a**、**185**、**185a**、**191**、**214**、**214a**、**227**、**227a**、**239**、**239a** 及 **244**，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0278】 示例性式(**I-G**)化合物包括如**表 C1** 中所描繪之化合物 **190**、**199**、**250**、**250a**、**254** 及 **254a**，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0279】 示例性式(**I-H**) (例如，式(**I-H-1**)、式(**I-H-2**)或式(**I-H-3**))化合物包括如**表 C1** 中所描繪之化合物 **152**、**153**、**154**、**154a**、**183**、**183a**、**251**、**251a**、**252**

及 **252a**，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0280】　在一些實施例中，式(**I**)或式(**II**)化合物係選自由**表 C2** 中之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組成之群。

表 C2

編號	化合物名稱
101	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
102	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)苯胺基]-3-側氧基-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
103	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
104	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
105	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
106	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
107	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-3-側氧基-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
108	2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-側氧基己基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺
109	2-(5-(1-((3R,5R,7R)-金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((10-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-10-側氧基癸基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺
110	2-(5-(1-((3r,5r,7r)-金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((12-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-12-側氧基十二烷基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺
111	2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-側氧基己基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺
112	2-[5-[1-(1-金剛烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[[10-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-10-側氧基-癸基]胺甲醯基]-2-吡啶基]-N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-8-甲醯胺
113	2-(5-(1-((3r,5r,7r)-金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((12-((3-(2,6-二側

編號	化合物名稱
	氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-12-側氧基十二烷基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺
114	2-[5-[1-(1-金剛烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[[8-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-8-側氧基-辛基]胺甲醯基]-2-吡啶基]-N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-8-甲醯胺
115	2-(5-(1-((1R,3S)-金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺
116	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
116a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
117	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
117a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
118	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]苯氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
119	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
120	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
121	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
122	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
123	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
124	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-3-側氧基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
124a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
125	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-

編號	化合物名稱
	(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-3-側氧基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
125a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
126	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸
127	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((1R,5S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
128	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
129	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
130	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
131	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
131a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,6S)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
132	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
133	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
134	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-((4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)苯基)胺基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
135	N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[5-(1-苯甲基-5-甲基-吡唑-4-基)-6-[[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]胺甲醯基]-2-吡啶基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-8-甲醯胺
136	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
137	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)庚基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
138	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-

編號	化合物名稱
	(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-3-側氧基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
138a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
138b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
139	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
140	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
141	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
142	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
143	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
144	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
145	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
146	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-3-側氧基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
146a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
146b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
147	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
147a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
147b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-

編號	化合物名稱
	(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
148	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
148a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
148b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
149	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
150	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
151	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
152	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
153	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
154	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
154a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((3R,5S)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
155	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
156	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
157	2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((8-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-8-側氧基辛基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺
158	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
159	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-

編號	化合物名稱
	(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
159a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3R,5S)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
160	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
160a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
160b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
161	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
161a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
162	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
162a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
162b	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
163	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
164	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-1-甲基-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
164a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
164b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
165	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
166	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-

編號	化合物名稱
	(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
167	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
167a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
167b	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
168	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
168a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
169	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
169a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
169b	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
170	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
171	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-3-側氧基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
171a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
172	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
173	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
173a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
173b	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3R)-3-[1-

編號	化合物名稱
	[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
174	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
174a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3r,5S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
174b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
175	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
176	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
176a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
177	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
177a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
178	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
179	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
179a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
180	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
180a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
180b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3R)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
181	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-

編號	化合物名稱
	(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
182	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
182a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
183	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
183a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(3S,5R)-4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
184	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
185	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
185a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
186	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
186a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
186b	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
187	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
187a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
187b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
188	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[[7-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
189	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-

編號	化合物名稱
	(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
190	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
191	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
192	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
193	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,3-二氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
193a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
193b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
194	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
195	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
196	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
197	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,3-二氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
197a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
197b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
198	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
199	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
200	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[[4-[3-

編號	化合物名稱
	(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
201	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
202	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
202a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
202b	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
203	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
204	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
204a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
205	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
206	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[7-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]庚氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
207	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
207a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
207b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
208	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
209	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
209a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-

編號	化合物名稱
	4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
210	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
210a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
210b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
211	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
211a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)乙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
212	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
212a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
213	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
214	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-4-側氧基-丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
214a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
215	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
215a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
216	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-1-甲基-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
216a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
216b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2R)-

編號	化合物名稱
	1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
217	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
218	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
218a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
218b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
219	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
219a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
219b	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
220	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
221	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
222	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((6-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
223	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
224	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
224a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
224b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3r,5S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
225	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-(4-(3-

編號	化合物名稱
	(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
226	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[[7-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
227	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-4-側氧基-丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
227a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
228	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
229	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
230	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
231	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
231a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
231b	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
232	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
233	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
234	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
235	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
236	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
237	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-

編號	化合物名稱
	(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
238	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
239	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-3-側氧基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
239a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
240	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
240a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
240b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
241	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
242	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
243	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
244	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
245	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
245a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
245b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
246	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
246a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R)-4-

編號	化合物名稱
	(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
246b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
247	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
248	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
249	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
250	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
250a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
251	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-3-側氧基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
251a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
252	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-3-側氧基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
252a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
253	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]-3-側氧基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
253a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
254	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
254a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
255	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-

編號	化合物名稱
	[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
256	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
257	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
258	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
259	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]-3-側氧基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
259a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
260	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((2-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
261	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
262	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[[8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
262a	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
262b	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
263	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
263a	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
263b	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
264	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
265	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((7-(2-((3-

編號	化合物名稱
	(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
266	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
266a	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((3R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
266b	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
267	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
268	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[[8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
268a	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
268b	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
269	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
269a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
270	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
270a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
271	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
271a	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
271b	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
272	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[8-[2-[[3-

編號	化合物名稱
	(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
272a	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
272b	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2R)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
273	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
273a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
273b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
274	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
274a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
274b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
275	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
275a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
275b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
276	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
276a	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((2R)-4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
276b	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((2S)-4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
277	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(2-(2-((3-

編號	化合物名稱
	(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
278	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
278a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
278b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
279	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
280	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[6-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
281	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
281a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
281b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
282	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-甲基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
282a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
282b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
283	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
283a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
283b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
284	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-

編號	化合物名稱
	(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-甲基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
284a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
284b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
285	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
286	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[2-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
287	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[3-[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]丙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
288	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[3-[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]丙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
289	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[6-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-6-氮雜螺[2.5]辛-2-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
289a	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
289b	*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
290	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
291	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
292	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
293	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-7-氟-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
293a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
294	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[4-[1-[2-[[3-

編號	化合物名稱
	(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
295	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
296	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
296a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
297	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
297a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
297b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
298	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
298a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
299	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
299a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
300	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
300a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
300b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
301	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
301a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-

編號	化合物名稱
	(3-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
301b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
302	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-7-氟-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
303	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
304	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
305	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)丙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
306	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1'-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
307	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-甲基-丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
307a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
307b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
308	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-3-甲基-丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
308a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
308b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
309	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[5-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
310	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-1-甲基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
310a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-

編號	化合物名稱
	((2R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
310b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
311	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
311a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
311b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
312	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
313	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-甲酸
314	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸
316	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
316a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
317	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
318	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3,3-二甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
318a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
319	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丁基]環己氧基]-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-甲酸
319a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸
320	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[3-[3-

編號	化合物名稱
	(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯啶-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
320a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
320b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
321	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[3-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯啶-1-基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
321a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
321b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
322	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3,3-二甲基-哌嗪-1-基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
322a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
323	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2,2-二甲基-哌嗪-1-基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
323a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
324	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1,7-二甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
324a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
325	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1,5-二甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
325a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
326	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-1-哌啶基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
326a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-

編號	化合物名稱
	(4-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
327	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氧基-1-哌啶基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
327a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
328	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-甲酸
328a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸
329	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丁基]環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸
329a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸
330	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸
330a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸
331	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[3-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯啶-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
331a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
331b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
332	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[3-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯啶-1-基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
332a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
332b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
333	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-

編號	化合物名稱
	(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]戊基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
333a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((4S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
333b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((4R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
334	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1,7-二甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
334a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
335	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1,5-二甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
335a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
336	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2,2-二甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
336a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
337	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基-1-哌啶基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
337a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
338	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氧基-1-哌啶基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
338a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
339	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
339a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
339b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-

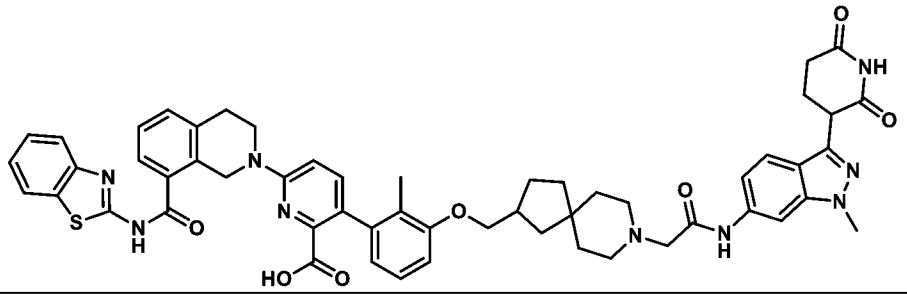
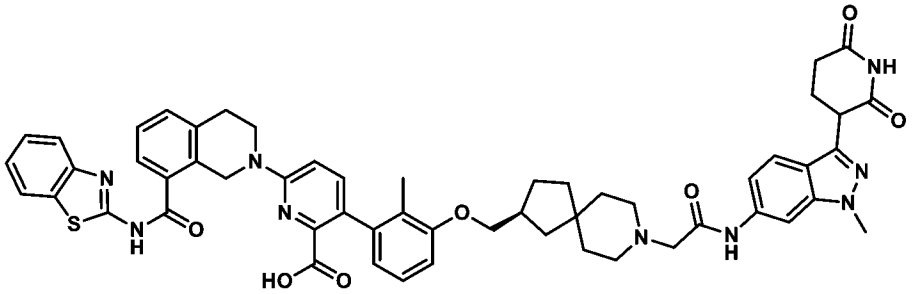
編號	化合物名稱
	(4-((3S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
340	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-3-甲基-丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
340a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
341	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-3-甲基-丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
341a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
342	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-4-甲基-戊基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
342a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
343	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
343a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R,4R)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
343b	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
343c	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S,4R)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
343d	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2S,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
344	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
344a	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2S,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
344b	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2R,4R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
344c	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2R,4S)-

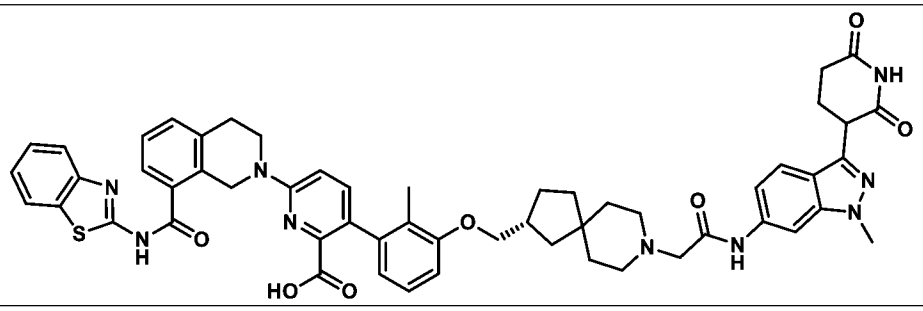
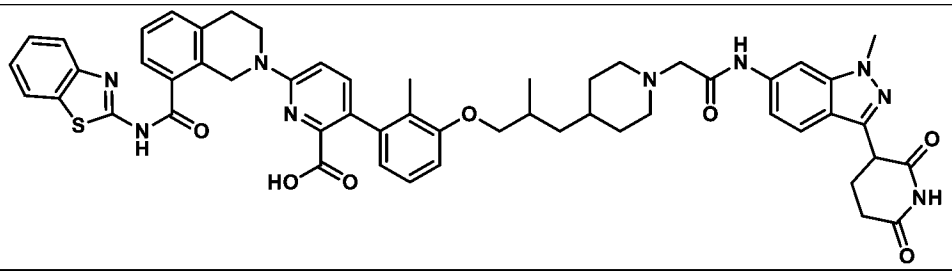
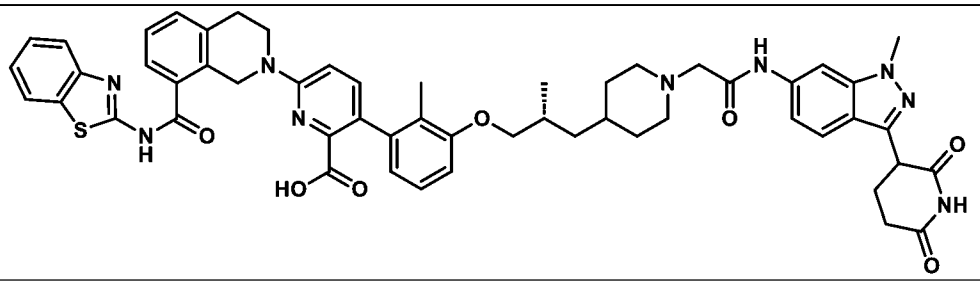
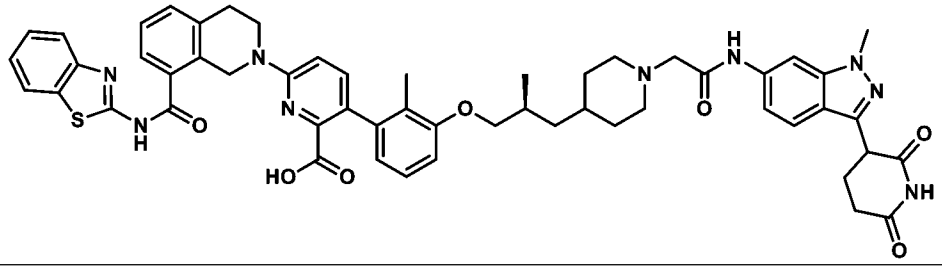
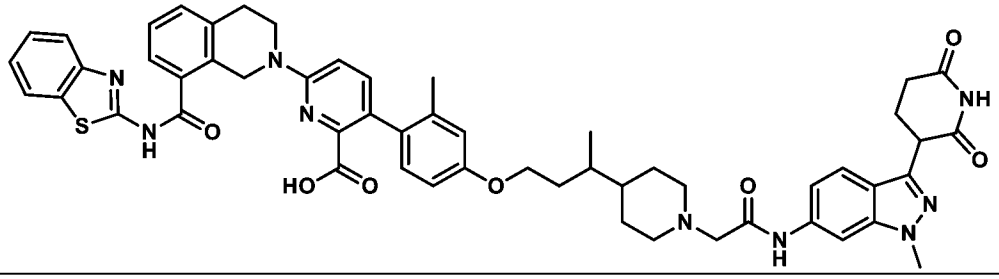
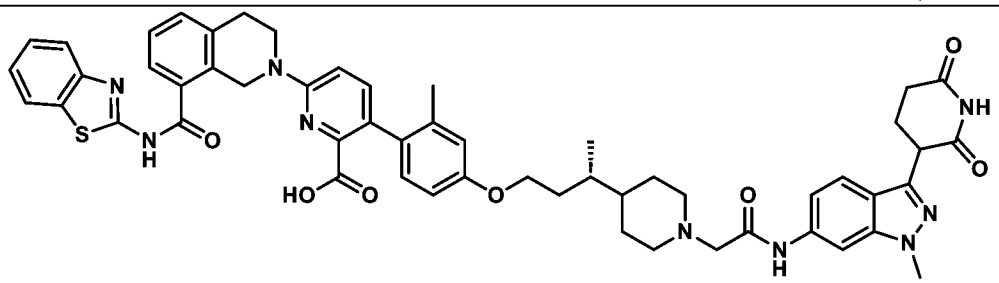
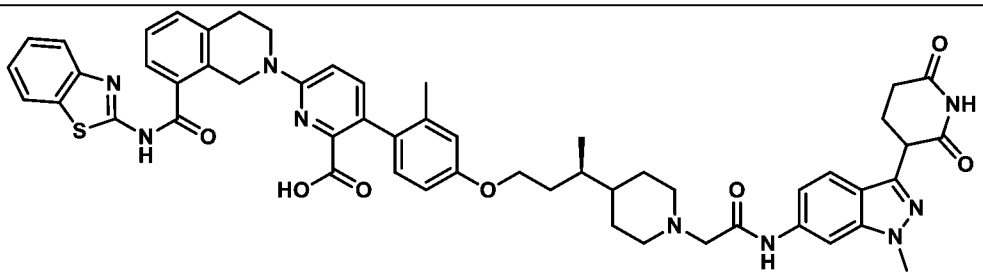
編號	化合物名稱
	1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
344d	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((2S,4R)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
345	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
345a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
346	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
346a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
346b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
347	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
347a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
347b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
349	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]戊基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
349a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((4S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
349b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((4R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
350	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-4-甲基-戊基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
350a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
351	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[3-[3-

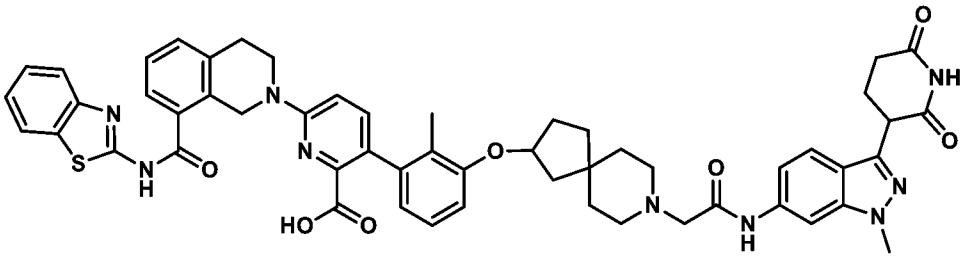
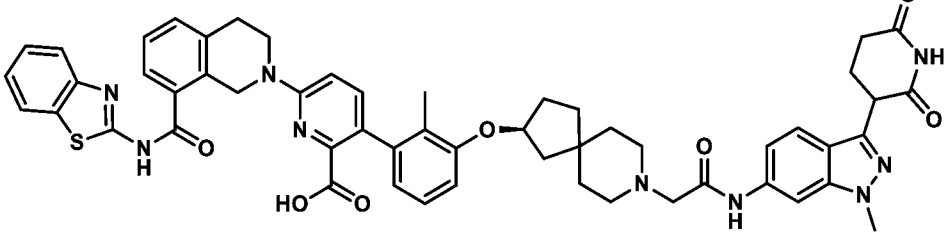
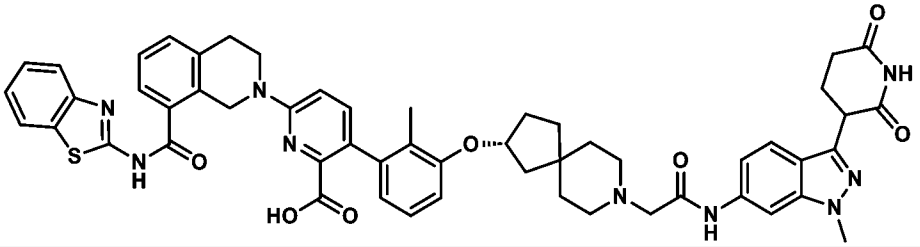
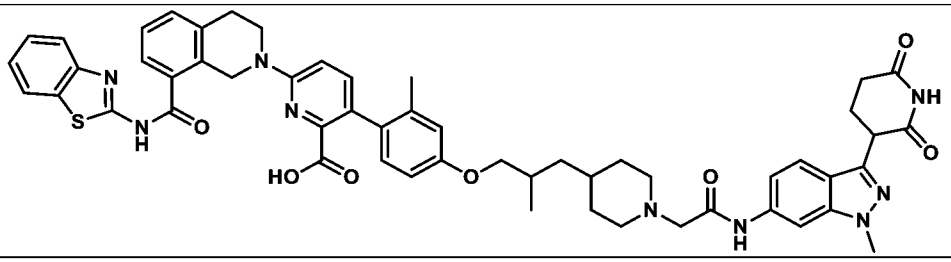
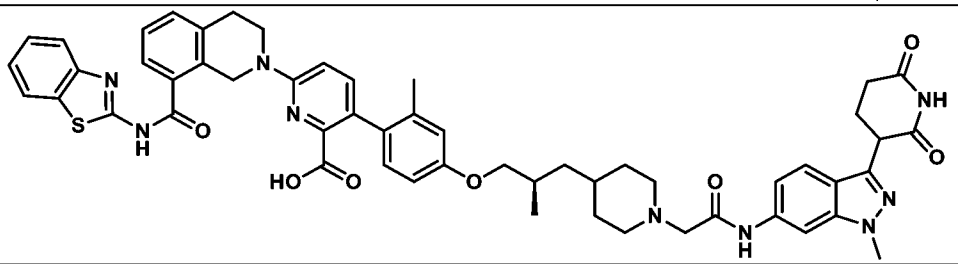
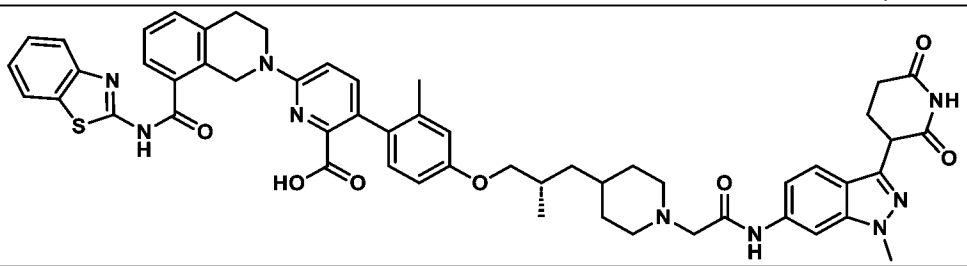
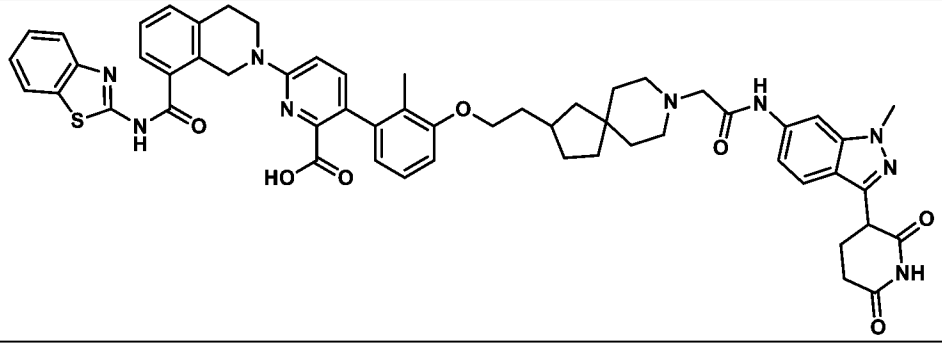
編號	化合物名稱
	(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
351a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
351b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
352	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[3-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
352a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
352b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
353	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((4-(3-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
353a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
353b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
354	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
354a	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2S,6R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
354b	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S,6S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
355	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸
356	6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸
357	6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

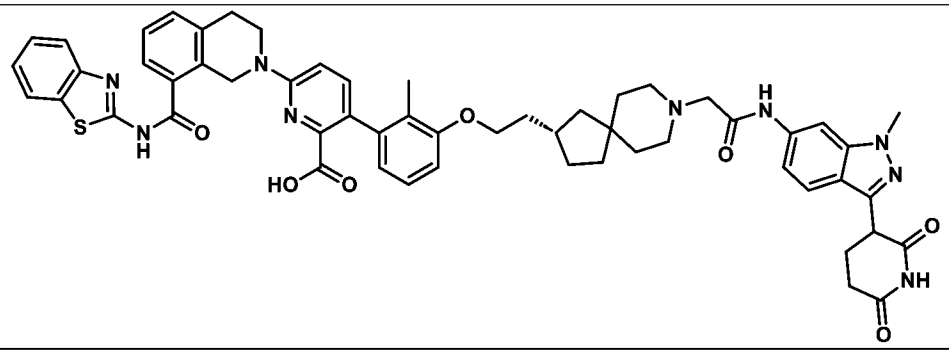
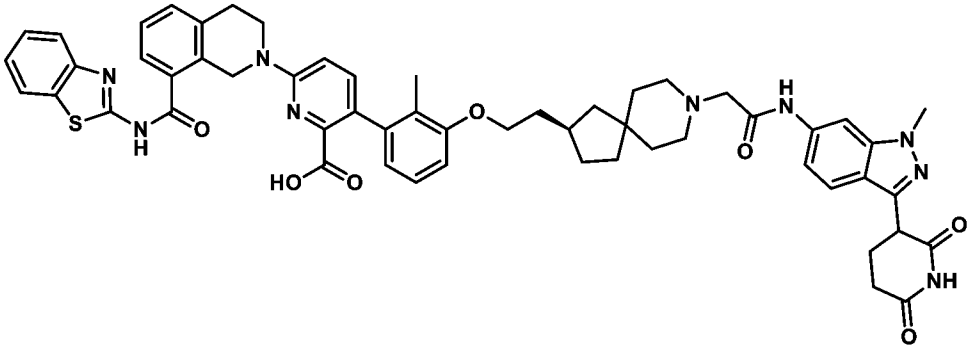
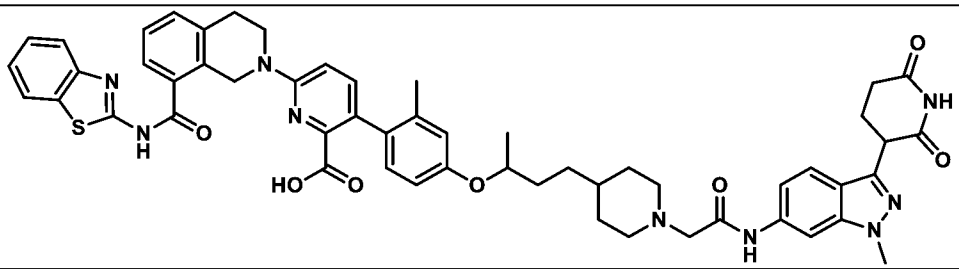
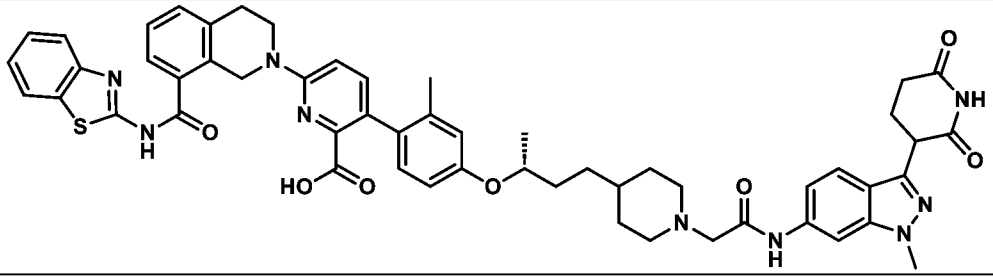
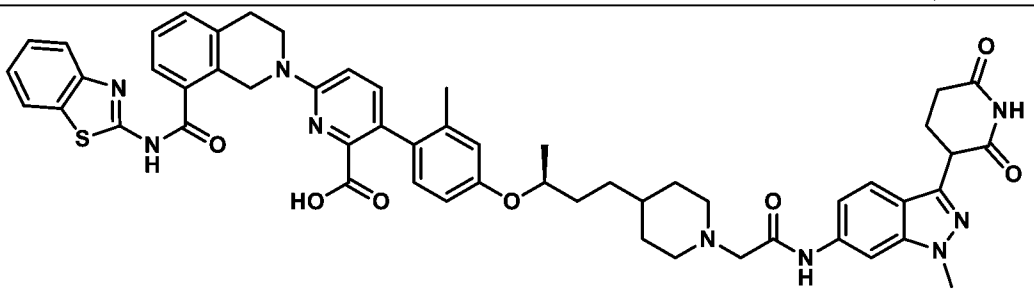
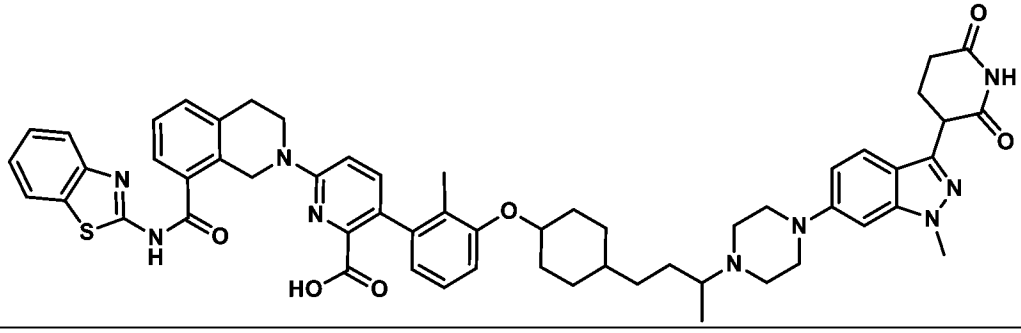
【0281】 使用涉及立體異構混合物之解析(例如，立體異構物之 SFC 分離)的方法合成式(**I**)或式(**II**)化合物之某些實例。在**表 C1** 中，此等化合物中經解析之立體異構源中心用「*or1*」或「*or2*」增強立體化學符號標記。在一些情況下，在合成之最後一個步驟期間進行立體異構解析，從而提供式(**I**)或式(**II**)化合物之個別立體異構物。或者，在一些其他情況下，對中間物或起始物質進行解析，其中可對中間物或起始物質之組成性立體異構物中之每一者獨立地進行合成之後續步驟以提供作為獨立立體異構物之各別式(**I**)或式(**II**)化合物。解析方法及經解析之中間物與式(**I**)或式(**II**)化合物之間的相關性揭示於本文之實例中及**表 P1** 中。一般熟習此項技術者將理解，在用於立體異構解析之任一種方法下，提供在經解析之立體異構源中心處具有(*R*)及(*S*)兩種構型之立體異構物。參見**表 C3**，其中立體異構物含有 *or1* 符號之**表 C1** 化合物以非立體異構源形式提供，繼之以具有*(R)*及*(S)*構型之各別立體異構物。

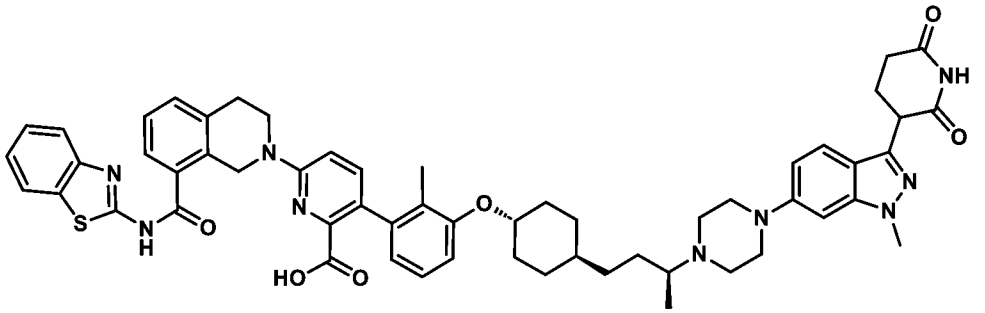
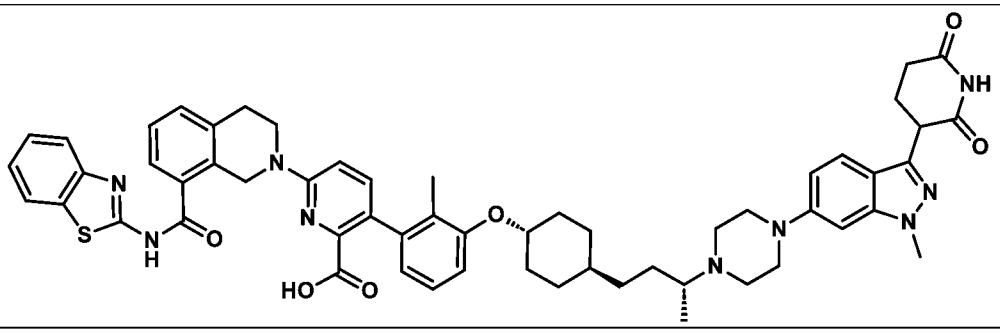
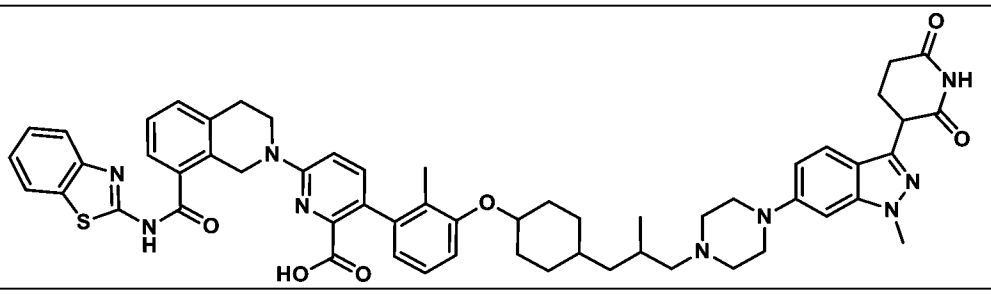
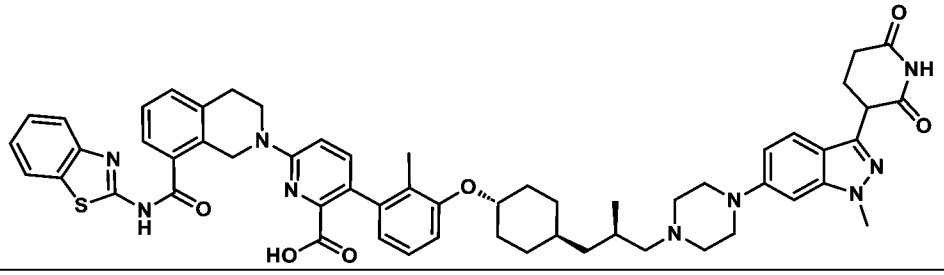
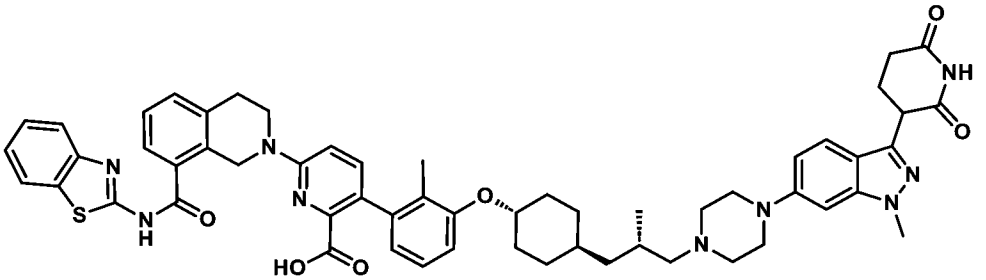
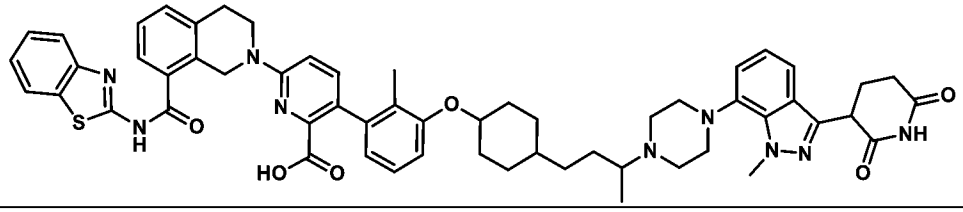
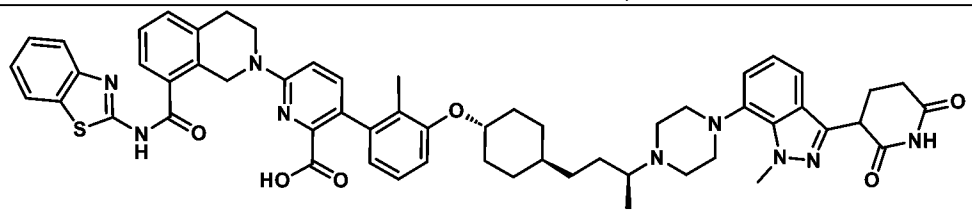
表 C3

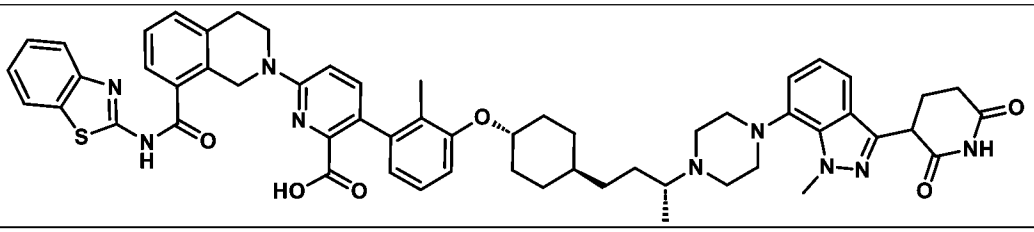
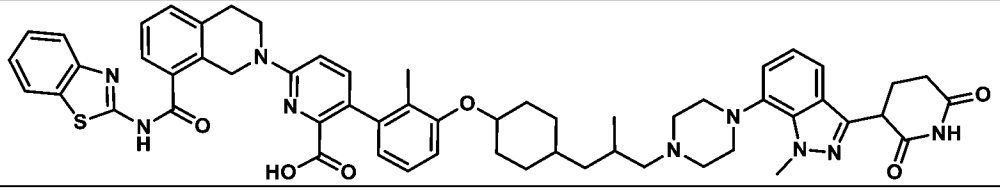
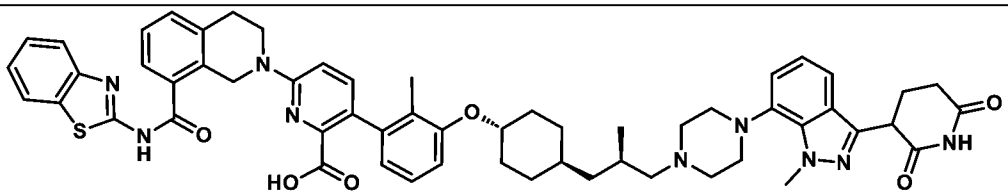
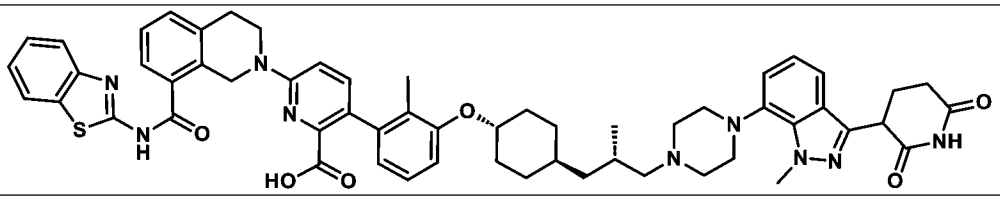
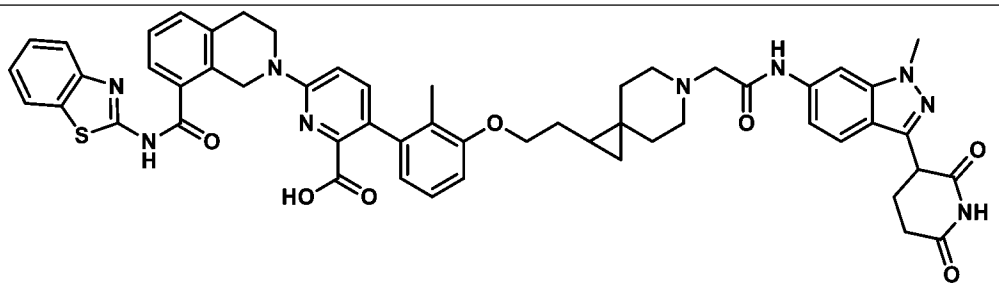
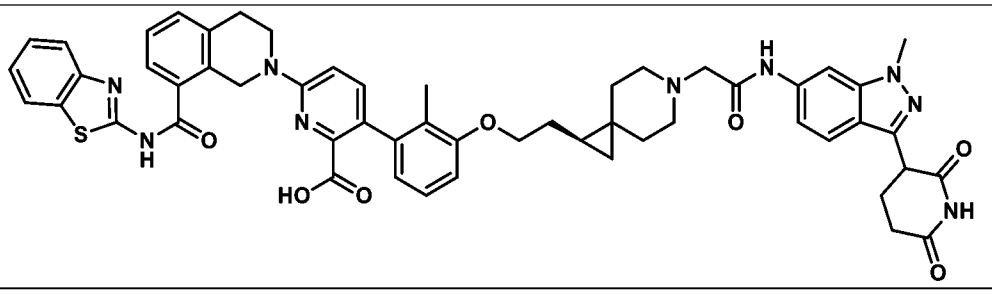
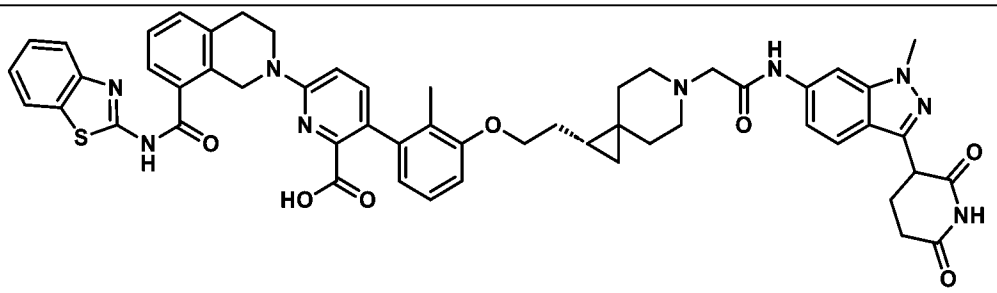
編號	化合物結構
262	
	

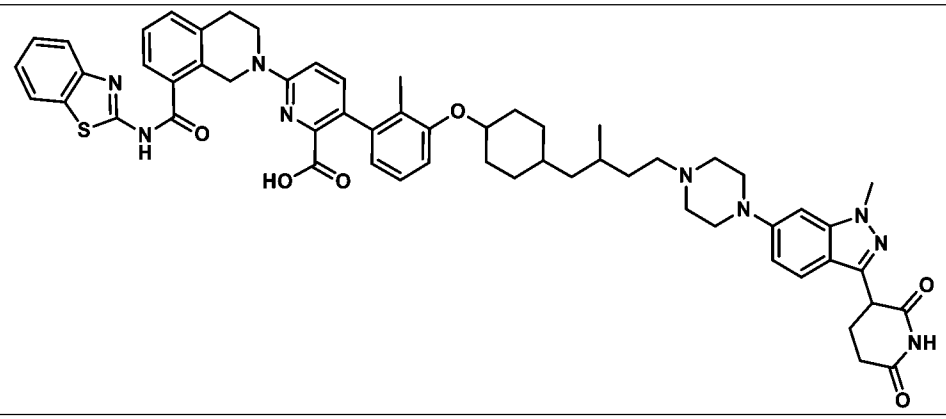
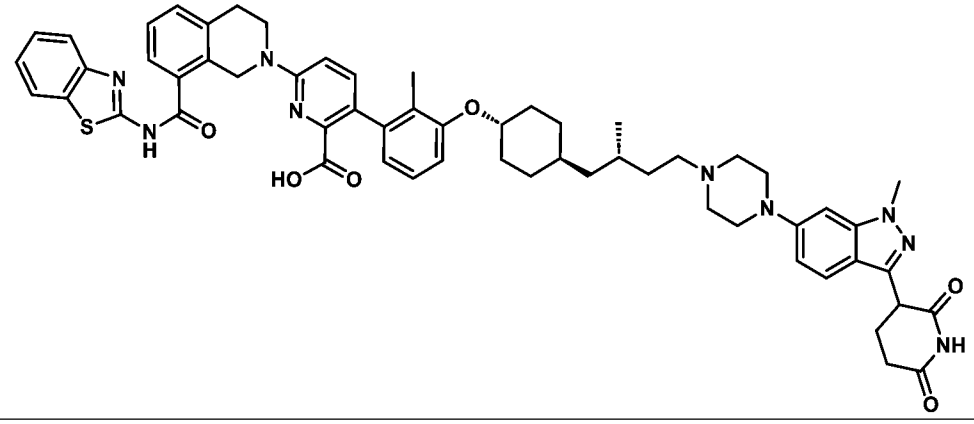
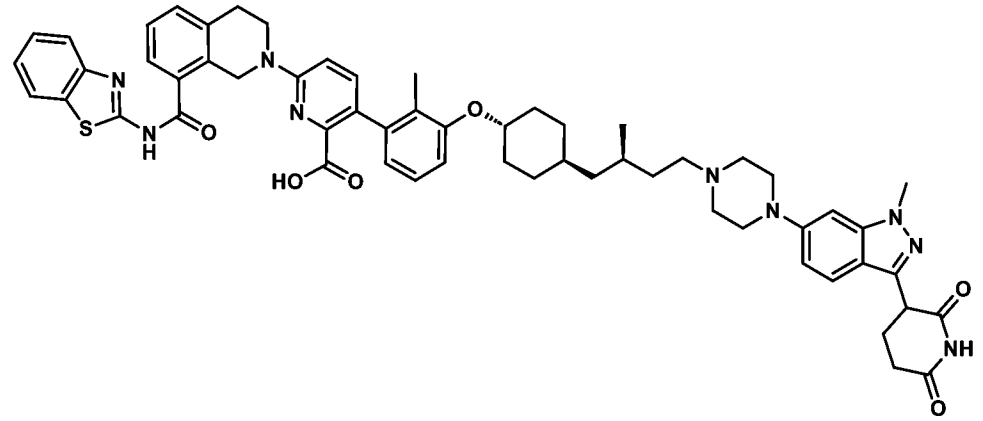
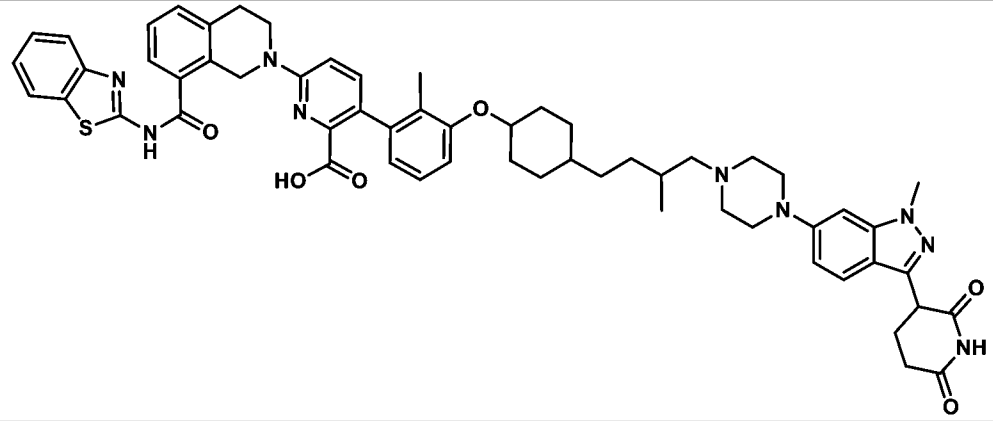
	
263	
	
	
266	
	
	

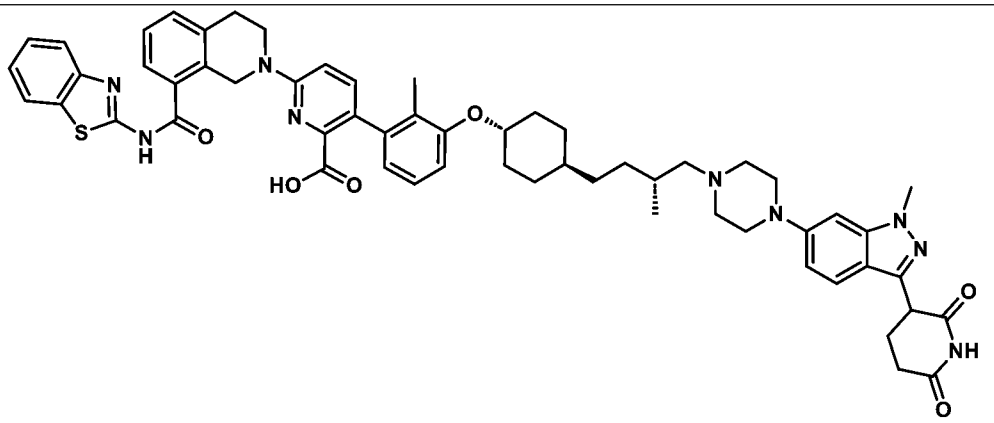
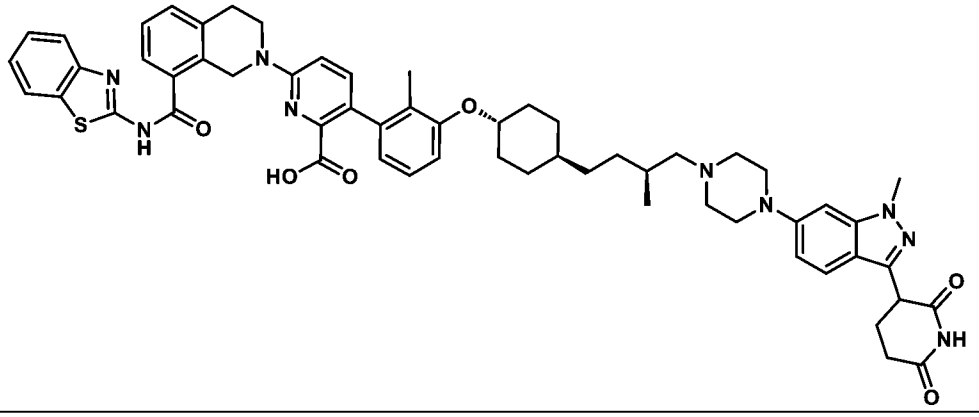
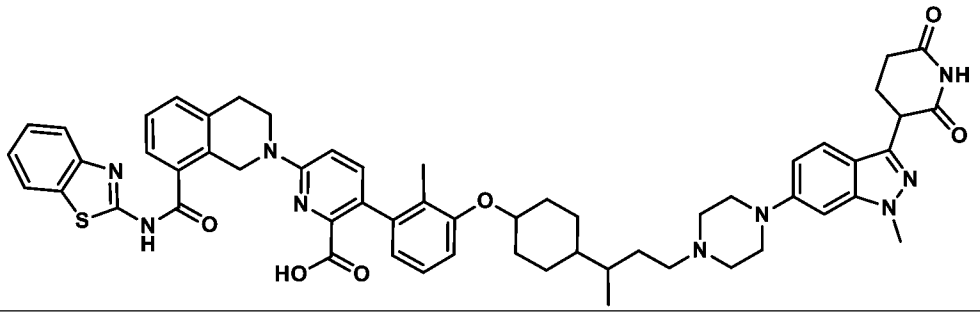
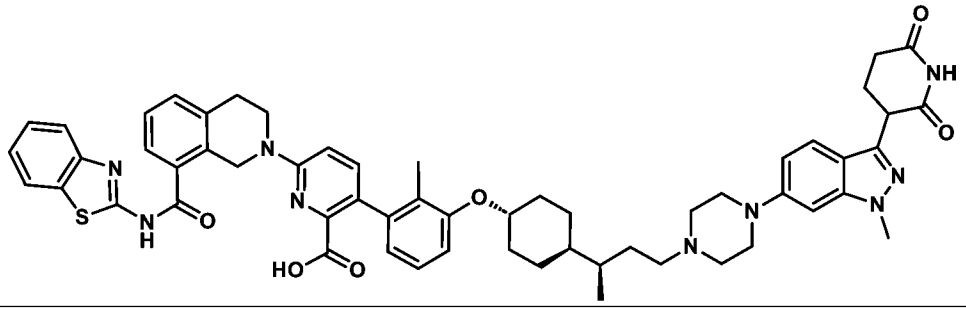
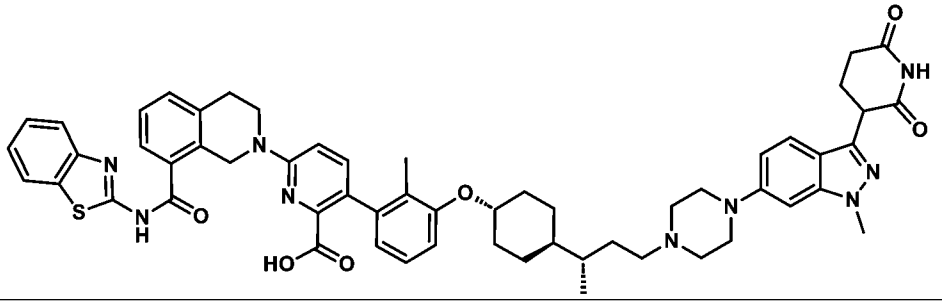
268	
	
	
271	
	
	
272	

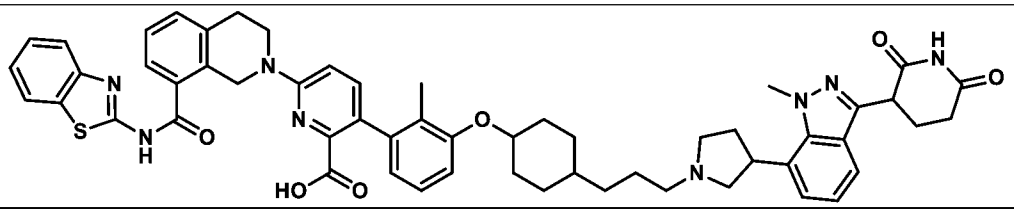
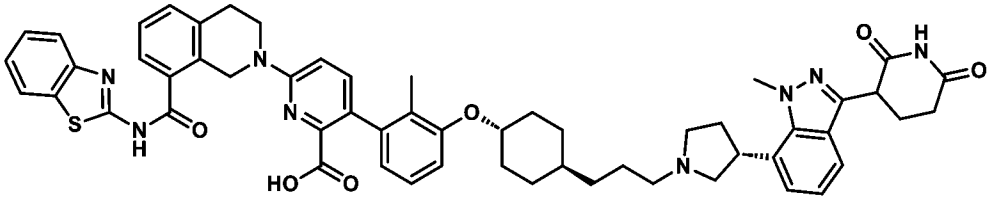
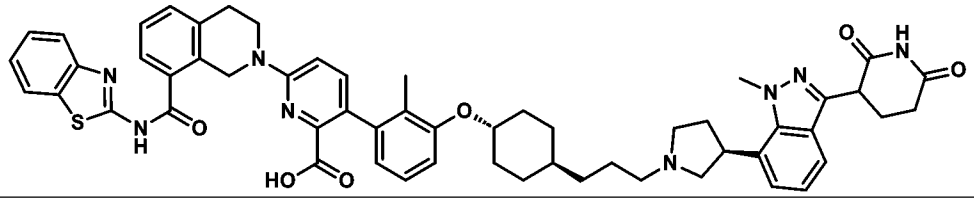
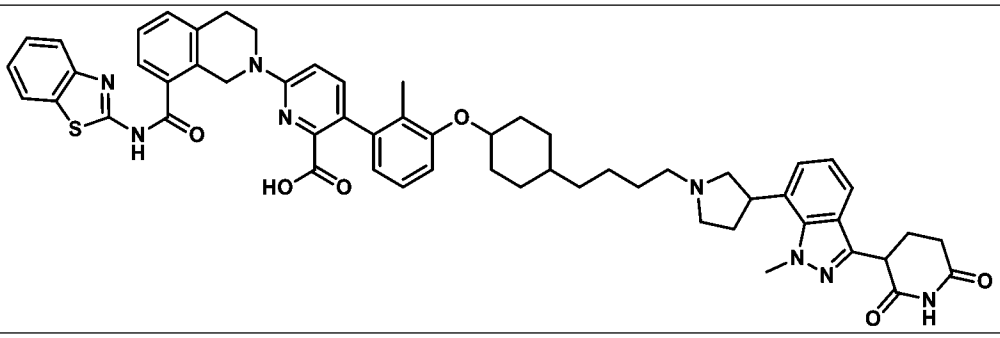
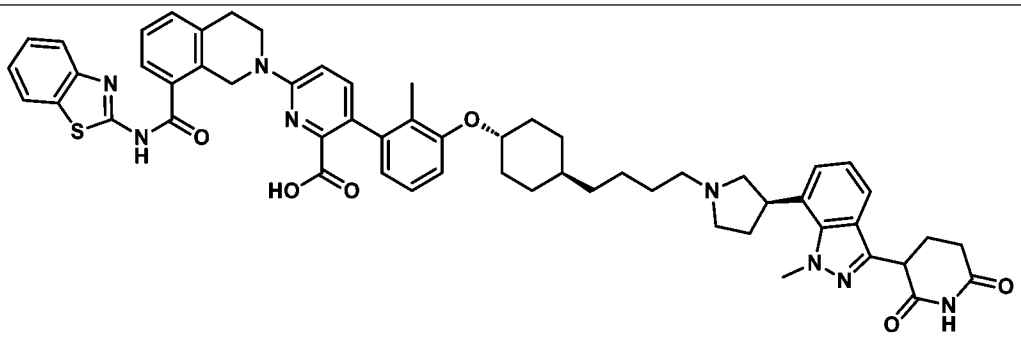
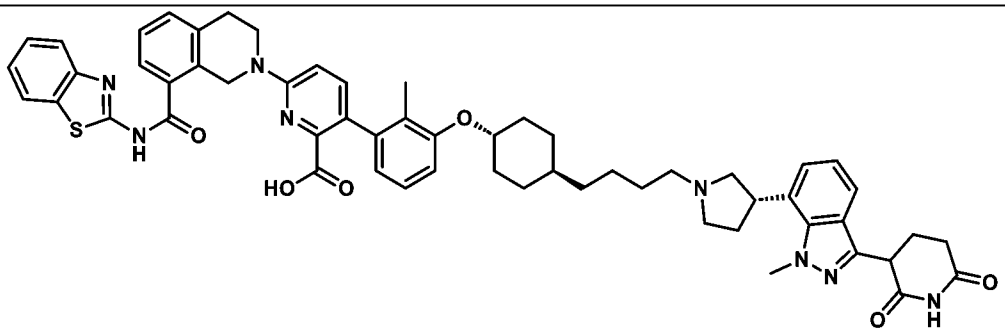
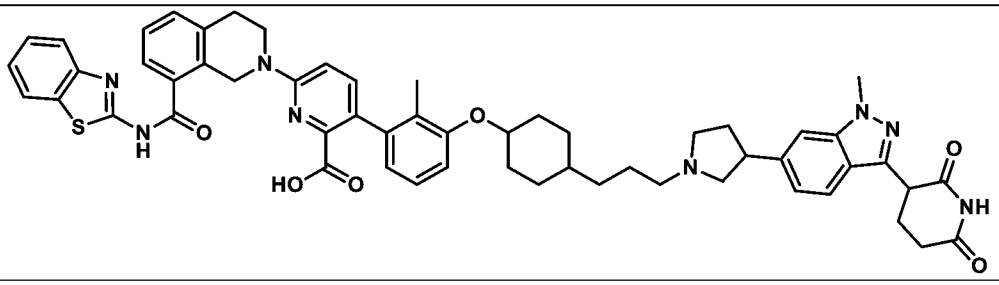
	
	
276	
	
	
281	

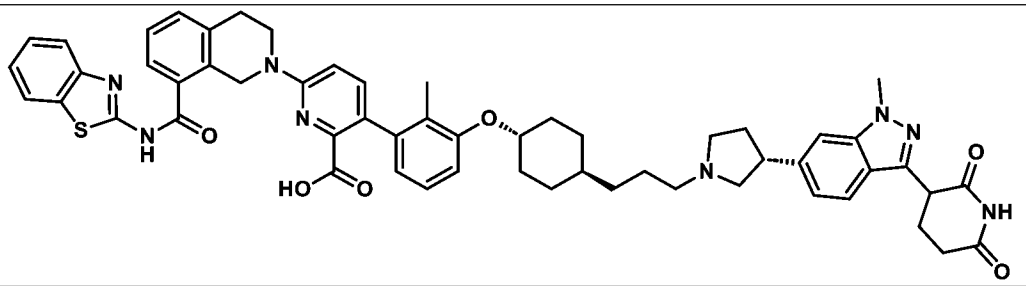
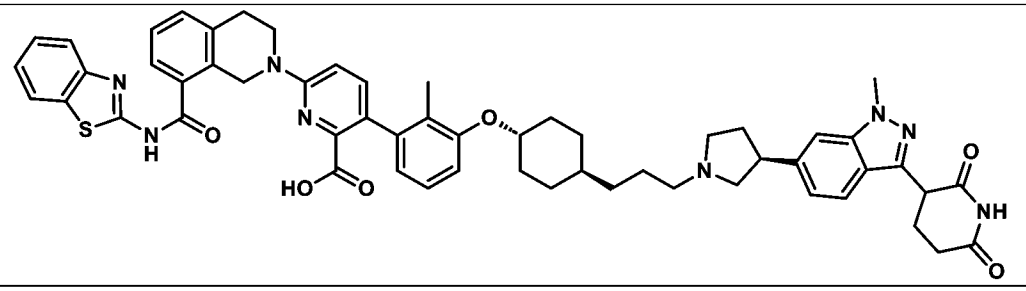
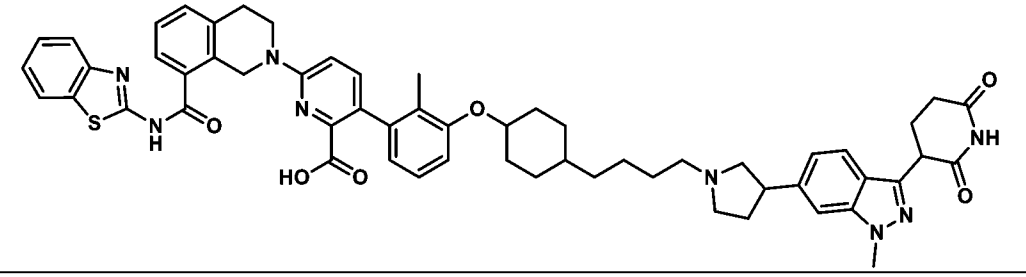
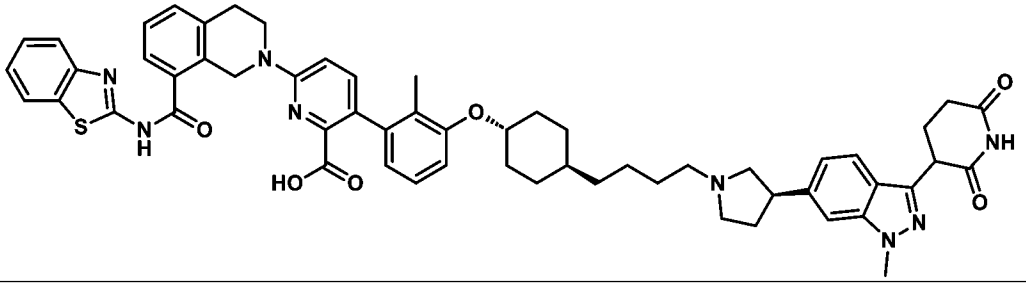
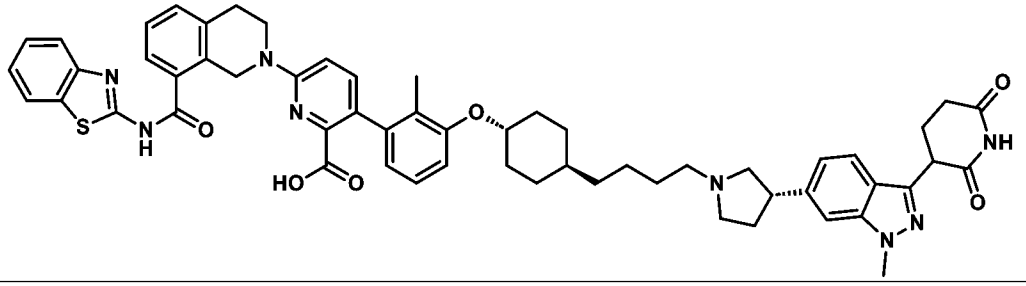
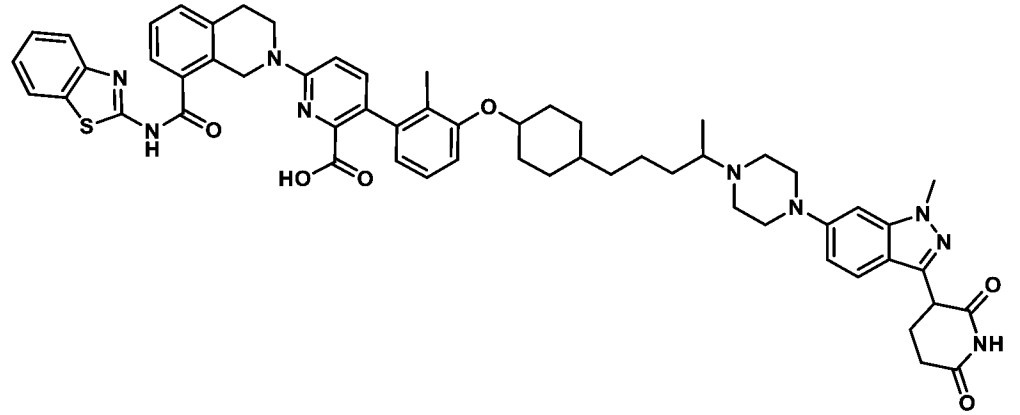
	
	
282	
	
	
283	
	

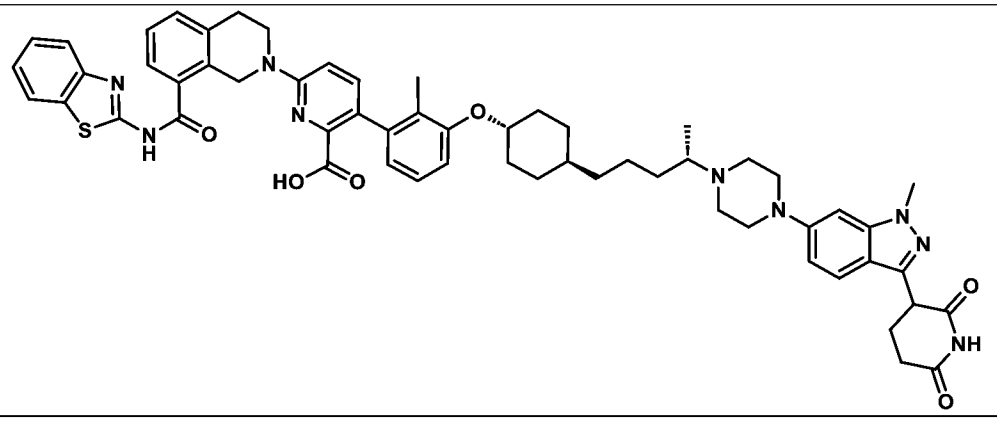
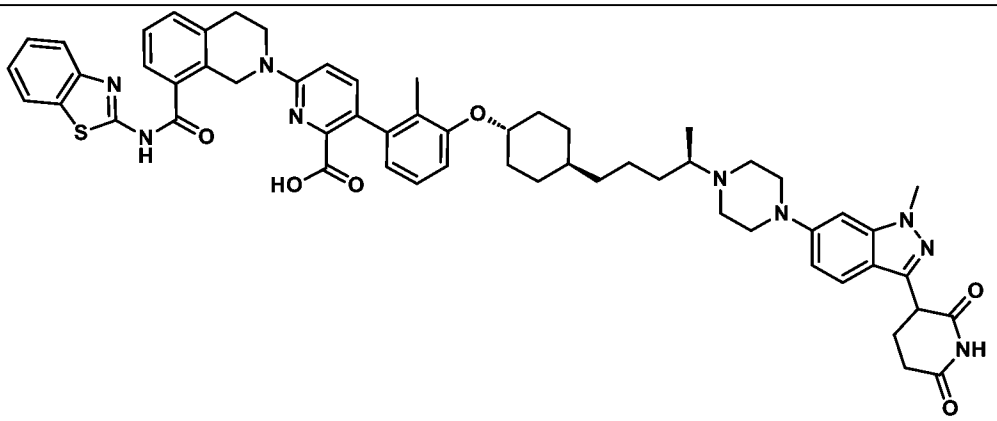
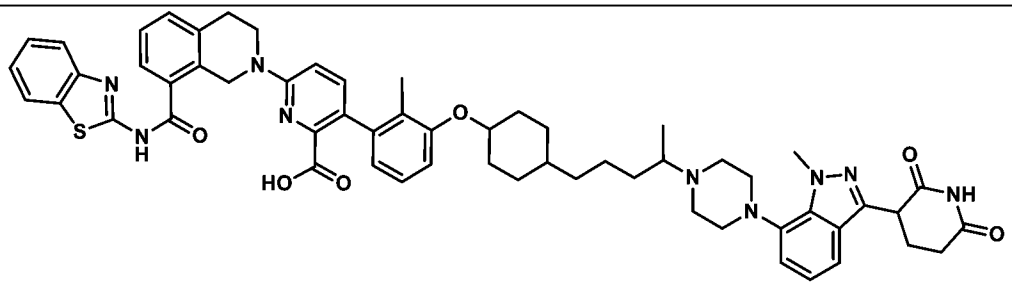
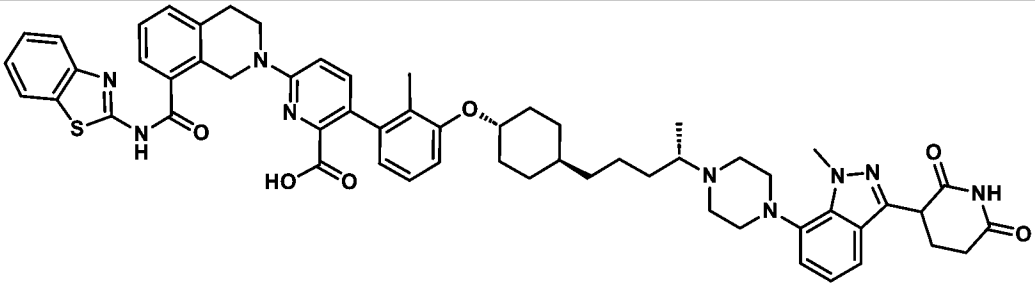
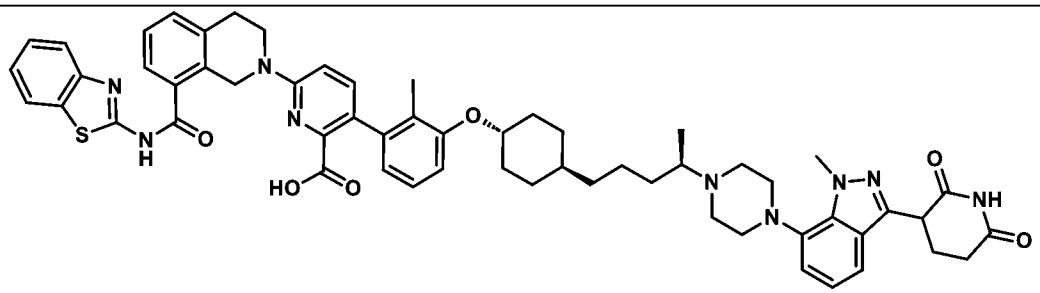
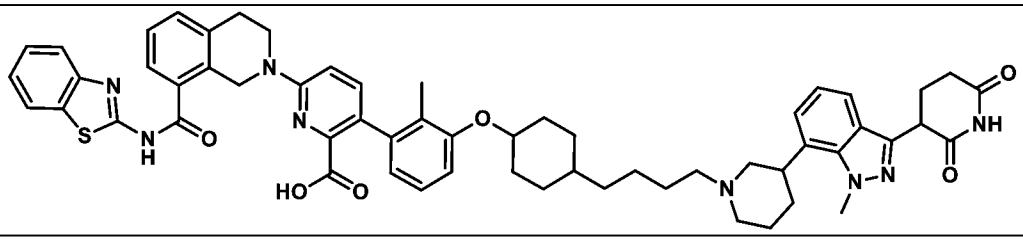
	
284	
	
	
289	
	
	

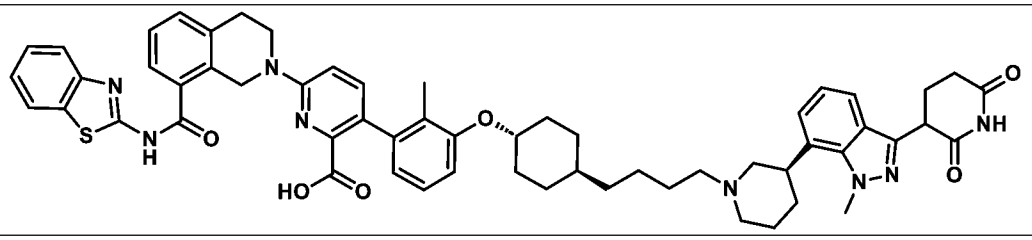
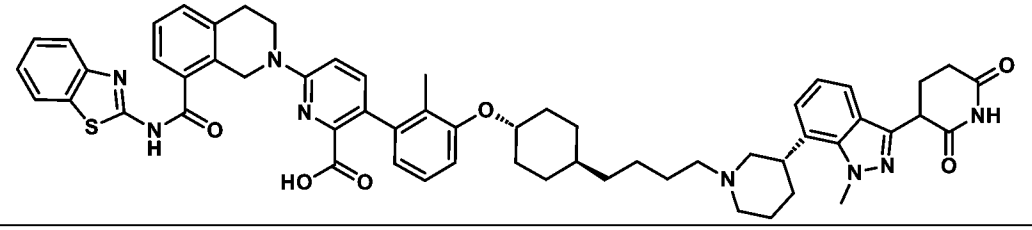
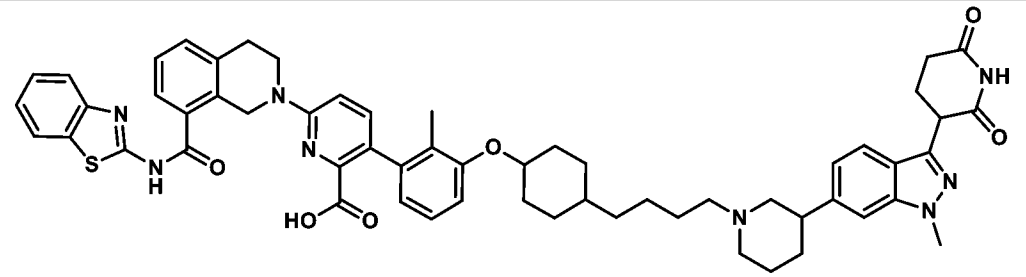
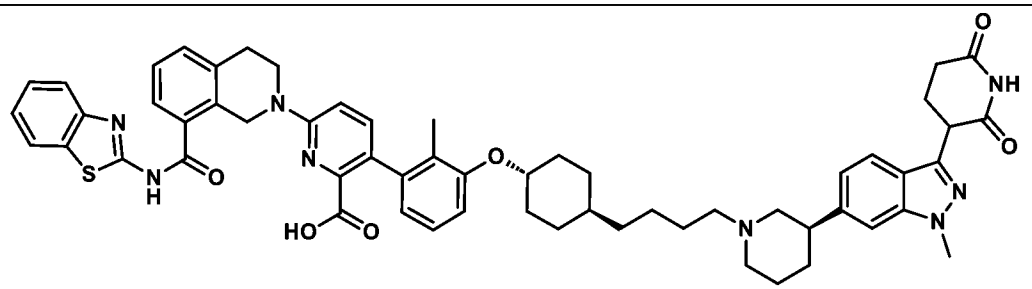
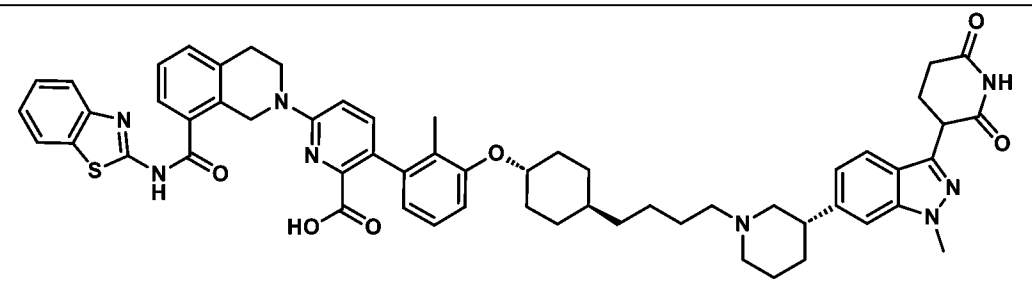
307	
	
	
308	

	
	
310	
	
	

320	
	
	
321	
	
	
331	

	
	
332	
	
	
333	

	
	
349	
	
	
351	

	
	
352	
	
	

【0282】 在一些實施例中，式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3)**)、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3)**)、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3)**)、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3)**)、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3)**)、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)**))或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以小於 1 μM (例如，小於 750 nM、小於 500 nM 或小於 200 nM)之 EC_{50} 降低表現 BCL-X_L 蛋白質之細胞株之細胞存活力。在一些實施例中，

化合物以小於 200 nM (例如，小於 150 nM、小於 200 nM、小於 100 nM、小於 10 nM、小於 1 nM)之 EC_{50}降低表現 BCL-X_L蛋白質之細胞株之細胞存活力。舉例而言，化合物可以介於 0.1 nM 至 100 nM 之間、介於 0.1 nM 至 50 nM 之間、介於 1 nM 至 50 nM 之間、介於 1 nM 至 20 nM 之間或介於 0.1 nM 至 1 nM 之間的 EC_{50}降低表現 BCL-X_L蛋白質之細胞株之細胞存活力。

【0283】 在一些實施例中，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽以小於 1 μM (例如，小於 750 nM、小於 500 nM 或小於 200 nM)之 DC_{50}誘導表現 BCL-X_L蛋白質之細胞株之 BCL-X_L蛋白質降解。在一些實施例中，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽以小於 200 nM (例如，小於 150 nM、小於 200 nM、小於 100 nM、小於 10 nM、小於 1 nM)之 DC_{50}誘導表現 BCL-X_L蛋白質之細胞株之 BCL-X_L蛋白質降解。舉例而言，化合物可以介於 0.1 nM 至 100 nM 之間、介於 0.1 nM 至 50 nM 之間、介於 1 nM 至 50 nM 之間、介於 1 nM 至 20 nM 之間或介於 0.1 nM 至 1 nM 之間的 DC_{50}誘導表現 BCL-X_L蛋白質之細胞株之 BCL-X_L蛋白質降解。

【0284】 在一些實施例中，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、

(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽以小於 70% (例如，小於 50%、小於 30%、小於 20%或小於 10%)之 Y_{min} 誘導表現 BCL-X_L 蛋白質之細胞株之 BCL-X_L 蛋白質降解。在一些實施例中，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽以小於 50% (例如，小於 40%、小於 30%、小於 20%、小於 10%或小於 5%)之 Y_{min} 誘導表現 BCL-X_L 蛋白質之細胞株之 BCL-X_L 蛋白質降解。在一些實施例中，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽以小於 30% (例如，小於 25%、小於 20%、小於 15%、小於 10%或小於 5%)之 Y_{min} 誘導表現 BCL-X_L 蛋白質之細胞株之 BCL-X_L 蛋白質降解。舉例而言，化合物可以約 1%至約 70% (例如，約 5%至約 50%或約 10%至約 30%)之 Y_{min} 誘導表現 BCL-X_L 蛋白質之細胞株之 BCL-X_L 蛋白質降解。

【0285】　本文亦提供一種 BCL-X_L 蛋白質，該蛋白質與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)

或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽非共價結合。

【0286】 本文亦提供一種三元複合物，該三元複合物包含 BCL-X_L 蛋白質，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及 CRBN 蛋白質或其一部分。

化學定義

【0287】 術語「鹵基」係指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

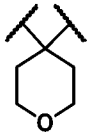
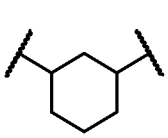
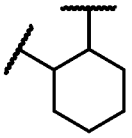
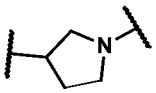
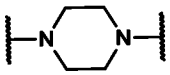
【0288】 術語「側氧基」係指二價雙鍵結之氧原子(亦即，「=O」)。如本文所用，側氧基連接至碳原子以形成羰基。

【0289】 術語「烷基」係指可為直鏈或支鏈之飽和非環狀烴基，其含有所指示之碳原子數。舉例而言，C_{1-10} 指示該基團可在其中具有 1 至 10 個(包括首尾)碳原子。烷基可未經取代或經一或多個取代基取代。非限制性實例包括甲基、乙基、異丙基、三級丁基、正己基。如在此上下文中所用，術語「飽和」意指在組成性碳原子與由氫佔據之其他可用價數及/或如本文所定義之其他取代基之間僅存在單鍵。

【0290】 術語「鹵烷基」係指其中一或多個氫原子經獨立選擇之鹵基置換的烷基(例如，$-CF_3$、$-CHF_2$ 或$-CH_2F$)。

【0291】 術語「烷氧基」係指-O-烷基(例如，$-OCH_3$)。

【0292】 術語「伸烷基」係指二價烷基(例如，$-CH_2-$)。類似地，諸如「伸環烷

基」及「伸雜環基」之術語分別係指二價環烷基及雜環基。為避免疑義，在「伸環烷基」及「伸雜環基」中，兩個基團可在同一環碳原子上(例如，偕二基，諸如  或 )或不同環原子(例如，環碳及/或氮原子(例如，鄰位環碳及/或氮原子))上(例如，  、  、  、 )。

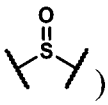
【0293】　術語「烯基」係指可為直鏈或支鏈之非環狀烴鏈，其具有一或多個碳碳雙鍵。烯基部分含有所指示之碳原子數。舉例而言，C_{2-6}指示該基團可在其中具有 2 至 6 個(包括首尾)碳原子。烯基可未經取代或經一或多個取代基取代。

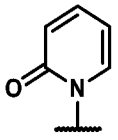
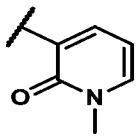
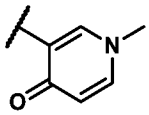
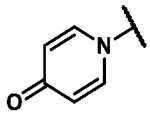
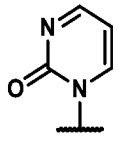
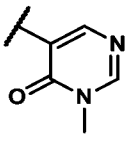
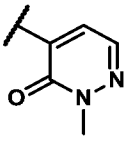
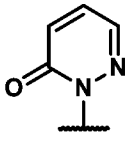
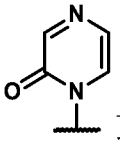
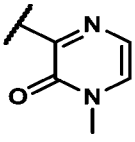
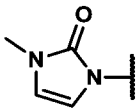
【0294】　術語「炔基」係指可為直鏈或支鏈之非環狀烴鏈，其具有一或多個碳碳參鍵。炔基部分含有所指示之碳原子數。舉例而言，C_{2-6}指示該基團可在其中具有 2 至 6 個(包括首尾)碳原子。炔基可未經取代或經一或多個取代基取代。

【0295】　術語「芳基」係指 6-20 個碳之單環、雙環、三環或多環基團，其中系統中之至少一個環為芳族(例如，6 個碳之單環、10 個碳之雙環或 14 個碳之三環芳族環系統)；且其中各環之 0、1、2、3 或 4 個原子可由取代基取代。芳基之實例包括苯基、萘基、四氫萘基及類似基團。

【0296】　如本文所用，術語「環烷基」係指具有例如 3 至 20 個環碳，較佳 3 至 15 個環碳，且更佳 3 至 12 個環碳或 3-10 個環碳或 3-6 個環碳之單環、雙環、三環或多環(例如，稠合、橋聯或螺環雙環、三環或多環)飽和或部分不飽和烴基，其中該環烷基可視情況經取代。如在此上下文中所用，術語「飽和」意指在組成性碳原子之間僅存在單鍵。飽和環烷基之實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。部分不飽和環烷基可具有任何不飽和度，前提條件為一或多個雙鍵存在於環烷基中，環系統中無一個環為芳族，且部分不飽和環烷基總體上並非完全飽和的。部分不飽和環烷基之實例包括但不限於環戊烯

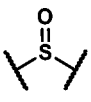
基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。稠合/橋聯環烷基之非限制性實例包括：雙環[1.1.0]丁基、雙環[2.1.0]戊基、雙環[1.1.1]戊基、雙環[3.1.0]己基、雙環[2.1.1]己基、雙環[3.2.0]庚基、雙環[4.1.0]庚基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[3.1.1]庚基、雙環[4.2.0]辛基、雙環[3.2.1]辛基、雙環[2.2.2]辛基及類似基團。螺環環烷基之非限制性實例包括螺[2.2]戊基、螺[2.5]辛基、螺[3.5]壬基、螺[3.5]壬基、螺[3.5]壬基、螺[4.4]壬基、螺[2.6]壬基、螺[4.5]癸基、螺[3.6]癸基、螺[5.5]十一基及類似基團。

【0297】　如本文所用，術語「雜芳基」意指具有 5 至 20 個環原子，或者 5、6、9、10 或 15 個環原子之單環、雙環、三環或多環基團；其中系統中之至少一個環含有一或多個獨立地選自由 N、O、S (包括氧化形式，諸如：  或 ) 及 P (包括氧化形式，諸如： ) (例如，N、O 及 S (包括氧化形式，諸如：  或 ))組成之群的雜原子且系統中之至少一個環為芳族(但不一定為含有雜原子之環，例如四氫異喹啉基，例如四氫喹啉基)。在一些實施例中，雜芳基含有 1-4 (例如，1、2 或 3)個環雜原子，各自獨立地選自由 N、O 及 S (包括氧化形式，諸如：  或 )組成之群。雜芳基可未經取代或經一或多個取代基取代。雜芳基之實例包括噻吩基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、吡咯基、咪唑基、三唑基、硫二唑基、吡唑基、異噁唑基、噻二唑基、哌喃基、吡嗪基、嘧啶基、噠嗪基、三嗪基、噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、噌啉基、吲唑基、吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、萘啶基、嘌呤基、噻吩并吡啶基、吡啶并[2,3-*d*]嘧啶基、吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、喹唑啉基、喹啉基、噻吩并[2,3-*c*]吡啶基、吡唑并[3,4-*b*]吡啶基、吡唑并[3,4-*c*]吡啶基、吡唑并[4,3-*c*]吡啶基、吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、四唑基、色滿基、2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己烯基、苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯基、2,3-二氫苯并呋喃基、

四氫喹啉基、2,3-二氫苯并[*b*][1,4]氧硫雜環己二烯基、異吲哚啉基及其他。在一些實施例中，雜芳基係選自噻吩基、吡啶基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、異吲哚啉基、哌喃基、吡嗪基及嘧啶基。出於闡明之目的，雜芳基亦包括芳族內醯胺、芳族環脲或其乙烯類似物，其中與羰基相鄰之各環氮為三級(亦即，所有三個價數皆由非氫取代基佔據)，諸如吡啶酮(例如，  、  、  或 )、嘧啶酮(例如，  或 )、噠嗪酮(例如，  或 )、吡嗪酮(例如，  或 )及咪唑酮(例如， )中之一或多者，其中與羰基相鄰之各環氮為三級(亦即，本文中之側氧基(亦即，「=O」)為雜芳基環之組成部分)。

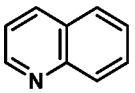
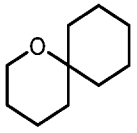
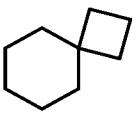
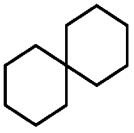
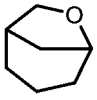
【0298】　術語「雜環基」係指具有 3-15 個環原子(例如，5-8 員單環、8-12 員雙環或 11-15 員三環環系統)之單環、雙環、三環或多環(例如，稠合、橋聯或螺環雙環、三環或多環)飽和或部分不飽和環系統，其具有 1-3 個雜原子(若為單環)、1-6 個雜原子(若為雙環)或 1-9 個雜原子(若為三環或多環)，該等雜原子係選自 O、N、S (包括氧化形式，諸如：  或 )及 P (包括氧化形式，諸如： ) (例如，O、N 及 S (包括氧化形式，諸如：  或 )) (例如，碳原子及分別 1-3 個、1-6 個或 1-9 個 N、O、S 或 P 雜原子(若為單環、雙環或三環))，其中各環之 0、1、2 或 3 個原子可由取代基取代。在一些實施例中，雜環基含有 1-4 (例如，1、2 或 3)個環雜原子，各自獨立地選自由 N、O 及 S (包括氧化形式，諸如：  或 )組成之群。如在此上下文中所用，術語「飽和」意指在組成性環原子與由氫佔據之其他可用價數及/或如本文所定義之其他取代基之間僅存在單

鍵。飽和雜環基之實例包括哌嗪基、吡咯啶基、二噁烷基、嗎啉基、四氫呋喃基及類似基團。部分不飽和雜環基可具有任何不飽和度，前提條件為一或多個雙鍵存在於雜環基中，環系統中無一個環為芳族，且部分不飽和雜環基總體上並非完全飽和的。部分不飽和雜環基之實例包括但不限於四氫吡啶基、二氫吡嗪基、二氫吡啶基、二氫吡咯基、二氫呋喃基、二氫噻吩基。稠合/橋聯雜環基之非限制性實例包括：2-氮雜雙環[1.1.0]丁基、2-氮雜雙環[2.1.0]戊基、2-氮雜雙環[1.1.1]戊基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、5-氮雜雙環[2.1.1]己基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚基、八氫環戊二烯并[c]吡咯、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基、7-氮雜雙環[2.2.1]庚基、6-氮雜雙環[3.1.1]庚基、7-氮雜雙環[4.2.0]辛基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、3-氮雜雙環[3.2.1]辛基、2-氧雜雙環[1.1.0]丁基、2-氧雜雙環[2.1.0]戊基、2-氧雜雙環[1.1.1]戊基、3-氧雜雙環[3.1.0]己基、5-氧雜雙環[2.1.1]己基、3-氧雜雙環[3.2.0]庚基、3-氧雜雙環[4.1.0]庚基、7-氧雜雙環[2.2.1]庚基、6-氧雜雙環[3.1.1]庚基、7-氧雜雙環[4.2.0]辛基、2-氧雜雙環[2.2.2]辛基、3-氧雜雙環[3.2.1]辛基及類似基團。螺環雜環基之非限制性實例包括2-氮雜螺[2.2]戊基、4-氮雜螺[2.5]辛基、1-氮雜螺[3.5]壬基、2-氮雜螺[3.5]壬基、7-氮雜螺[3.5]壬基、2-氮雜螺[4.4]壬基、6-氮雜螺[2.6]壬基、1,7-二氮雜螺[4.5]癸基、7-氮雜螺[4.5]癸基、2,5-二氮雜螺[3.6]癸基、3-氮雜螺[5.5]十一基、2-氧雜螺[2.2]戊基、4-氧雜螺[2.5]辛基、1-氧雜螺[3.5]壬基、2-氧雜螺[3.5]壬基、7-氧雜螺[3.5]壬基、2-氧雜螺[4.4]壬基、6-氧雜螺[2.6]壬基、1,7-二氧雜螺[4.5]癸基、2,5-二氧雜螺[3.6]癸基、1-氧雜螺[5.5]十一基、3-氧雜螺[5.5]十一基、3-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一基及類似基團。

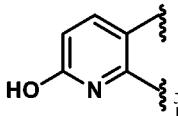
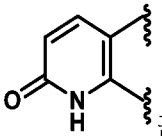
【0299】　如本文所用，含氮雜環基係指具有 1-2 個環氮原子及 0-2 個選自由 O 及 S (包括氧化的，諸如  或 )組成之群的額外環雜原子之雜環基。含氮雜環基可為如本文別處所定義之單環、雙環或多環。單環含氮雜環基之實例包括

氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基及類似基團。雙環含氮雜環基之實例包括 7-氮雜螺[3.5]壬基、1,7-二氮雜螺[4.5]癸基、3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基及類似基團。

【0300】　如本文所用，當將環描述為「部分不飽和」時，意指該環具有一或多個額外不飽和度(除歸屬於環本身之不飽和度以外；例如，在組成性環原子之間的一或多個雙鍵或參鍵)，前提條件為該環並非芳族。此類環之實例包括：環戊烯、環己烯、環庚烯、二氫吡啶、四氫吡啶、二氫吡咯、二氫呋喃、二氫噻吩及類似物。

【0301】　為避免疑義且除非另有規定，否則對於含有足夠環原子數以形成雙環或更高級環系統(例如，三環、多環環系統)之環及環基(例如，本文所述之芳基、雜芳基、雜環基、雜環烯基、環烯基、環烷基及類似基團)，應理解，此類環及環基涵蓋具有稠環之彼等，包括其中稠合點位於以下位置上之彼等：(i)相鄰環原子(例如，[x.x.0]環系統，其中 0 表示零原子橋(例如， ))；(ii)單個環原子(螺稠合環系統) (例如，  、  或 )；或(iii)環原子之連續陣列(所有橋長度> 0 之橋聯環系統) (例如，  、  或 )。

【0302】　另外，構成本發明實施例之化合物的原子意欲包括此類原子之所有同位素形式。如本文所用，同位素包括具有相同原子序數但不同質量數之彼等原子。作為一般實例且不受限制，氫同位素包括氚及氘，且碳同位素包括 ^{13}C 及 ^{14}C。

【0303】　另外，本文一般或特定揭示之化合物意欲包括所有互變異構形式。因此，舉例而言，含有  部分之化合物涵蓋含有  部分之互變異

構形式。類似地，描述為視情況經羥基取代之吡啶基或嘧啶基部分涵蓋吡啶酮或嘧啶酮互變異構形式。

【0304】　本文所提供之化合物可涵蓋各種立體化學形式。該等化合物亦涵蓋非鏡像異構物以及光學異構物，例如，鏡像異構物之混合物，包括外消旋混合物，以及個別鏡像異構物及非鏡像異構物，其作為某些化合物中之結構不對稱性之結果而產生。除非另有指示，否則當所揭示之化合物由未指定立體化學之結構命名或描繪且具有一或多個掌性中心時，其應理解為表示化合物之所有可能立體異構物。

治療方法

適應症

【0305】　本文提供用於誘導 BCL-X_L 蛋白質降解之方法。舉例而言，本文提供能夠誘導 BCL-X_L 蛋白質降解之化合物，其可用於治療或預防癌症。參見例如 Guo 等人, *Aging (Albany NY)* 13.15 (**2021**): 19750；Park 等人, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112.40 (**2015**): 12492-12497；Zhang 等人, *Molecular Cancer* 14.1 (**2015**): 1-9；Beroukhim 等人, *Nature* 463.7283 (**2010**): 899-905。評價化合物與 BCL-X_L 蛋白質之結合或 BCL-X_L 蛋白質之抑制的額外方法描述於例如美國專利公開案第 2007/027135 號、第 2010/305122 號及第 2013/096120 號中。

【0306】　將理解，蛋白質降解之作用典型地隨時間而增加，但降解之出現(例如，如由與對照相比之降解百分比、或參數 Y_{min}、DC_{50} 及/或 D_{max} 表示)受蛋白質之再合成速率所影響。在此項技術中通常在指定時間段，諸如 6 小時、12 小時、18 小時、1 天、2 天、3 天或更長時間之後檢查降解。舉例而言，降解可表示為 24 小時後之降解百分比。

【0307】　用於驗證如本文所提供之化合物之降解誘導機制的示例性檢定在此項技術中為已知的且描述於例如國際公開案第 WO 2019/144117 號及 Wu 等人,

Nature Structural & Molecular Biology 27.7 (2020): 605-614 中。

【0308】 降解檢定可用於定量化合物，諸如本文所提供之彼等化合物之中靶及脫靶降解誘導作用。示例性檢定包括定量免疫墨點法、其他免疫檢定(例如，MesoScale Discovery (MSD)免疫檢定)、均相時間分辨螢光(HTRF)及 HiBiT。在一些實施例中，可使細胞與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸，培育，接著可製備溶解產物用於凝膠電泳(例如，SDS-PAGE)，繼而進行免疫墨點法及與對照(例如，DMSO 處理之對照)相比進行定量。作為另一個實例，可對細胞株進行工程改造以表現 HiBiT 標記之 BCL-X_L 蛋白質，且可將添加互補 LgBiT 肽時所觀測之螢光量在用式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽處理之細胞與對照(例如，DMSO 處理之對照)之間進行比較。參見例如**實例 B1** 及**實例 B2**。亦參見例如國際公開案第 WO 2020/163823 號及第 WO 2019/144117 號。在一些實施例中，可針對蛋白質真核肽鏈釋放因子 GTP 結合次單元 ERF3A (GSPT1)、Ikaros (IKZF1)、Helios (IKZF2)、Aiolos (IKZF3)及/或酪蛋白激酶 I 同功型 α (CK1α)評估脫靶降解誘導作用。

【0309】 亦參見國際公開案第 WO 2023/044046 號、第 WO 2022/169780 號、第 WO 2021/222114 號、第 WO 2021/146536 號、第 WO 2021/078301 號、第 WO

2021/007307 號、第 WO 2020/163823 號、第 WO 2019/144117 號、第 WO 2017/184995 號；及 Khan 等人, *Nature Medicine* 25.12 (**2019**): 1938-1947；Balachander 等人, *Clinical Cancer Research* 26.24 (**2020**): 6535-6549 中所述之檢定。

【0310】 可由例如結合 IC_{50} 或 K_i 值(例如，使用競爭檢定)或由 K_D 值(例如，使用生物物理檢定)來確定如本文所提供之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽對 BCL-X_L 之結合親和力。如在實質上類似條件下所確定，具有較低結合 IC_{50} 值之化合物相對於具有較高結合 IC_{50} 值之化合物為更強效之結合劑。如在實質上類似條件下所確定，具有較低結合 K_i 值之化合物相對於具有較高結合 K_i 值之化合物為更強效之結合劑。類似地，如在實質上類似條件下所確定，具有較低 K_D 值之化合物相對於具有較高 K_D 值之化合物為更強效之結合劑。舉例而言，可在螢光偏極檢定中使用螢光標記之僅含 BH3 肽(例如，BAD 或 BAX)作為競爭物來確定結合 IC_{50} 值。作為另一個實例，可使用時間分辨螢光共振能量轉移(TR-FRET)檢定，使用螢光標記之僅含 BH3 肽(例如，BAK)及螢光標記之結合至 BCL-X_L 之抗體來確定結合 K_i 值，其中螢光團為 FRET 對，且使用如本文所提供之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學

上可接受之鹽作為僅含 BH3 肽之競爭物。參見例如美國專利公開案第 2007/0027135 號、第 2010/305122 號及第 2013/096120 號。

【0311】 可使用 IC_{50} 值來確定如本文所提供之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽抑制 BCL-X_L 之能力。如在實質上類似條件下所確定，具有較低 IC_{50} 值之化合物相對於具有較高 IC_{50} 值之化合物為更強效之抑制劑。一種可量測 BCL-X_L 抑制之方式為量測 BCL-X_L 與僅含 BH3 肽(例如，BIM)之複合物形成的中斷。舉例而言，可使用基於電化學發光之夾心 ELISA 檢定(例如，Meso Scale Discovery (MSD)-ELISA 檢定)。參見例如 Phillips, D. C.等人, *Blood Cancer Journal* 5.11 (2015): e368-e368 及 Xiao, Yu 等人, *Molecular Cancer Therapeutics* 14.8 (2015): 1837-1847。在此類檢定中，可將表現 BCL-X_L 之細胞與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物一起培育一段時間，溶解，接著在檢定中評價。可將經標記之抗 BCL-X_L 抗體(例如，生物素標記之抗 BCL-X_L 抗體)固定於檢定板(例如，抗生蛋白鏈菌素檢定板)上，接著可施加溶解產物以拆毀 BCL-X_L。可引入抗 BIM 抗體(例如，兔抗 BIM 抗體)，繼而添加偵測抗體(例如，磺基標記之山羊抗兔抗體)且量測偵測抗體。作為另一個實例，可使用哺乳動物雙雜交檢定來量測 BCL-X_L 與僅含 BH3 肽(例如，BIM)之複合物形成的中斷。在此類

檢定中，可將編碼『誘餌』及『獵物』融合蛋白(例如，融合至 $BCL\text{-}X_L$ 之 GAL4 之 DNA 結合結構域及融合至 BIM 之 VP16 之轉錄活化結構域)之質體引入穩定表現 GAL4 螢光素酶報告體之細胞(例如，HeLa 細胞)中。可將式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物添加至培養物中之細胞中，培育，且可量測螢光素酶活性。參見例如 Souers, Andrew J.等人, *Nature Medicine* 19.2 (2013): 202-208。

【0312】　可由 DC_{50} 值來確定如本文所提供之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽對降解之效力。如本文所用，DC_{50} 係指式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物之濃度，其使得與在細胞與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-**

3)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物接觸之前蛋白質之濃度相比，或與未接觸式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物之細胞中蛋白質之濃度相比，細胞中蛋白質(例如，BCL-X_L 蛋白質)之濃度降低 50%。如在實質上類似條件下所確定，具有較低 DC_{50} 值之化合物相對於具有較高 DC_{50} 值之化合物為更有效之降解誘導劑。在一些實施例中，可在活體外或活體內(例如，在表現 BCL-X_L 蛋白質之腫瘤細胞(例如，諸如 MOLT4、RS4;11、NCI-H146、EJM、HEK293T、HT1080 及/或 H929 之細胞株))中確定 DC_{50} 值(例如，使用 HiBiT 偵測)。

【0313】　可由 EC_{50} 值來確定如本文所提供之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽對降解之效力。如本文所用，EC_{50} 係指式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物之濃度，其使得當與在細胞與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-**

1)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物接觸之前蛋白質之濃度相比，或與未接觸式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物之細胞中蛋白質之濃度相比時，蛋白質(例如，BCL-X_L 蛋白質)之濃度相對於細胞中蛋白質之谷濃度降低 50%。如在實質上類似條件下所確定，具有較低 EC_{50} 值之化合物相對於具有較高 EC_{50} 值之化合物為更強效之化合物。在一些實施例中，可在活體外或活體內(例如，在表現 BCL-X_L 蛋白質之腫瘤細胞(例如，諸如 MOLT4、RS4;11、NCI-H146、EJM、HEK293T、HT1080 及/或 H929 之細胞株))中確定 EC_{50} 值(例如，使用 HiBiT 偵測)。

【0314】　可由 Y_{min} 值來確定如本文所提供之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽對降解之效力。如本文所用，Y_{min} 係指與在細胞與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-**

2)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物接觸之前蛋白質之濃度相比，或與未接觸式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物之細胞中蛋白質之濃度相比，細胞中蛋白質(例如，BCL-X_L 蛋白質)之谷濃度的比率，以百分比表示。如本文所用，D_{max} 為 1-Y_{min}。可藉由如**實例 B1** 中所述之 HiBiT 檢定來量測 Y_{min}。如在實質上類似條件下所確定，具有較低 Y_{min} 值之化合物相對於具有較高 Y_{min} 值之化合物為更強效之降解誘導劑。如在實質上類似條件下所確定，具有較低 Y_{min} 值之化合物相對於具有較高 Y_{min} 值之化合物為更強效之化合物。在一些實施例中，可在活體外或活體內(例如，在表現 BCL-X_L 蛋白質之腫瘤細胞(例如，諸如 MOLT4、RS4;11、NCI-H146、EJM、HEK293T、HT1080 及/或 H929 之細胞株))中確定 Y_{min} 值(例如，使用 HiBiT 偵測)。

【0315】　用於確定式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽之效力的示例性檢定包括量測式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化

合物或其醫藥學上可接受之鹽對細胞增殖及/或存活力之影響。細胞增殖檢定可按許多格式進行，包括 2D 及 3D。類似地，細胞增殖檢定可用任何適當細胞株進行，包括例如 MOLT4、RS4;11、NCI-H146、EJM、HEK293T、HT1080 及/或 H929。作為一個說明性實例，3D 細胞增殖檢定可包括使細胞在 3D 培養基中生長，使細胞與式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3)**)、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3)**)、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3)**)、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3)**)、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3)**)、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)**))或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸，使用適當試劑(例如，CELLTITERGLO® 3D)量測細胞增殖，接著將來自使用式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3)**)、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3)**)、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3)**)、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3)**)、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3)**)、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)**))或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之實驗的信號與來自對照實驗(例如，缺乏式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3)**)、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3)**)、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3)**)、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3)**)、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3)**)、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)**))或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之信號進行比較。作為另一個說明性實例，2D 細胞增殖檢定可包括將細胞鋪於生長表面上，視情況使細胞生長一段時間，使細胞與式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3)**)、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3)**)、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3)**)、**(I-Ea)** (例

如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸，使用適當試劑(例如，CELLTITERGLO®)量測細胞增殖，接著將來自使用式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽之實驗的信號與來自對照實驗(例如，缺乏式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之信號進行比較。額外細胞存活力檢定包括 MTT 檢定，其為基於四唑鎓染料 MTT (溴化 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓)還原成不溶性紫色甲瓚之比色檢定及基於相關四唑鎓鹽之其他類似檢定。參見例如**實例 B3** 及**實例 B4**。

【0316】 細胞存活力檢定可用於量測式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽對細胞死亡之影響。舉例而言，可將表現 $BCL\text{-}X_L$

蛋白質之細胞(例如，MOLT-4 細胞)與多種濃度之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽一起培育，接著暴露於偵測試劑(例如，CELLTITER-GLO®細胞存活力檢定套組)以確定細胞存活力。用於評價式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽之親和力的示例性檢定包括使用競爭檢定，其使用重組 BCL-X_L 蛋白質。舉例而言，可將經純化之重組親和標記(例如，His 標記)之 BCL-X_L 蛋白質與多種濃度之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽及固定濃度之親和標記(例如，生物素標記)之 BAD 蛋白質一起培育。培育一段時間後，可將具有互補親和標記之 FRET 受體珠粒(例如，His 受體珠粒)及 FRET 供體珠粒(例如，抗生蛋白鏈菌素標記之供體珠粒)添加至混合物中，且 FRET 反應可用於確定式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-**

Ea-1)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的抑制常數。舉例而言，可進行 AlphaLISA 競爭檢定。參見例如國際公開案第 WO 2019/144117 號。

【0317】　用於確定使用式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽之細胞死亡機制的示例性檢定包括量測式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽對細胞死亡(例如，凋亡)機制之一或多個標誌的影響。示例性凋亡標誌包括半胱天冬酶誘導(例如，半胱天冬酶 3/7 誘導)及膜聯蛋白 V 染色。此類檢定亦可用作細胞存活力之決定因素。舉例而言，可將表現 BCL-X_L 蛋白質之細胞(例如，MOLT-4 細胞)與多種濃度之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽一起培育，且可使用

由半胱天冬酶 3/7 活化之螢光素酶受質(例如，使用 CASPASE-GLO® 3/7 檢定)評估相對半胱天冬酶活性。作為另一個實例，可將表現 BCL-X_L 蛋白質之細胞(例如，MOLT-4 細胞)與多種濃度之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽一起培育，且可使用偶合至經活化之半胱天冬酶基元(例如，INCUCYTE®半胱天冬酶 3/7 綠色凋亡檢定試劑)之染料評估相對半胱天冬酶活性，繼而使用活細胞成像平台(例如，INCUCYTE® SX5 活細胞分析儀器)進行分析。作為另一個實例，可將表現 BCL-X_L 蛋白質之細胞(例如，MOLT-4 細胞)與多種濃度之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽一起培育，且可使用磷脂醯絲胺酸染料(例如，INCUCYTE®膜聯蛋白 V 染料)評估膜聯蛋白 V 陽性，繼而使用活細胞成像平台(例如，INCUCYTE® SX5 活細胞分析儀器)進行分析。參見例如**實例 B5**。

【0318】 作為另一個實例，可在動物模型，例如異種移植模型(例如，使用已確立之癌細胞株，諸如 MOLT4、HEL、TF1、F36P、OCI-M1、OCI-M2、SET-2、CMK、M07E 或 UKE-1，或源自患者之異種移植(PDX)模型)中評價式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-**

1)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的效力及/或功效。舉例而言，PDX 模型可在免疫缺陷小鼠(例如，無胸腺裸、遠親雜交同型接合(例如，Crl:NU(NCr)-Foxn1^{nu})或 Fox Chase SCID (CB17/Icr-Prkdc^{scid}/IcrIcoCrl)小鼠)中操作。小鼠可為雌性，在腫瘤植入時為 6-12 週齡，且隨意獲取食物及水。可將約 70 mg 腫瘤皮下植入各小鼠之右側腹中。在植入之後，可每週量測腫瘤且一旦腫瘤體積達到 150-300 mm^3，即可將小鼠隨機分至處理組及對照組中。在一些實施例中，可添加一或多個實驗臂以評價藥物動力學及/或藥效學。可用式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如，經由 IP 或 PO (經口)投與)且視情況用額外療法或治療劑(例如，本文所述之額外療法或治療劑中之任一者)處理小鼠。在整個研究中，可每週記錄小鼠之健康狀況、體重及腫瘤體積。可在 28 天或當腫瘤體積達到 1 cm^3 時處死小鼠，且可評價腫瘤(例如，由腫瘤重量、由腫瘤體積)。在各研究結束時，可計算各處理臂之最佳反應。最佳反應定義為Δ體積$_t$ ($t \geq 10$ 天)之最小值。可比較對照臂與處理臂之間的最佳反應以確定處理是否優於對照。在一些實施例中，亦可在各研究結束時收集腫瘤樣品且可量測相關蛋白質(例如，BCL-X_L、BCL-2、MCL-1、BIM、BAX 及/或 BAK)以確定處理與對照相比是否可能具有較佳蛋白質調節型態。在一些實施例中，亦可在各研究結束時收集腫瘤樣品且分析信號傳導路徑活性(例如，經由磷酸化 ERK 水準)。對於藥物動力學及藥效學研究，可在與功效研究相同或

不同之時間點自小鼠獲得腫瘤及/或血液樣品。舉例而言，對於藥物動力學及藥效學研究，可在第 5 天、給藥後 6 小時自小鼠獲得腫瘤及/或血液樣品，且可在腫瘤樣品中量測相關蛋白質，且可對血液樣品或其一部分(例如，血漿)進行藥物動力學研究。

【0319】　在一些實施例中，PDX 為以下疾病之模型：骨髓增生性腫瘤(MPN)(例如，CEL、CML、CNL、原發性血小板增多症(例如，JAK2 突變型(例如，JAK2 V617F 突變型)原發性血小板增多症或 JAK2 野生型原發性血小板增多症)、真性紅血球增多症(例如，JAK2 突變型(例如，JAK2 V617F 突變型)真性紅血球增多症或 JAK2 野生型真性紅血球增多症)，或骨髓纖維化(例如，原發性骨髓纖維化(例如，JAK2 突變型(例如，JAK2 V617F 突變型)原發性骨髓纖維化或 JAK2 野生型原發性骨髓纖維化)、原發性血小板增多症後骨髓纖維化(例如，JAK2 突變型(例如，JAK2 V617F 突變型)原發性血小板增多症後骨髓纖維化或 JAK2 野生型原發性血小板增多症後骨髓纖維化)，或真性紅血球增多症後骨髓纖維化(例如，JAK2 突變型(例如，JAK2 V617F 突變型)真性紅血球增多症後骨髓纖維化或 JAK2 野生型真性紅血球增多症後骨髓纖維化)))、CRC (例如，BRaf 突變型 CRC (例如，Braf V600E CRC)或 KRas 突變型 CRC (例如，KRas G12C 突變型 CRC 或 KRas G12D CRC))、SCLC (例如，ASCL1 亞型 SCLC 或 NEUROD1 亞型 SCLC)、NSCLC (例如，BRaf 突變型 NSCLC (例如，Braf V600E NSCLC)、EGFR 突變型 NSCLC (例如，EGFR L858R NSCLC 或 EGFR 外顯子 19 缺失 NSCLC)、MET 突變型 NSCLC (例如，MET 外顯子 14 缺失 NSCLC、MET 擴增型 NSCLC)、KRas 突變型 NSCLC (例如，KRas G12C NSCLC))、肺鱗狀細胞癌、惡性胸膜間皮瘤(例如，BAP1 突變型惡性胸膜間皮瘤)、黑色素瘤(例如，Braf 突變型黑色素瘤(例如，Braf V600E 黑色素瘤))、乳癌(例如，HER2+乳癌(例如，具有 ER 表現之 HER2+乳癌、不具有 ER 表現之 HER2+乳癌)、HER2 陰性乳癌(例如，具有 ER 表現之

HER2 陰性乳癌、不具有 ER 表現之 HER2 陰性乳癌)、三陰性乳癌或 HER2 低級乳癌)、淋巴瘤(例如，T 細胞淋巴瘤(例如，退行性大 T 細胞淋巴瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤或外周 T 細胞淋巴瘤) ,或非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma) (例如，DLBCL、退行性大 T 細胞淋巴瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤或外周 T 細胞淋巴瘤)、白血病(例如，T 細胞白血病(例如，T-ALL (例如，復發性/難治性 T-ALL))、MPN 後白血病 、M6-AML 、M7-AML) 、頭頸癌 、胰臟癌 、膀胱癌 、卵巢癌(例如 ,BRCA1 突變型卵巢癌或 BRCA2 突變型卵巢癌、HGSOC (例如，BRCA1 突變型 HGSOC 或 BRCA2 突變型 HGSOC))、子宮頸癌、肝內膽管細胞癌或間質癌(例如，間質乳癌或間質腎癌)。

【0320】 參見例如 Khan 等人, *Nature Medicine* 25.12 (**2019**): 1938-1947 ; Balachander 等人, *Clinical Cancer Research* 26.24 (**2020**): 6535-6549。

【0321】 可在動物模型，例如小鼠模型、大鼠模型、犬模型或非人類靈長類動物(例如，食蟹猴)模型中評價式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的藥物動力學參數。示例性檢定包括以下。舉例而言，可由兩種遞送途徑對動物(例如，雄性或雌性 CD-1 小鼠、斯普雷格-多利大鼠(Sprague Dawley rat)、比格犬或食蟹猴)進行藥物動力學(PK)研究：靜脈內(IV)注射及經口管飼(PO)。使 IV 及 PO 組中之動物(例如，n = 3)自由獲取食物及水。可將式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**)

(例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)**))或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽在溶液中調配以用於 IV 途徑及在溶液或懸浮液中調配以用於 PO 途徑。在實驗當天，可將式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3)**)、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3)**)、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3)**)、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3)**)、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3)**)、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)**))或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽經由靜脈注射(例如，1 mg/kg)投與以用於 IV 途徑或經由經口管飼(例如，5 至 10 mg/kg)投與以用於 PO 途徑。在一些情況下，在給與式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3)**)、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3)**)、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3)**)、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3)**)、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3)**)、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)**))或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前(例如，之前 16 小時)向動物經口預先給與細胞色素 P450 抑制劑(例如，1-胺基苯并三唑)。可經由連續放血(例如，在給藥後 0.83 至 24 小時之 8 個時間點處)收集血液樣品。在各時間點，可在 K_2EDTA 管中經由靜脈(例如，隱靜脈)收集血液(例如，約 30 μL 血液/時間點)。可將血液樣品置於濕冰上且離心(例如，以 4600 RPM 持續 4 分鐘)以獲得血漿樣品。可稀釋血漿樣品(例如，用同等體積之 pH 3.0 磷酸鹽緩衝液)且進行 LC-MS/MS 以用於樣品分析。可使用非隔室模型计算藥物動力學參數，包括清除率(IV 或 PO，取決於給藥模式)、曲線下面積(AUC)及經口生物可用率(%F)。

【0322】　在一些實施例中，式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3)**)、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3)**)、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、

(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的%F 為至少 4%。在一些實施例中，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的%F 為至少 10%。在一些實施例中，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的%F 為至少 20%。在一些實施例中，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的%F 為至少 30%。在一些實施例中，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-**

3)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的%F 為至少 40%。在一些實施例中，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的%F 為約 4%至約 80% (例如，約 4%至約 60%、約 4%至約 40%、約 4%至約 20%、約 4%至約 10%、約 20%至約 40%、或約 20%至約 30%)。在一些實施例中，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的%F 為約 4%至約 20%。在一些實施例中，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的%F 為約 20%至約 40%。在一些實施例中，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的%F 為約 40%

至約 60%。在一些實施例中，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的%F 為約 60%至約 80%。

【0323】 在一些實施例中，以 10 mg/kg 在大鼠中 PO 給與之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的清除率小於 10 mL/min/kg (例如，小於 5 mL/min/kg、小於 3 mL/min/kg 或小於 1 mL/min/kg)。在一些實施例中，以 10 mg/kg 在大鼠中 PO 給與之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的清除率為約 0.05 mL/min/kg 至約 5 mL/min/kg (例如 約 0.05 mL/min/kg 至約 3 mL/min/kg 約 0.05 mL/min/kg 至約 1 mL/min/kg、或約 0.05 mL/min/kg 至約 0.5 mL/min/kg)。

【0324】 在一些實施例中，以 10 mg/kg 在大鼠中 PO 給與之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)

或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的 AUC 為約 10 μM•h 至約 150 μM•h (例如，約 10 μM•h 至約 100 μM•h、約 10 μM•h 至約 50 μM•h、或約 30 μM•h 至約 80 μM•h)。

【0325】 在一些情況下，異雙功能降解劑可誘導脫靶蛋白質降解。對於利用 CRBN 之異雙功能降解劑，可降解之常見脫靶蛋白質包括 GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3 及/或 CK1α。一般據信此降解係歸因於異雙功能降解劑之 E3 結合部分，其有助於脫靶蛋白質與 CRBN 之間形成三元複合物。GSPT1 為轉譯終止因子，且 CK1α 為涉及於許多關鍵細胞過程(包括細胞週期進程及染色體分離)中之激酶；此兩者均為常用必需基因，因此，其中任一者或兩者之非所需降解可能導致非特異性細胞毒性。IKZF 蛋白質為在造血期間涉及細胞命運之鋅指轉錄因子，且此等蛋白質之降解已與血液毒性相關。參見例如 Moreau, Kevin 等人, *British Journal of Pharmacology* 177.8 (2020): 1709-1718。

【0326】 在一些實施例中，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽可展現 BCL-X_L 蛋白質降解之強效及選擇性誘導。在一些實施例中，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-**

H-1)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之鹽可選擇性地靶向 BCL-X_L 蛋白質以使其降解超過脫靶蛋白質，諸如另一個 BCL-2 家族成員(例如，BCL-2 及/或 MCL-1)或非 BCL-2 家族成員標靶(例如，GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3 及/或 CK1α)。

【0327】 如本文所用，「選擇性」或「選擇性地」當在蛋白質降解檢定中提及式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽時，指示在蛋白質降解檢定中對於指定蛋白質相對於該檢定中之比較蛋白質至少 5 倍(例如，至少 10 倍、至少 25 倍、至少 50 倍或至少 100 倍)之優良效能。在一些實施例中，指定蛋白質為 BCL-X_L 蛋白質且比較物為 BCL-2 蛋白質。舉例而言，如藉由降解檢定所確定，若式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽「選擇性地」誘導 BCL-X_L 蛋白質降解超過 BCL-2 蛋白質，則當藉由降解檢定所量測時，該化合物對 BCL-X_L 蛋白質之 DC_{50} 值比對 BCL-2 蛋白質小至少 5 倍(例如，至少 10 倍、至少 25 倍、至少 50 倍或至少 100 倍)。

【0328】 在一些實施例中，本文所提供之化合物可展現針對 BCL-X_L 蛋白質之效力(例如，奈莫耳效力)及針對 BCL-2 家族成員(例如，BCL-2 或 MCL-1 蛋白質)之最小活性(例如，微莫耳效力)。在一些實施例中，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，

(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽可展現 BCL-X_L 蛋白質之強效降解且在降解(例如，如由 Y_{min}、DC_{50} 及/或 D_{max} 值所量測)脫靶蛋白質(例如，BCL-2 家族成員(例如，BCL-2 及/或 MCL-1)、GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3 及/或 CK1α)中具有最小效力。在一些實施例中，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於脫靶蛋白質(例如，BCL-2 家族成員(例如，BCL-2 及/或 MCL-1)、GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3 及/或 CK1α)降解之誘導(例如，如由 Y_{min}、DC_{50} 及/或 D_{max} 值所量測)可展現 BCL-X_L 蛋白質降解之更大誘導。在一些實施例中，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於脫靶蛋白質降解之誘導可展現至少 2 倍、3 倍、5 倍、10 倍、25 倍、50 倍或 100 倍之 BCL-X_L 蛋白質降解之更大誘導。在一些實施例中，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-**

Ea-1)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於脫靶蛋白質降解之誘導可展現至多 1000 倍之 BCL-X_L 蛋白質降解之更大誘導。在一些實施例中，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於脫靶蛋白質(例如，GSPT1、IKZF1、IKZF2 及/或 IKZF3 及/或 CK1α)降解之誘導(例如，如由 Y_{min}、DC_{50} 及/或 D_{max} 值所量測)可展現約 2 倍至約 10 倍之 BCL-X_L 蛋白質降解之更大誘導。在一些實施例中，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於脫靶蛋白質降解之誘導可展現約 10 倍至約 100 倍之 BCL-X_L 蛋白質降解之更大誘導。在一些實施例中，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於脫靶蛋白質降解之誘導可展現約 100 倍至約 1000 倍之 BCL-X_L 蛋白質降解之更大誘導。

在一些實施例中，式(**I**)(例如，(**I-A**)(例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**)(例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**)(例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**)(例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**)(例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**)(例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**)(例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**)(例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽相對於脫靶蛋白質降解之誘導可展現約 1000 倍至約 10000 倍之 BCL-X_L 蛋白質降解之更大誘導。

【0329】　抑制或誘導 BCL-X_L 降解之某些劑已展示血小板毒性，其在臨床上導致劑量限制性毒性(例如，血小板減少症)。參見例如 Adams 及 Cory, *Cell Death & Differentiation* 25.1 (**2018**): 27-36；Campbell 及 Tait. *Open Biology* 8.5 (**2018**): 180002；Pullarkat 等人, *Cancer Discovery* (**2021**) 10.1158/2159-8290.CD-20-1465；Negi 及 Voisin-Chiret. *ChemBioChem* (**2022**) (doi: 10.1002/cbic.202100689)。可用任何適當檢定，諸如本文所述之彼等檢定來監測血小板之存活力。參見例如**實例 B6**。

【0330】　在一些實施例中，當向個體投與時，治療有效量之式(**I**)(例如，(**I-A**)(例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**)(例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**)(例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**)(例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**)(例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**)(例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**)(例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**)(例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示至少約 30%血小板存活力(例如，至少約 50%血小板存活力、或至少約 80%血小板存活力)。在一些實施例中，當向個體投與時，治療有效量之式(**I**)(例如，(**I-A**)(例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**)(例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**)(例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**)(例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**)(例

如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示約 30%至約 100%血小板存活力(例如，約 50%至約 100%血小板存活力、或約 80%至約 100%血小板存活力)。

【0331】 在一些實施例中，當向個體投與時，治療有效量之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示至少約 30%血小板存活力(例如，至少約 50%血小板存活力、或至少約 80%血小板存活力)，且具有約 50%至約 70%之 Y_{min} 值。在一些實施例中，當向個體投與時，治療有效量之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示至少約 30%血小板存活力(例如，至少約 50%血小板存活力、或至少約 80%血小板存活力)，且具有小於約 50%之 Y_{min} 值。在一些實施例中，當向個體投與時，治療有效量之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示至少

約 30%血小板存活力(例如，至少約 50%血小板存活力、或至少約 80%血小板存活力)，且具有約 0%至約 50%之 Y_{min} 值。

【0332】 在一些實施例中，當向個體投與時，治療有效量之式(I) (例如，(I-A) (例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B) (例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E) (例如，(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea) (例如，(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb) (例如，(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F) (例如，(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H) (例如，(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II) (例如，(II-a))化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示約 30%與 100%之間的血小板存活力(例如，約 50%至約 100%血小板存活力、或約 80%至約 100%血小板存活力)，且具有約 50%至約 70%之 Y_{min} 值。在一些實施例中，當向個體投與時，治療有效量之式(I) (例如，(I-A) (例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B) (例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E) (例如，(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea) (例如，(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb) (例如，(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F) (例如，(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H) (例如，(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II) (例如，(II-a))化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示約 30%與 100%之間的血小板存活力(例如，約 50%至約 100%血小板存活力、或約 80%至約 100%血小板存活力)，且具有小於約 50%之 Y_{min} 值。在一些實施例中，當向個體投與時，治療有效量之式(I) (例如，(I-A) (例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B) (例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E) (例如，(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea) (例如，(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb) (例如，(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F) (例如，(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H) (例如，(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II) (例如，(II-a))化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示約 30%與 100%之間的血小板存活力(例如，約 50%至約 100%血小板存活力、或約 80%至約 100%血小板存活力)，且具有約

0%至約 50%之 Y_{min} 值。

【0333】 在一些實施例中，當向個體投與時，治療有效量之式(I) (例如，(I-A) (例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B) (例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E) (例如，(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea) (例如，(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb) (例如，(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F) (例如，(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H) (例如，(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II) (例如，(II-a))化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示至少約 50%血小板存活力(例如，至少約 80%血小板存活力)，且具有約 50%至約 70%之 Y_{min} 值。在一些實施例中，當向個體投與時，治療有效量之式(I) (例如，(I-A) (例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B) (例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E) (例如，(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea) (例如，(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb) (例如，(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F) (例如，(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H) (例如，(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II) (例如，(II-a))化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示至少約 50%血小板存活力(例如，至少約 80%血小板存活力)，且具有小於約 50%之 Y_{min} 值。在一些實施例中，當向個體投與時，治療有效量之式(I) (例如，(I-A) (例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B) (例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E) (例如，(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea) (例如，(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb) (例如，(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F) (例如，(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H) (例如，(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II) (例如，(II-a))化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示至少約 50%血小板存活力(例如，至少約 80%血小板存活力)，且具有約 0%至約 50%之 Y_{min} 值。

【0334】 在一些實施例中，當向個體投與時，治療有效量之式(I) (例如，(I-A) (例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B) (例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、

(I-D)、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3)**)、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3)**)、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3)**)、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)**))或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示約 50%與 100%之間的血小板存活力(例如，約 80%至約 100%血小板存活力)，且具有約 50%至約 70%之 Y_{min} 值。在一些實施例中，當向個體投與時，治療有效量之式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3)**)、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3)**)、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3)**)、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3)**)、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3)**)、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)**))或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示約 50%與 100%之間的血小板存活力(例如，約 80%至約 100%血小板存活力)，且具有小於約 50%之 Y_{min} 值。在一些實施例中，當向個體投與時，治療有效量之式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3)**)、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3)**)、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3)**)、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3)**)、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3)**)、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)**))或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示約 50%與 100%之間的血小板存活力(例如，約 80%至約 100%血小板存活力)，且具有約 0%至約 50%之 Y_{min} 值。

【0335】　在一些實施例中，當在**實例 B6** 之檢定中以約 0.25 μM 至約 3 μM 之濃度測試時，式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3)**)、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3)**)、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3)**)、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3)**)、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3)**)、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，

(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示至少約30%血小板存活力(例如，至少約50%血小板存活力、或至少約80%血小板存活力)。在一些實施例中，當在**實例 B6** 之檢定中以約 0.25 μM 至約 3 μM 之濃度測試時，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示約30%至約100%血小板存活力(例如，約50%至約100%血小板存活力、或約80%至約100%血小板存活力)。

【0336】　在一些實施例中，當在**實例 B6** 之檢定中以約 0.25 μM 至約 3 μM 之濃度測試時，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示至少約30%血小板存活力(例如，至少約50%血小板存活力、或至少約80%血小板存活力)，且在**實例 B1** 中所述之檢定中具有約 50%至約 70%之 Y_{min} 值。在一些實施例中，當在**實例 B6** 之檢定中以約 0.25 μM 至約 3 μM 之濃度測試時，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示至少約

30%血小板存活力(例如，至少約 50%血小板存活力、或至少約 80%血小板存活力)，且在**實例 B1** 中所述之檢定中具有小於約 50%之 Y_{min} 值。在一些實施例中，當在**實例 B6** 之檢定中以約 0.25 μM 至約 3 μM 之濃度測試時，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示至少約 30%血小板存活力(例如，至少約 50%血小板存活力、或至少約 80%血小板存活力)，且在**實例 B1** 中所述之檢定中具有約 0%至約 50%之 Y_{min} 值。

【0337】　在一些實施例中，當在**實例 B6** 之檢定中以約 0.25 μM 至約 3 μM 之濃度測試時，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示約 30%與 100%之間的血小板存活力(例如，約 50%至約 100%血小板存活力、或約 80%至約 100%血小板存活力)，且在**實例 B1** 中所述之檢定中具有約 50%至約 70%之 Y_{min} 值。在一些實施例中，當在**實例 B6** 之檢定中以約 0.25 μM 至約 3 μM 之濃度測試時，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學

上可接受之鹽顯示約 30%與 100%之間的血小板存活力(例如，約 50%至約 100%血小板存活力、或約 80%至約 100%血小板存活力)，且在**實例 B1** 中所述之檢定中具有小於約 50%之 Y_{min} 值。在一些實施例中，當在**實例 B6** 之檢定中以約 0.25 μM 至約 3 μM 之濃度測試時，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示約 30%與 100%之間的血小板存活力(例如，約 50%至約 100%血小板存活力、或約 80%至約 100%血小板存活力)，且在**實例 B1** 中所述之檢定中具有約 0%至約 50%之 Y_{min} 值。

【0338】　在一些實施例中，當在**實例 B6** 之檢定中以約 0.25 μM 至約 3 μM 之濃度測試時，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示至少約 50%血小板存活力(例如，至少約 80%血小板存活力)，且在**實例 B1** 中所述之檢定中具有約 50%至約 70%之 Y_{min} 值。在一些實施例中，當在**實例 B6** 之檢定中以約 0.25 μM 至約 3 μM 之濃度測試時，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，

(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示至少約 50%血小板存活力(例如，至少約 80%血小板存活力)，且在**實例 B1** 中所述之檢定中具有小於約 50%之 Y_{min} 值。在一些實施例中，當在**實例 B6** 之檢定中以約 0.25 μM 至約 3 μM 之濃度測試時，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示至少約 50%血小板存活力(例如，至少約 80%血小板存活力)，且在**實例 B1** 中所述之檢定中具有約 0%至約 50%之 Y_{min} 值。

【0339】　在一些實施例中，當在**實例 B6** 之檢定中以約 0.25 μM 至約 3 μM 之濃度測試時，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示約 50%與 100%之間的血小板存活力(例如，約 80%至約 100%血小板存活力)，且在**實例 B1** 中所述之檢定中具有約 50%至約 70%之 Y_{min} 值。在一些實施例中，當在**實例 B6** 之檢定中以約 0.25 μM 至約 3 μM 之濃度測試時，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示約 50%與

100%之間的血小板存活力(例如，約 80%至約 100%血小板存活力)，且在**實例 B1** 中所述之檢定中具有小於約 50%之 Y_{min} 值。在一些實施例中，當在**實例 B6** 之檢定中以約 0.25 μM 至約 3 μM 之濃度測試時，式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽顯示約 50%與 100%之間的血小板存活力(例如，約 80%至約 100%血小板存活力)，且在**實例 B1** 中所述之檢定中具有約 0%至約 50%之 Y_{min} 值。

【0340】 本文提供一種治療有治療需要之個體之癌症的方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。在一些實施例中，個體關於癌症為初治的。在一些實施例中，個體已接受一或多條線路之用於癌症之先前療法。

【0341】 本文亦提供一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括作為單一療法，向該個體投與治療有效量之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化

合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。在一些實施例中，個體關於癌症為初治的。在一些實施例中，個體已接受一或多條線路之用於癌症之先前療法。

【0342】 本文提供一種治療有治療需要之個體之癌症的方法，該方法包括：

(a) 偵測與癌症相關之生物標誌(例如，生物標誌之突變、擴增、複本數增加及/或表現(視情況包括表現水準))；及

(b) 作為單一療法或與額外療法或治療劑組合，向該個體投與治療有效量之式(**I**)(例如，(**I-A**)(例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**)(例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**)(例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**)(例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**)(例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**)(例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**)(例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**)(例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0343】 本文亦提供一種治療個體之癌症的方法，其中該個體經確定(例如，在投與式(**I**)(例如，(**I-A**)(例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**)(例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**)(例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**)(例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**)(例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**)(例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**)(例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**)(例如，(**II-a**))化合物之前)具有與癌症相關之生物標誌(例如，生物標誌之突變、擴增、複本數增加及/或表現(視情況包括表現水準))，該方法包括作為單一療法或與額外療法或治療劑組合，向該個體投與治療有效量之式(**I**)(例如，(**I-A**)(例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**)(例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**)(例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**)(例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**)(例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**)(例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**)(例如，(**I-

H-1)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0344】 本文提供一種治療有治療需要之個體之癌症的方法，該方法包括：

(a) 偵測與癌症相關之生物標誌(例如，對特定劑敏感之標誌之突變、擴增、複本數增加及/或表現(視情況包括表現水準) (例如，HER2 表現、ER 表現、PR 表現、葉酸受體表現))；及

(b) 作為單一療法或與額外療法或治療劑組合，向該個體投與治療有效量之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0345】 本文亦提供一種治療個體之癌症的方法，其中該個體經確定(例如，在投與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物之前)具有與癌症相關之生物標誌(例如，對特定劑敏感之標誌之突變、擴增、複本數增加及/或表現(視情況包括表現水準) (例如，HER2 表現、ER 表現、PR 表現、葉酸受體表現))，該方法包括作為單一療法或與額外療法或治療劑組合，向該個體投與治療有效量之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，

(I-Ea-1)、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3))**、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3))**、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3))**、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)))**或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0346】 本文提供式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3))**、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3))**、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3))**、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3))**、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3))**、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3))**、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)))**或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係用於治療癌症(例如，本文所提供之癌症中之任一者)。

【0347】 本文提供式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3))**、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3))**、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3))**、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3))**、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3))**、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3))**、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)))**或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係作為用於治療癌症(例如，本文所提供之癌症中之任一者)之藥劑。

【0348】 本文提供式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3))**、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3))**、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3))**、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3))**、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3))**、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3))**、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)))**或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療癌症(例如，本文所提供之癌症中之

任一者)之藥劑。

【0349】 本文提供式(I) (例如，(I-A) (例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B) (例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E) (例如，(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea) (例如，(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb) (例如，(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F) (例如，(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H) (例如，(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II) (例如，(II-a))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物，其係用作藥劑。本文亦提供式(I) (例如，(I-A) (例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B) (例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E) (例如，(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea) (例如，(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb) (例如，(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F) (例如，(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H) (例如，(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II) (例如，(II-a))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物，其係用作用於治療癌症(例如，本文所提供之癌症中之任一者)之藥劑。

【0350】 本文提供式(I) (例如，(I-A) (例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B) (例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E) (例如，(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea) (例如，(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb) (例如，(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F) (例如，(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H) (例如，(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II) (例如，(II-a))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物，其係用於治療癌症(例如，本文所提供之癌症中之任一者)。

【0351】 如本文所用，「單一療法」當提及式(I) (例如，(I-A) (例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B) (例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E) (例如，(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea) (例如，(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb) (例如，(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F) (例如，(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、

(I-G)、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)**))或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽時，意指式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3)**)、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3)**)、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3)**)、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3)**)、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3)**)、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)**))或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽為在治療週期中向個體投與之唯一治療劑或療法(例如，抗癌劑或療法) (例如，在治療週期中不向個體投與額外靶向治療劑、抗癌劑、化學治療劑或檢查點抑制劑)。如一般熟習此項技術者將理解，單一療法不排除共同投與用於治療與癌症或治療相關之副作用或一般症狀的藥劑，該等副作用或一般症狀諸如疼痛、皮疹、水腫、光敏、瘙癢、皮膚變色、頭髮脆弱、脫髮、脆指甲、裂指甲、指甲變色、角質層腫脹、疲勞、體重減輕、全身不適、呼吸短促、感染、貧血或胃腸症狀，包括噁心、腹瀉及食欲不振。

【0352】　如本文所用，「個體先前已接受一或多種用於癌症之治療劑或療法」意指在先前治療週期中，先前已向個體投與除式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3)**)、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3)**)、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3)**)、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3)**)、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3)**)、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)**))或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的一或多種用於癌症之治療劑或療法(例如，抗癌劑或療法)。在一些實施例中，個體不能耐受一或多種先前投與以用於癌症之治療劑或療法。在一些實施例中，個體對一或多種先前投與以用於癌症之治療劑或療法不起反應。在一些實施例中，個體對一或多種先前投與以用於癌症之治療劑或療法不充分起反應。在一些實施例中，個體已停止對一或多種先前投與以

用於癌症之治療劑或療法起反應。在一些實施例中，可由客觀準則(例如，腫瘤體積，或由諸如 RECIST 1.1 之準則)確定反應缺乏、反應不充分或反應中止。在一些實施例中，可由個體之醫師確定反應缺乏、反應不充分或反應中止。

【0353】 如本文所用，「個體關於癌症為初治的」意指先前未向個體投與一或多種用於癌症之治療劑或療法。

【0354】 對於本文所述之實體腫瘤中之任一者，實體腫瘤可為原發性腫瘤或轉移性(或繼發性)腫瘤。如本文所用，「原發性」腫瘤為位於腫瘤開始生長(亦即，其所起源)之部位處之彼等。如本文所用，「轉移性」 (或「繼發性」)腫瘤為已自原始腫瘤部位擴散至其他身體部分之彼等。在一些實施例中，轉移性或繼發性腫瘤為與原發性腫瘤相同類型之癌症。在一些實施例中，轉移性或繼發性腫瘤在遺傳學上與原發性腫瘤不相同。

【0355】 在本文所述之方法或用途中之任一者的一些實施例中，癌症為乳癌(例如，侵襲性乳癌、侵襲性乳管癌)、中樞或外周神經系統組織癌(例如，腦癌(例如，星形細胞瘤、神經膠質母細胞瘤、神經膠質瘤、少突星形細胞瘤))、內分泌或神經內分泌癌(例如，腎上腺癌(例如，腎上腺皮質癌、神經母細胞瘤、嗜鉻細胞瘤、副神經節瘤)、多發性神經內分泌 I 型及 II 型腫瘤、副甲狀腺癌、垂體腫瘤、甲狀腺癌(例如，乳突狀甲狀腺癌))、眼癌(例如，葡萄膜癌(例如，葡萄膜黑色素瘤))、胃腸癌(例如，肛門癌、膽管癌(例如，膽管細胞癌(例如，肝內膽管細胞癌))、結腸直腸癌(例如，結腸腺癌、直腸腺癌、黏液腺癌、黏液癌)、食管癌(例如，食管腺癌)、膽囊癌、胃腸類癌腫瘤、胃腸基質腫瘤(GIST)、肝癌(例如，肝細胞癌、肝內膽管癌)、胰臟癌(例如，胰臟腺癌、胰島細胞癌)、小腸癌，或胃癌(例如，胃腺癌、胃戒環細胞癌))、生殖泌尿道癌(例如，膀胱癌(例如，膀胱尿路上皮癌)、腎癌(例如，腎透明細胞癌、腎乳突狀細胞癌、腎嫌色細胞癌)、前列腺癌(例如，前列腺腺癌)、睪丸癌(例如，睪丸生殖細胞腫瘤)，或輸尿管癌)、婦

科癌(例如，子宮頸癌(例如，子宮頸鱗狀細胞癌、子宮頸內腺癌、黏液癌)、卵巢癌(例如，漿液性卵巢癌、卵巢漿液性囊腺癌)、子宮癌(例如，子宮癌肉瘤、子宮內膜樣癌、子宮漿液性癌、子宮乳突狀漿液性癌、子宮體子宮內膜癌)，或陰門癌)、頭頸癌(例如，耳癌(例如，中耳癌)、頭頸鱗狀細胞癌、鼻腔癌、口腔癌、咽癌(例如，下咽癌、鼻咽癌、口咽癌)、血液癌(例如，白血病(例如，慢性嗜酸性球白血病(CEL)、慢性淋巴球白血病(CLL)、慢性嗜中性球白血病(CNL)、急性淋巴球白血病(ALL) (例如，費城染色體陽性 ALL 或 T 細胞 ALL (T-ALL))、急性骨髓性白血病(AML) (例如，急性前髓細胞白血病(APL)、MPN 後 AML、骨髓發育不良症候群後(MDS 後) AML、M6-AML (亦稱為純紅血球白血病(PEL))，或 M7-AML (亦稱為急性巨核母細胞白血病(AKML)))、慢性骨髓性白血病(CML))、淋巴瘤(例如，霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma) (例如，結節性淋巴球為主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL))，或非霍奇金淋巴瘤(例如，伯基特淋巴瘤(BL)、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、瀰漫性組織細胞淋巴瘤(DHL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、血管內大 B 細胞淋巴瘤(IVLBCL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、小淋巴球淋巴瘤(SLL)、T 細胞淋巴瘤(例如，退行性大 T 細胞淋巴瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤或外周 T 細胞淋巴瘤)))、原發性血小板增多症、真性紅血球增多症、骨髓纖維化(例如，原發性骨髓纖維化、原發性血小板增多症後骨髓纖維化或真性紅血球增多症後骨髓纖維化)、骨髓發育不良症候群(MDS) (例如，M6 MDS 或 M7 MDS)，或骨髓瘤(例如，多發性骨髓瘤))、李-法美尼腫瘤(Li-Fraumeni tumor)、腸繫膜癌(例如，網膜癌、腹膜癌)、胸膜癌、呼吸道癌(例如，喉癌、肺癌(例如，肺鱗狀細胞癌、肺腺癌、惡性胸膜間皮瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌)、氣管癌)、肉瘤(例如，骨癌(例如，骨肉瘤、軟骨肉瘤)或軟組織肉瘤(尤文肉瘤(Ewing sarcoma)、平滑肌肉瘤、黏液纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤))、皮膚癌(例如，黑色素瘤或梅克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma))、胸腺癌(例如，胸腺瘤)，或其組合。

【0356】 在一些實施例中，癌症為乳癌、胃腸癌(例如，膽管癌(例如，膽管細胞癌(例如，肝內膽管細胞癌))、結腸直腸癌(CRC)、胃腸基質腫瘤或胰臟癌)、生殖泌尿道癌(例如，膀胱癌(例如，膀胱尿路上皮癌)或腎癌)、婦科癌(例如，子宮頸癌、卵巢癌(例如，高級別漿液性卵巢癌(HGSOC)、低級別漿液性卵巢癌(LGSOC))或子宮癌)、頭頸癌(例如，頭頸鱗狀細胞癌)、血液癌(例如，白血病(例如，急性淋巴球白血病(ALL) (例如，T-ALL)、急性骨髓性白血病(AML) (例如，APL、MPN 後 AML、MDS 後 AML、M6-AML 或 M7-AML)、慢性淋巴球白血病(CLL))、淋巴瘤(例如，濾泡性淋巴瘤(FL)、小淋巴球淋巴瘤(SLL)、T 細胞淋巴瘤(例如，退行性大 T 細胞淋巴瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤或外周 T 細胞淋巴瘤)或瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL))、原發性血小板增多症、真性紅血球增多症、骨髓纖維化(例如，原發性骨髓纖維化、原發性血小板增多症後骨髓纖維化或真性紅血球增多症後骨髓纖維化)，或骨髓發育不良症候群(MDS) (例如，M6 MDS 或 M7 MDS))、肺癌(例如，非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、肺鱗狀細胞癌或惡性胸膜間皮瘤(MPM))、神經母細胞瘤、肉瘤(例如，骨癌(例如，骨肉瘤、軟骨肉瘤)或軟組織肉瘤(尤文肉瘤、平滑肌肉瘤、黏液纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤))，或皮膚癌(例如，黑色素瘤或梅克爾細胞癌)。

【0357】 在一些實施例中，癌症為骨髓增生性腫瘤(MPN)。在一些實施例中，骨髓增生性腫瘤為 CEL、CML、CNL、原發性血小板增多症、真性紅血球增多症，或骨髓纖維化(例如，原發性骨髓纖維化、原發性血小板增多症後骨髓纖維化或真性紅血球增多症後骨髓纖維化)。在一些實施例中，MPN 具有 JAK2 突變(例如，JAK2 V617F 突變)。在一些實施例中，MPN 不具有 JAK2 突變。在一些實施例中，癌症為低風險骨髓纖維化。在一些實施例中，癌症為中風險(例如，中風險-1 及/或中風險-2)或高風險骨髓纖維化(例如，原發性骨髓纖維化、原發性血小板增多症後骨髓纖維化或真性紅血球增多症後骨髓纖維化)。在一些實施例

中，癌症為具有 JAK2 突變(例如，JAK2 V617F 突變)之中風險或高風險骨髓纖維化(例如，原發性骨髓纖維化、原發性血小板增多症後骨髓纖維化或真性紅血球增多症後骨髓纖維化)。在一些實施例中，癌症為不具有 JAK2 V617F 突變之中風險或高風險骨髓纖維化(例如，原發性骨髓纖維化、原發性血小板增多症後骨髓纖維化或真性紅血球增多症後骨髓纖維化)。在一些實施例中，個體具有低於 50 x 10^9/L 之血小板計數。

【0358】 在一些實施例中，癌症為真性紅血球增多症。在一些實施例中，癌症為真性紅血球增多症，且個體對羥基脲具有不充分反應或對羥基脲不耐受。

【0359】 在一些實施例中，癌症為 MDS。在一些實施例中，癌症為 M6 MDS。在一些實施例中，癌症為 M7 MDS。

【0360】 在一些實施例中，癌症為 T-ALL。在一些實施例中，癌症為復發性/難治性 T-ALL。

【0361】 在一些實施例中，癌症為 CRC (例如，Braf 突變型 CRC (例如，Braf V600E CRC)或 KRas 突變型 CRC (例如，KRas G12C CRC 或 KRas G12D CRC))。

【0362】 在一些實施例中，癌症為 SCLC (例如，ASCL1 亞型 SCLC 或 NEUROD1 亞型 SCLC)。

【0363】 在一些實施例中，癌症為 NSCLC (例如，Braf 突變型 NSCLC (例如，Braf V600E NSCLC)、EGFR 突變型 NSCLC (例如，EGFR L858R NSCLC 或 EGFR 外顯子 19 缺失 NSCLC)、MET 突變型 NSCLC (例如，MET 外顯子 14 缺失 NSCLC、MET 擴增型 NSCLC)、KRas 突變型 NSCLC (例如，KRas G12C NSCLC))。

【0364】 在一些實施例中，癌症為肺鱗狀細胞癌。

【0365】 在一些實施例中，癌症為惡性胸膜間皮瘤(例如，BAP1 突變型惡性胸膜間皮瘤)。在一些實施例中，癌症為惡性胸膜間皮瘤，且作為單一療法投與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-**

2)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0366】 在一些實施例中，癌症為黑色素瘤(例如，Braf 突變型黑色素瘤(例如，Braf V600E 黑色素瘤))。

【0367】 在一些實施例中，癌症為乳癌(例如，HER2+乳癌(例如，具有 ER 表現之 HER2+乳癌、不具有 ER 表現之 HER2+乳癌)、HER2 陰性乳癌(例如，具有 ER 表現之 HER2 陰性乳癌、不具有 ER 表現之 HER2 陰性乳癌)、HER2 低級乳癌、三陰性乳癌、激素受體陽性乳癌(ER+及/或 PR+，具有或不具有 HER2 陽性))。

【0368】 在一些實施例中，癌症為淋巴瘤。在一些實施例中，淋巴瘤為 T 細胞淋巴瘤(例如，退行性大 T 細胞淋巴瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤或外周 T 細胞淋巴瘤)。在一些實施例中，淋巴瘤為非霍奇金淋巴瘤(例如，DLBCL、退行性大 T 細胞淋巴瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤或外周 T 細胞淋巴瘤)。在一些實施例中，淋巴瘤為外周 T 細胞淋巴瘤。

【0369】 在一些實施例中，癌症為白血病。在一些實施例中，白血病為 T 細胞白血病(例如，T 細胞 ALL)。在一些實施例中，癌症為 MPN 後白血病。在一些實施例中，癌症為 T 細胞白血病(例如，T 細胞 ALL)，且作為單一療法投與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0370】 在一些實施例中，癌症為 M6-AML。在一些實施例中，M6-AML 為

MPN後AML。在一些實施例中，M6-AML為骨髓發育不良症候群(MDS)後AML。在一些實施例中，癌症為M6-AML，且作為單一療法投與式(**I**)(例如，(**I-A**)(例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**)(例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**)(例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**)(例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**)(例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**)(例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**)(例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**)(例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0371】　在一些實施例中，癌症為M7-AML。在一些實施例中，M7-AML為MPN後AML。在一些實施例中，M7-AML為MDS後AML。在一些實施例中，癌症為M7-AML，且作為單一療法投與式(**I**)(例如，(**I-A**)(例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**)(例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**)(例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**)(例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**)(例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**)(例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**)(例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**)(例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0372】　在一些實施例中，癌症為頭頸癌。

【0373】　在一些實施例中，癌症為原發性血小板增多症。

【0374】　在一些實施例中，癌症為真性紅血球增多症。

【0375】　在一些實施例中，癌症為骨髓纖維化。在一些實施例中，癌症為原發性骨髓纖維化。在一些實施例中，癌症為原發性血小板增多症後骨髓纖維化。在一些實施例中，癌症為真性紅血球增多症後骨髓纖維化。

【0376】　在一些實施例中，癌症為MDS。在一些實施例中，MDS為M6 MDS。在一些實施例中，MDS為M7 MDS。在一些實施例中，癌症為MDS，且作為單一療法投與式(**I**)(例如，(**I-A**)(例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**)(例如，(**I-**

B-1)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0377】 在一些實施例中，癌症為胰臟癌。

【0378】 在一些實施例中，癌症為膀胱癌(例如，膀胱尿路上皮癌)。

【0379】 在一些實施例中，癌症為卵巢癌(例如，BRCA1 突變型卵巢癌或 BRCA2 突變型卵巢癌)。在一些實施例中，癌症為 HGSOC (例如，BRCA1 突變型 HGSOC 或 BRCA2 突變型 HGSOC)。

【0380】 在一些實施例中，癌症為子宮頸癌。

【0381】 在一些實施例中，癌症為結腸直腸癌。

【0382】 在一些實施例中，癌症為皮膚癌。在一些實施例中，皮膚癌為黑色素瘤。在一些實施例中，癌症為梅克爾細胞癌。在一些實施例中，癌症為梅克爾細胞癌，且作為單一療法投與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0383】 在一些實施例中，癌症為神經母細胞瘤。

【0384】 在一些實施例中，癌症為肝內膽管細胞癌。

【0385】 在一些實施例中，癌症為間質癌。在一些實施例中，間質癌為間質乳癌或間質腎癌。

【0386】 在一些實施例中，可在來自個體之樣品中偵測到 BCL-X_L 複本數增加或 BCL-X_L 擴增(例如，在來自個體之樣品中偵測到 *BCL2L1* 基因之三個或更多個複本)。在一些實施例中，個體經確定(例如，在投與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物之前)患有具有 BCL-X_L 複本數增加或 BCL-X_L 擴增之癌症。

【0387】 在一些實施例中，癌症具有 BCL-X_L 複本數增加。

【0388】 在一些實施例中，癌症具有 BCL-X_L 擴增。

【0389】 癌症中 BCL-X_L 涉入之非限制性實例可見於：Wilson, Wyndham H.等人, *The Lancet Oncology* 11.12 (2010): 1149-1159；Keitel, Ulrike 等人, *Oncotarget* 5.23 (2014): 11778；Chonghaile, Triona Ni 等人, *Cancer Discovery* 4.9 (2014): 1074-1087；Zaanan, Aziz 等人, *Journal of Biological Chemistry* 290.39 (2015): 23838-23849；Zhang, Haichao 等人, *Molecular Cancer* 14.1 (2015): 1-9；Soderquist, Ryan S.等人, *Nature Communications* 9.1 (2018): 1-13；Stover, Elizabeth H.等人, *Molecular Cancer Research* 17.11 (2019): 2281-2293；Concoran, R.B.等人, *Annals of Oncology* (2019) 30 (增刊_5): v159-v193；Lakhani, Nehal J.等人, Journal of Clinical Oncology (2020): 3509-3509 doi: 10.1200/JCO.2020.38；He, Yonghan 等人, *Journal of Hematology & Oncology* 13.1 (2020): 1-13；Grubb, Treg 等人, *Clinical Cancer Research* (2022) doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0669；Joly, Florence 等人, *Gynecologic Oncology* 165.1 (2022): 30-39；及 Nanjo, Shigeki 等人, *The Journal of Clinical Investigation* (2022) doi: 10.1172/JCI145099。

【0390】　在一些實施例中，個體先前已用另一種抗癌劑、化學治療劑、輻射、手術、多激酶抑制劑或其組合治療。

【0391】　本文提供一種治療有治療需要之個體之眼部疾病或疾患的方法，該方法包括向該個體投與(例如，玻璃體內或局部)治療有效量之式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3)**)、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3)**)、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3)**)、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3)**)、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3)**)、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)**))或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。在一些實施例中，眼部疾病或疾患為糖尿病性黃斑水腫。在一些實施例中，眼部疾病或疾患為年齡相關黃斑退化。在一些實施例中，眼部疾病或疾患為糖尿病性視網膜病。參見例如 Crespo-Garcia, Sergio 等人, *Cell Metabolism* 33.4 (2021): 818-832；Hassan, Jannah Waled 及 Ashay D. Bhatwadekar, *Frontiers in Pharmacology* 13 (2022): 896907。

【0392】　本文提供式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3)**)、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3)**)、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3)**)、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3)**)、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3)**)、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)**))或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係用於治療眼部疾病或疾患(例如，本文所提供之眼部疾病或疾患中之任一者)。

【0393】　本文提供式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3)**)、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3)**)、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3)**)、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3)**)、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、

(I-Eb-2)或**(I-Eb-3)**)、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)**))或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係作為用於治療眼部疾病或疾患(例如，本文所提供之眼部疾病或疾患中之任一者)之藥劑。

【0394】 本文提供式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3)**)、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3)**)、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3)**)、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3)**)、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3)**)、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)**))或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療眼部疾病或疾患(例如，本文所提供之眼部疾病或疾患中之任一者)之藥劑。

【0395】 本文亦提供式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3)**)、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3)**)、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3)**)、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3)**)、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3)**)、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)**))或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物，其係用作用於治療眼部疾病或疾患(例如，本文所提供之眼部疾病或疾患中之任一者)之藥劑。

【0396】 本文提供式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3)**)、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3)**)、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3)**)、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3)**)、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3)**)、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)**))或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物，其係用於治療眼部疾病或疾患(例如，本文所提供

之眼部疾病或疾患中之任一者)。

【0397】 本文亦提供一種治療有治療需要之個體之纖維化疾病或疾患及/或與衰老細胞相關之疾病或疾患的方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之式**(I)**(例如，**(I-A)**(例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3)**)、**(I-B)**(例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3)**)、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)**(例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3)**)、**(I-Ea)**(例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3)**)、**(I-Eb)**(例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3)**)、**(I-F)**(例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)**(例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)**))或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。纖維化疾病或疾患及/或與衰老細胞相關之疾病或疾患之非限制性實例包括肺纖維化(例如，特發性肺纖維化、全身纖維化相關肺病、輻射相關肺纖維化)、輻射相關皮膚纖維化、肝纖維化、原發性硬化性膽管炎、糖尿病性黃斑水腫、年齡相關黃斑退化、糖尿病性視網膜病、地圖樣萎縮、缺血及再灌注損傷、心臟衰竭、自急性心肌梗塞恢復、肺高血壓、發炎性腸病、結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、糖尿病、皮膚老化(包括光老化相關色素沉著)、供體器官移植存活及功能、幹細胞移植存活及功能、骨關節炎、自脊髓損傷恢復、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、tau 蛋白病、進行性核上麻痺及年齡相關神經衰退(例如，與神經血管偶合受損有關)。參見例如 Zhu, Y. I.等人, *Aging Cell* 14.4 (2015): 644-658；Zhu, Y. I.等人, *Aging Cell* 15.3 (2016): 428-435；Chang, Jianhui 等人, *Nature Medicine* 22.1 (2016): 78-83；Zhu, Yi 等人, *Aging (Albany NY)* 9.3 (2017): 955；Lagares, David 等人, *Science Translational Medicine* 9.420 (2017): eaal3765；Pan, Jin 等人, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 99.2 (2017): 353-361；Bussian, Tyler J.等人, *Nature* 562.7728 (2018): 578-582；Moncsek, Anja 等人, *Hepatology* 67.1 (2018): 247-259； van Willigenburg, Hester, Peter LJ de Keizer 及 Ron WF de Bruin. *Pharmacological Research* 130 (2018): 322-330；Walaszczyk,

Anna 等人, *Aging Cell* 18.3 (2019): e12945；Aguayo-Mazzucato, Cristina 等人, *Cell Metabolism* 30.1 (2019): 129-142；Sessions, Garrett A.等人, *The FASEB Journal* 33.11 (2019): 12364；Gerdes, Erin O. Wissler 等人, *International Review of Neurobiology* 155 (2020): 203-234；Sasaki, Motoko, Yasunori Sato 及 Yasuni Nakanuma. *Journal of Autoimmunity* 107 (2020): 102377；Yabluchanskiy, Andriy 等人, *Geroscience* 42 (2020): 409-428；Dookun, Emily 等人, *Aging Cell* 19.10 (2020): e13249；Jia, Kangni 等人, *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 76.4 (2020): 452-460；Sierra-Ramirez, Arantzazu 等人, *Aging (Albany NY)* 12.12 (2020): 11337；Yang, Hao 等人, *Aging (Albany NY)* 12.13 (2020): 12750；Lawrie, Allan 及 Sheila E. Francis. *The Journal of Clinical Investigation* 131.11 (2021): e149721；Paramos-de-Carvalho, Diogo 等人, *Cell Reports* 36.1 (2021): 109334；Tarantini, Stefano 等人, *GeroScience* 43.5 (2021): 2427-2440；Park, Ji Hee 等人, *The British Journal of Dermatology* (2021)；Fielder, Edward 等人, *ELife* 11 (2022): e75492；Suzuki, Keiji 等人, *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 876 (2022): 503448；He, An 等人, *American Journal of Transplantation* 22.11 (2022): 2529-2547；Johnson, Laura A.等人, *Inflammatory Bowel Diseases* 28.2 (2022): 161-175；Miura, Yugo 等人, *Stem Cell Research & Therapy* 13.1 (2022): 222；Cooley, Joseph C.等人, *JCI Insight* 8.3 (2023): e163762；Watanabe, Yusuke 等人, *Hepatology Research* 53 (2023): 460-472；及 Takaya, Kento 等人, *Rejuvenation Research* 26.1 (2023): 9-20。

【0398】　本文提供式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上

可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係用於治療纖維化疾病或疾患及/或與衰老細胞相關之疾病或疾患(例如，本文所提供之纖維化疾病或疾患及/或與衰老細胞相關之疾病或疾患中之任一者)。

【0399】 本文提供式(I) (例如，(I-A) (例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B) (例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E) (例如，(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea) (例如，(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb) (例如，(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F) (例如，(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H) (例如，(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II) (例如，(II-a))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物的用途，其係作為用於治療纖維化疾病或疾患及/或與衰老細胞相關之疾病或疾患(例如，本文所提供之纖維化疾病或疾患及/或與衰老細胞相關之疾病或疾患中之任一者)之藥劑。

【0400】 本文提供式(I) (例如，(I-A) (例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B) (例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E) (例如，(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea) (例如，(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb) (例如，(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F) (例如，(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H) (例如，(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II) (例如，(II-a))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療纖維化疾病或疾患及/或與衰老細胞相關之疾病或疾患(例如，本文所提供之纖維化疾病或疾患及/或與衰老細胞相關之疾病或疾患中之任一者)之藥劑。

【0401】 本文亦提供式(I) (例如，(I-A) (例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B) (例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E) (例如，(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea) (例如，(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb) (例如，(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F) (例如，(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H) (例如，(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II) (例如，(II-a))化合物或其醫藥學

上可接受之鹽或其醫藥組合物，其係用作用於治療纖維化疾病或疾患及/或與衰老細胞相關之疾病或疾患(例如，本文所提供之纖維化疾病或疾患及/或與衰老細胞相關之疾病或疾患中之任一者)之藥劑。

【0402】 本文提供式(I) (例如，(I-A) (例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B) (例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E) (例如，(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea) (例如，(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb) (例如，(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F) (例如，(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H) (例如，(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II) (例如，(II-a))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物，其係用於治療纖維化疾病或疾患及/或與衰老細胞相關之疾病或疾患(例如，本文所提供之纖維化疾病或疾患及/或與衰老細胞相關之疾病或疾患中之任一者)。

【0403】 亦提供一種用於調節(例如，降低)細胞中之 BCL-X_L 蛋白質活性的方法，該方法包括使該細胞與有效之式(I) (例如，(I-A) (例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B) (例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E) (例如，(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea) (例如，(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb) (例如，(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F) (例如，(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H) (例如，(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II) (例如，(II-a))化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，接觸係在活體外。在一些實施例中，接觸係在活體內。在一些實施例中，接觸係在活體內，其中該方法包括向個體投與有效量之式(I) (例如，(I-A) (例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B) (例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E) (例如，(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea) (例如，(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb) (例如，(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F) (例如，(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H) (例如，(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II) (例如，(II-a))化合物或其醫藥學上可

接受之鹽。在一些實施例中，細胞為癌細胞。在一些實施例中，細胞為哺乳動物細胞。在一些實施例中，細胞為哺乳動物癌細胞。在一些實施例中，癌細胞為如本文所述之任何癌症。

【0404】 如本文所用，術語「接觸」係指在活體外系統或活體內系統中所指示之部分合在一起。舉例而言，使細胞與本文所提供之化合物「接觸」包括活體外或活體內向細胞投與本文所提供之化合物，包括例如將本文所提供之化合物引入含有樣品之細胞(例如，在培養物中生長或來源於患者)、類器官或生物體(例如，動物(例如，帶有腫瘤之動物)，或人類)中。

【0405】 亦提供一種調節(例如，降低)細胞中 BCL-X_L 蛋白質之水準的方法，該方法包括使該細胞與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，與未接觸式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的細胞相比，BCL-X_L 蛋白質之水準降低至少 30% (例如，至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或至少 99%)。在一些實施例中，接觸係在活體外。在一些實施例中，接觸係在活體內。在一些實施例中，接觸係在活體內，其中該方法包括向具有含有 BCL-X_L 蛋白質之細胞的個體投與有效量之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例

如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，細胞為癌細胞。在一些實施例中，細胞為哺乳動物細胞。在一些實施例中，細胞為哺乳動物癌細胞。在一些實施例中，癌細胞為如本文所述之任何癌症。

【0406】 亦提供一種誘導細胞中 BCL-X_L 蛋白質之泛素化的方法，該方法包括使該細胞與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，接觸係在活體外。在一些實施例中，接觸係在活體內。在一些實施例中，接觸係在活體內，其中該方法包括向具有含有 BCL-X_L 蛋白質之細胞的個體投與有效量之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，細胞為癌細胞。在一些實施例中，細胞為哺乳動物細胞。在一些實施例中，細胞為哺乳動物癌細胞。在一些實施例中，癌細胞為如本文所述之任何癌症。

【0407】 亦提供一種在細胞中形成包含 BCL-X_L 蛋白質、式(**I**) (例如，(**I-A**) (例

如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽及 CRBN 蛋白質或其片段之三元複合物的方法，該方法包括使該細胞與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，接觸係在活體外。在一些實施例中，接觸係在活體內。在一些實施例中，接觸係在活體內，其中該方法包括向具有含有 BCL-X_L 蛋白質之細胞的個體投與有效量之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，細胞為癌細胞。在一些實施例中，細胞為哺乳動物細胞。在一些實施例中，細胞為哺乳動物癌細胞。在一些實施例中，癌細胞為如本文所述之任何癌症。

【0408】　本文亦提供一種活體外或活體內抑制細胞增殖之方法，該方法包括使細胞與有效量之如本文所定義之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例

如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3))**、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3))**、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)))**或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物接觸。

【0409】 本文進一步提供一種活體外或活體內增加細胞死亡之方法，該方法包括使細胞與有效量之如本文所定義之式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3))**、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3))**、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3))**、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3))**、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3))**、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3))**、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)))**或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物接觸。本文亦提供一種增加個體之腫瘤細胞死亡的方法。該方法包括以有效增加腫瘤細胞死亡之量向該個體投與式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3))**、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3))**、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3))**、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3))**、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3))**、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3))**、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)))**或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0410】 當用作藥品時，可依如本文所述之醫藥組合物形式投與式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3))**、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3))**、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3))**、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3))**、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3))**、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3))**、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)))**或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0411】 本文亦提供一種用於誘導哺乳動物細胞中 $BCL\text{-}X_L$ 蛋白質之降解的方法，該方法包括使該哺乳動物細胞與有效量之式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-**

1)、**(I-A-2)**或**(I-A-3))**、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3))**、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3))**、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3))**、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3))**、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3))**、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)))**或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0412】　本文亦提供一種治療患有癌症之個體的方法，其中該方法包括：作為單一療法或與第一抗癌劑聯合，向已向個體投與一或多個劑量之第一抗癌劑持續一段時間之個體投與治療有效量之式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3))**、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3))**、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3))**、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3))**、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3))**、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3))**、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)))**或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0413】　本文亦提供一種治療患有癌症之個體的方法，其中該方法包括：

(a)　向該個體投與一或多個劑量之第一抗癌劑持續一段時間；及

(b)　在(a)之後，作為單一療法或與第一抗癌劑聯合，向該個體投與治療有效量之式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3))**、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3))**、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3))**、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3))**、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3))**、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3))**、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)))**或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0414】　本文亦提供一種治療患有癌症之個體的方法，其中該方法包括：

(a)　向該個體投與一或多個劑量之第一抗癌劑持續一段時間；及

(b)　在(a)之後，作為單一療法或與第二抗癌劑聯合，向該個體投與治療有效量之

式(I)(例如，(I-A)(例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如，(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如，(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如，(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如，(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如，(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如，(II-a))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

組合

【0415】 在本文所述之適應症中之任一者中，式(I)(例如，(I-A)(例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如，(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如，(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如，(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如，(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如，(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如，(II-a))化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用作單一療法。在一些實施例中，可在投與額外治療劑或額外療法之前使用式(I)(例如，(I-A)(例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如，(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如，(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如，(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如，(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如，(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如，(II-a))化合物或其醫藥學上可接受之鹽。舉例而言，可向有需要之個體投與一或多個劑量之式(I)(例如，(I-A)(例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B)(例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E)(例如，(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea)(例如，(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb)(例如，(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F)(例如，(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H)(例如，(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II)(例如，(II-a))化合物或其醫藥學上可接受之鹽，持續一段時間，接著經歷腫瘤之至少部分切除。在一些實施例中，在腫瘤之至少部分切除之

前，用一或多個劑量之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療會減小腫瘤大小(例如，腫瘤負荷)。

【0416】　在一些實施例中，在一或多輪輻射療法下，可向有需要之個體投與一或多個劑量之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽，持續一段時間。在一些實施例中，在一或多輪輻射療法之前，用式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療會減小腫瘤大小(例如，腫瘤負荷)。

【0417】　在本文所述之任何方法之一些實施例中，與治療有效量之至少一種選自一或多種額外療法或治療劑(例如，化學治療劑)之額外治療劑組合投與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**)

(例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)**))或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0418】 額外療法及治療劑之非限制性實例包括：RAS 路徑靶向治療劑(例如，Ras/RAF/MEK/PI3K 路徑抑制劑(例如，Ras 抑制劑(例如，KRas 抑制劑)、KRas 靶向治療劑、SOS1 抑制劑、SOS1/Ras 蛋白質-蛋白質相互作用抑制劑、SHP2 抑制劑、PI3K-AKT-mTOR 路徑抑制劑))、激酶靶向治療劑(例如，MEK 抑制劑、ERK 抑制劑、Raf 抑制劑(例如，BRaf 抑制劑)、PI3K 抑制劑、Abl 抑制劑(例如，BCR-Abl 抑制劑)、ALK 抑制劑、AKT 抑制劑、AURKA 抑制劑、mTOR 抑制劑、CDK2 抑制劑、CDK4/5 抑制劑、CDK4/6 抑制劑、CDK7 抑制劑、CDK9 抑制劑、MET (亦稱為 cMET)抑制劑、FAK 抑制劑、FGFR1 抑制劑、FGFR2 抑制劑、FGFR3 抑制劑、FGFR4 抑制劑、ErbB 家族抑制劑(例如，EGFR 抑制劑、抗 EGFR 抗體或抗 EGFR 抗體-藥物結合物、HER2 抑制劑、抗 HER2 抗體或利用抗 HER2 抗體之生物劑)、JAK 抑制劑(例如，具有針對 JAK1、JAK2 及/或 JAK1/2 之活性的 JAK 抑制劑)、Src 抑制劑、VEGFR 抑制劑)、LSD1 抑制劑、EZH2 抑制劑、BET 抑制劑、STING 促效劑、端粒酶抑制劑、mTORC1 抑制劑、YAP 抑制劑、蛋白酶體抑制劑、法尼基轉移酶抑制劑、Hif2α 抑制劑、HSP90 抑制劑、PTEN 抑制劑、PARP 抑制劑、信號轉導路徑抑制劑、檢查點抑制劑、凋亡路徑調節劑(例如，BCL-2 抑制劑)、化學治療劑、血管生成靶向療法、免疫靶向劑，包括免疫調節性醯亞胺藥物(有時稱為「IMiD」或「CELMoD」)及免疫療法(例如，抗 PD1 療法或抗 PD-L1 療法)，及放射療法。

【0419】 如本文所用，生物類似性抗體係指與參考抗體相比具有相同一級胺基酸序列，且視情況與參考抗體相比可能具有轉譯後修飾(例如，糖基化及/或磷酸化)之可偵測差異(例如，不同糖型)的抗體或抗原結合片段。

【0420】 在一些實施例中，額外療法或治療劑為 Abl 抑制劑(例如，BCR-Abl

抑制劑)、ALK 抑制劑、AURKA 抑制劑、BCL-2 抑制劑、Braf 抑制劑、CDK2 抑制劑、CDK4/6 抑制劑、CDK7 抑制劑、CDK9 抑制劑、EGFR 抑制劑、抗 EGFR 抗體或抗 EGFR 抗體-藥物結合物、ERK 抑制劑、EZH2 抑制劑、FGFR1 抑制劑、FGFR2 抑制劑、FGFR3 抑制劑、FGFR4 抑制劑、HER2 抑制劑、抗 HER2 抗體或抗 HER2 抗體-藥物結合物、JAK 抑制劑、KRas 抑制劑、MEK 抑制劑、MET 抑制劑、Hif2α 抑制劑、PARP 抑制劑、VEGFR 抑制劑、LSD1 抑制劑、BET 抑制劑、STING 促效劑、端粒酶抑制劑、TORC1/2 抑制劑、免疫調節性醯亞胺藥物、免疫療法(例如，PD-1 抑制劑(例如，抗 PD1 療法)、PD-L1 抑制劑(例如，抗 PD-L1 療法))、化學療法、放射療法，或其組合。

【0421】 在一些實施例中，額外療法或治療劑為 Abl 降解劑(例如，BCR-Abl 降解劑)、ALK 降解劑、AURKA 降解劑、BCL-2 降解劑、BRaf 降解劑、CDK2 降解劑、CDK4/6 降解劑、CDK7 降解劑、CDK9 降解劑、EGFR 降解劑、ERK 降解劑、EZH2 降解劑、FGFR1 降解劑、FGFR2 降解劑、FGFR3 降解劑、FGFR4 降解劑、HER2 降解劑、JAK2 降解劑、KRas 降解劑、MEK 降解劑、MET 降解劑、Hif2α 降解劑、PARP 降解劑、VEGFR 降解劑、LSD1 降解劑、BET 降解劑、端粒酶降解劑、TORC1/2 降解劑、免疫調節性醯亞胺藥物、免疫療法(例如，抗 PD1 療法或抗 PD-L1 療法)、化學療法、放射療法，或其組合。

【0422】 在一些實施例中，Abl 抑制劑(例如，BCR-Abl 抑制劑)為阿西米尼(asciminib) (例如，鹽酸阿西米尼(asciminib hydrochloride))、巴非替尼(bafetinib)、博舒替尼(bosutinib) (例如，博舒替尼單水合物(bosutinib monohydrate))、達魯舍替(danusertib)、達沙替尼(dasatinib) (例如，達沙替尼單水合物(dasatinib monohydrate))、氟馬替尼(flumatinib) (例如，甲磺酸氟馬替尼(flumatinib mesylate))、伊馬替尼(imatinib) (例如，甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate))、尼羅替尼(nilotinib) (例如，一氯化尼羅替尼單水合物(nilotinib monochloride

monohydrate))、奧雷巴替尼(olverembatinib)(例如，甲磺酸奧雷巴替尼(olverembatinib mesylate))、帕納替尼(ponatinib)(例如，鹽酸帕納替尼(ponatinib hydrochloride))、拉多替尼(radotinib)(例如，二鹽酸拉多替尼(radotinib dihydrochloride))、羅塞替尼(ruserontinib)、凡德他尼(vandetanib)、AN-019、AT-9283、IkT-148009、NPB-001-056，或其組合。

【0423】 在一些實施例中，ALK 抑制劑為阿來替尼(alectinib)(例如，鹽酸阿來替尼(alectinib hydrochloride))、布加替尼(brigatinib)、色瑞替尼(ceritinib)、克唑替尼(crizotinib)、恩沙替尼(ensartinib)(例如，鹽酸恩沙替尼(ensartinib hydrochloride))、恩曲替尼(entrectinib)、非迪舍替(fidrisertib)、洛拉替尼(lorlatinib)、TQ-B-3101、TQ-B-3139，或其組合。在一些實施例中，ALK 抑制劑為阿來替尼(例如，鹽酸阿來替尼)、布加替尼、色瑞替尼、克唑替尼、恩沙替尼(例如，鹽酸恩沙替尼)、非迪舍替、洛拉替尼、TQ-B-3101、TQ-B-3139，或其組合。

【0424】 在一些實施例中，AURKA 抑制劑為阿立塞替(alisertib)、達魯舍替、伊洛沙替布(ilorasertib)、替雷格替尼(tinengotinib)、AT-9283、BI-811283、ENMD-2076，或其組合。

【0425】 在一些實施例中，BCL-2 抑制劑為利賽圖克拉(lisaftoclax)、納維托克(navitoclax)、奧巴克拉(obatoclax)、維奈托克(venetoclax)、奧利默森(oblimersen)(例如，奧利默森鈉(oblimersen sodium))、貝蘭諾森(beclanorsen)、AZD-0466、BGB-11417、UBX-1325 (或其磷酸鹽前藥)、UBX-1967 (或其磷酸鹽前藥)、ZN-d5，或其組合。

【0426】 在一些實施例中，癌症為肺癌(例如，SCLC)，且額外療法或治療劑為 BCL-2 抑制劑(例如，利賽圖克拉、納維托克、奧巴克拉、維奈托克、奧利默森(例如，奧利默森鈉)、貝蘭諾森、AZD-0466、BGB-11417、UBX-1325 (或其磷酸鹽前藥)、UBX-1967 (或其磷酸鹽前藥)，或 ZN-d5)。在一些實施例中，癌症為

肺癌(例如，SCLC)，且額外療法或治療劑為維奈托克。

【0427】 在一些實施例中，癌症為非霍奇金淋巴瘤，且額外療法或治療劑為BCL-2 抑制劑(例如，利賽圖克拉、納維托克、奧巴克拉、維奈托克、奧利默森(例如，奧利默森鈉)、貝蘭諾森、AZD-0466、BGB-11417、UBX-1325 (或其磷酸鹽前藥)、UBX-1967 (或其磷酸鹽前藥)，或 ZN-d5)。在一些實施例中，癌症為非霍奇金淋巴瘤，且額外療法或治療劑為維奈托克。

【0428】 在一些實施例中，BRaf 抑制劑為艾沃美替尼(avutometinib) (RO5126766)、達拉非尼(dabrafenib) (例如，甲磺酸達拉非尼(dabrafenib mesylate)、GSK2118436)、恩考芬尼(encorafenib) (例如，BRAFTOVI™、LGX818)、納泊芬尼(naporafenib) (LXH254)、索拉非尼(sorafenib) (例如，甲苯磺酸索拉非尼(sorafenib tosylate))、維莫非尼(vemurafenib) (例如，ZELBORAF®、RO5185426)、ARQ-736、AZ304、BMS-908662 (XL281)、C17071479-F、CHIR-265 (RAF265)、FORE-8394 (PLX-8394)、GDC-0879、GDC-5573 (HM95573)、HLX-208、PLX-3603、PLX-4720，或其組合。

【0429】 在一些實施例中，可在來自個體之樣品中偵測到 BRaf V600E 突變(例如，偵測到具有對應於 BRaf 蛋白質中之 V600E 突變之突變的 *BRAF* 基因及/或偵測到具有 V600E 突變之 BRaf 蛋白質)。在一些實施例中，個體經確定(例如，在投與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物之前)患有具有 BRaf V600E 突變之癌症。

【0430】 在一些實施例中，癌症為 BRaf 突變型 CRC (例如，BRaf V600E 突變

型 CRC)，且額外療法或治療劑為 BRaf 抑制劑(例如，艾沃美替尼(RO5126766)、達拉非尼(例如，甲磺酸達拉非尼、GSK2118436)、恩考芬尼(例如，BRAFTOVI™、LGX818)、納泊芬尼(LXH254)、索拉非尼(例如，甲苯磺酸索拉非尼)、維莫非尼(例如，ZELBORAF®、RO5185426)、ARQ-736、AZ304、BMS-908662 (XL281)、C17071479-F、CHIR-265 (RAF265)、FORE-8394 (PLX-8394)、GDC-0879、GDC-5573 (HM95573)、HLX-208、PLX-3603 或 PLX-4720)。在一些實施例中，癌症為 BRaf 突變型 CRC (例如，BRaf V600E 突變型 CRC)，且額外療法或治療劑為 BRaf 抑制劑(例如，艾沃美替尼(RO5126766)、達拉非尼(例如，甲磺酸達拉非尼、GSK2118436)、恩考芬尼(例如，BRAFTOVI™、LGX818)、納泊芬尼(LXH254)、索拉非尼(例如，甲苯磺酸索拉非尼)、維莫非尼(例如，ZELBORAF®、RO5185426)、ARQ-736、AZ304、BMS-908662 (XL281)、C17071479-F、CHIR-265 (RAF265)、FORE-8394 (PLX-8394)、GDC-0879、GDC-5573 (HM95573)、HLX-208、PLX-3603 或 PLX-4720)及抗 EGFR 抗體或抗 EGFR 抗體-藥物結合物(例如，埃萬妥單抗(amivantamab) (例如，埃萬妥單抗-vmjw 或其生物類似藥)、西妥昔單抗(cetuximab) (例如，ERBITUX® (西妥昔單抗)或其生物類似藥(例如，CMAB-009、CPGJ-602 或 KL-140))、沙西妥昔單抗(cetuximab sarotalocan) (AKALUX® (沙西妥昔單抗)或其生物類似藥)、迪妥昔珠單抗(depatuxizumab)、度戈妥珠單抗(duligotuzumab)、伏妥昔單抗(futuximab)、英加妥珠單抗(imgatuzumab)、莫多妥昔單抗(modotuximab)、耐昔妥珠單抗(necitumumab) (例如，PORTRAZZA® (耐昔妥珠單抗)或其生物類似藥)、尼妥珠單抗(nimotuzumab) (例如，BIOMAb EGFR® (尼妥珠單抗)或其生物類似藥)、帕尼單抗(panitumumab) (例如，VECTIBIX® (帕尼單抗)或其生物類似藥)、托木妥昔單抗(tomuzotuximab)、紮魯木單抗(zalutumumab)、EMD-55900、EMD-82633、GC-1118、HLX-07、ICR-62、SCT-200、SI-B-001、TAS-0313 或其生物類似藥)。在一些實施例中，癌症為 BRaf

突變型 CRC (例如，BRaf V600E 突變型 CRC)，且額外療法或治療劑為 BRaf 抑制劑(例如，艾沃美替尼(RO5126766)、達拉非尼(例如，甲磺酸達拉非尼、GSK2118436)、恩考芬尼(例如，BRAFTOVI™、LGX818)、納泊芬尼(LXH254)、索拉非尼(例如，甲苯磺酸索拉非尼)、維莫非尼(例如，ZELBORAF®、RO5185426)、ARQ-736、AZ304、BMS-908662 (XL281)、C17071479-F、CHIR-265 (RAF265)、FORE-8394 (PLX-8394)、GDC-0879、GDC-5573 (HM95573)、HLX-208、PLX-3603 或 PLX-4720)及西妥昔單抗(例如，ERBITUX® (西妥昔單抗)或其生物類似藥(例如，CMAB-009、CPGJ-602 或 KL-140))。在一些實施例中，癌症為 BRaf 突變型 CRC (例如，BRaf V600E 突變型 CRC)，且額外療法或治療劑為 BRaf 抑制劑(例如，艾沃美替尼(RO5126766)、達拉非尼(例如，甲磺酸達拉非尼、GSK2118436)、恩考芬尼(例如、BRAFTOVI™、LGX818)、納泊芬尼(LXH254)、索拉非尼(例如，甲苯磺酸索拉非尼)、維莫非尼(例如，ZELBORAF®、RO5185426)、ARQ-736、AZ304、BMS-908662 (XL281)、C17071479-F、CHIR-265 (RAF265)、FORE-8394 (PLX-8394)、GDC-0879、GDC-5573 (HM95573)、HLX-208、PLX-3603 或 PLX-4720)及帕尼單抗(例如，VECTIBIX® (帕尼單抗)或其生物類似藥)。在一些實施例中，癌症為 BRaf 突變型 CRC (例如，BRaf V600E 突變型 CRC)，且額外療法或治療劑為達拉非尼(例如，甲磺酸達拉非尼、GSK2118436)、恩考芬尼(例如，BRAFTOVI™、LGX818)或維莫非尼(例如，ZELBORAF®、RO5185426)及西妥昔單抗(例如，ERBITUX® (西妥昔單抗)或其生物類似藥(例如，CMAB-009、CPGJ-602 或 KL-140))。在一些實施例中，癌症為 BRaf 突變型 CRC (例如，BRaf V600E 突變型 CRC)，且額外療法或治療劑為達拉非尼(例如，甲磺酸達拉非尼、GSK2118436)、恩考芬尼(例如，BRAFTOVI™、LGX818)或維莫非尼(例如，ZELBORAF®、RO5185426)及帕尼單抗(例如，VECTIBIX® (帕尼單抗)或其生物類似藥)。在一些實施例中，癌症為 BRaf 突變

型 CRC (例如，BRaf V600E 突變型 CRC)，且額外療法或治療劑為達拉非尼(例如，甲磺酸達拉非尼、GSK2118436)及西妥昔單抗(例如，ERBITUX® (西妥昔單抗)或其生物類似藥(例如，CMAB-009、CPGJ-602 或 KL-140))。在一些實施例中，癌症為 BRaf 突變型 CRC (例如，BRaf V600E 突變型 CRC)，且額外療法或治療劑為達拉非尼(例如，甲磺酸達拉非尼、GSK2118436)及帕尼單抗(例如，VECTIBIX® (帕尼單抗)或其生物類似藥)。

【0431】 在一些實施例中，癌症為 BRaf 突變型 NSCLC (例如，BRaf V600E 突變型 NSCLC)，且額外療法或治療劑為 BRaf 抑制劑(例如，艾沃美替尼(RO5126766)、達拉非尼(例如，甲磺酸達拉非尼、GSK2118436)、恩考芬尼(例如，BRAFTOVI™、LGX818)、納泊芬尼(LXH254)、索拉非尼(例如，甲苯磺酸索拉非尼)、維莫非尼(例如，ZELBORAF®、RO5185426)、ARQ-736、AZ304、BMS-908662 (XL281)、C17071479-F、CHIR-265 (RAF265)、FORE-8394 (PLX-8394)、GDC-0879、GDC-5573 (HM95573)、HLX-208、PLX-3603 或 PLX-4720)及 MEK 抑制劑(例如，艾沃美替尼、貝美替尼(binimetinib)、考比替尼(cobimetinib) (例如，反丁烯二酸考比替尼(cobimetinib fumarate))、米達美替尼(mirdametinib)、匹嗎色替(pimasertib)、瑞法替尼(refametinib)、司美替尼(selumetinib) (例如，硫酸司美替尼(selumetinib sulfate))、曲美替尼(trametinib) (例如，曲美替尼二甲亞砜)、紮諾替尼(zapnometinib)、FCN-159、GSK-1120212、NFX-179 或 TAK-733)。在一些實施例中，癌症為 BRaf 突變型 NSCLC (例如，BRaf V600E 突變型 NSCLC)，且額外療法或治療劑為達拉非尼(例如，甲磺酸達拉非尼、GSK2118436)、恩考芬尼(例如，BRAFTOVI™、LGX818)或維莫非尼(例如，ZELBORAF®、RO5185426)及貝美替尼、考比替尼(例如，反丁烯二酸考比替尼)、司美替尼(例如，硫酸司美替尼)或曲美替尼(例如，曲美替尼二甲亞砜)。在一些實施例中，癌症為 BRaf 突變型 NSCLC (例如，BRaf V600E 突變型 NSCLC)，且額外療法或治療劑為達拉

非尼(例如，甲磺酸達拉非尼、GSK2118436)及曲美替尼(例如，曲美替尼二甲亞砜)。在一些實施例中，癌症為 BRaf 突變型 NSCLC (例如，BRaf V600E 突變型 NSCLC)，且額外療法或治療劑為維莫非尼(例如，ZELBORAF®、RO5185426)及考比替尼(例如，反丁烯二酸考比替尼)。在一些實施例中，癌症為 BRaf 突變型 NSCLC (例如，BRaf V600E 突變型 NSCLC)，且額外療法或治療劑為恩考芬尼(例如，BRAFTOVI™、LGX818)及貝美替尼。

【0432】 在一些實施例中，癌症為 BRaf 突變型黑色素瘤(例如，BRaf V600E 突變型黑色素瘤)，且額外療法或治療劑為 BRaf 抑制劑(例如，艾沃美替尼(RO5126766)、達拉非尼(例如，甲磺酸達拉非尼、GSK2118436)、恩考芬尼(例如，BRAFTOVI™、LGX818)、納泊芬尼(LXH254)、索拉非尼(例如，甲苯磺酸索拉非尼)、維莫非尼(例如，ZELBORAF®、RO5185426)、ARQ-736、AZ304、BMS-908662 (XL281)、C17071479-F、CHIR-265 (RAF265)、FORE-8394 (PLX-8394)、GDC-0879、GDC-5573 (HM95573)、HLX-208、PLX-3603 或 PLX-4720)。在一些實施例中，癌症為 BRaf 突變型黑色素瘤(例如，BRaf V600E 突變型黑色素瘤)，且額外療法或治療劑為 BRaf 抑制劑(例如，艾沃美替尼(RO5126766)、達拉非尼(例如，甲磺酸達拉非尼、GSK2118436)、恩考芬尼(例如，BRAFTOVI™、LGX818)、納泊芬尼(LXH254)、索拉非尼(例如，甲苯磺酸索拉非尼)、維莫非尼(例如，ZELBORAF®、RO5185426)、ARQ-736、AZ304、BMS-908662 (XL281)、C17071479-F、CHIR-265 (RAF265)、FORE-8394 (PLX-8394)、GDC-0879、GDC-5573 (HM95573)、HLX-208、PLX-3603 或 PLX-4720)及 MEK 抑制劑(例如，艾沃美替尼、貝美替尼、考比替尼(例如，反丁烯二酸考比替尼)、米達美替尼、匹嗎色替、瑞法替尼、司美替尼(例如，硫酸司美替尼)、曲美替尼(例如，曲美替尼二甲亞砜)、紮諾替尼、FCN-159、GSK-1120212、NFX-179 或 TAK-733)。在一些實施例中，癌症為 BRaf 突變型黑色素瘤(例如，BRaf V600E 突變型黑色素瘤)，

且額外療法或治療劑為達拉非尼(例如，甲磺酸達拉非尼、GSK2118436)、恩考芬尼(例如，BRAFTOVI™、LGX818)或維莫非尼(例如，ZELBORAF®、RO5185426)及貝美替尼、考比替尼(例如，反丁烯二酸考比替尼)、司美替尼(例如，硫酸司美替尼)或曲美替尼(例如，曲美替尼二甲亞砜)。在一些實施例中，癌症為 BRaf 突變型黑色素瘤(例如，BRaf V600E 突變型黑色素瘤)，且額外療法或治療劑為達拉非尼(例如，甲磺酸達拉非尼、GSK2118436)及曲美替尼(例如，曲美替尼二甲亞砜)。在一些實施例中，癌症為 BRaf 突變型黑色素瘤(例如，BRaf V600E 突變型黑色素瘤)，且額外療法或治療劑為維莫非尼(例如，ZELBORAF®、RO5185426)及考比替尼(例如，反丁烯二酸考比替尼)。在一些實施例中，癌症為 BRaf 突變型黑色素瘤(例如，BRaf V600E 突變型黑色素瘤)，且額外療法或治療劑為恩考芬尼(例如，BRAFTOVI™、LGX818)及貝美替尼。在一些此類實施例中，個體先前已用免疫療法治療。

【0433】 在一些實施例中，CDK2 抑制劑為貝伐西利(ebvaciclib)、法拉西利(fadraciclib)、米來西利(milciclib)、帕克替尼(pacritinib) (例如，檸檬酸帕克替尼(pacritinib citrate))、羅尼西利(roniciclib)、羅考維汀(roscovitine)、BLU-222、NUV-422、PF-07104091、TQB-3616，或其組合。

【0434】 在一些實施例中，CDK4/6 抑制劑為阿貝西利(abemaciclib)、吡羅西尼(birociclib)、達爾西利(dalpiciclib)、來羅西利(lerociclib)、米來西利、哌柏西利(palbociclib)、瑞博西利(ribociclib) (例如，丁二酸瑞博西利(ribociclib succinate))、瑞維西利(riviciclib)、羅尼西利、曲拉西利(trilaciclib) (例如，二鹽酸曲拉西利(trilaciclib dihydrochloride))、FCN-437、TQB-3616，或其組合。

【0435】 在一些實施例中，CDK7 抑制劑為米來西利、羅考維汀、沙木西利(samuraciclib)，或其組合。

【0436】 在一些實施例中，CDK9 抑制劑為法拉西利、瑞維西利、羅尼西利、

羅考維汀、佐拉西利(zotiraciclib)、AZD-4573、KB-0742，或其組合。

【0437】 在一些實施例中，EGFR 抑制劑為艾維替尼(abivertinib)、阿法替尼(afatinib)(例如，二順丁烯二酸阿法替尼(afatinib dimaleate))、艾氟替尼(alflutinib)(例如，甲磺酸艾氟替尼(alflutinib mesylate))、阿美替尼(almonertinib)(例如，甲磺酸阿美替尼(almonertinib mesylate))、貝福替尼(befotertinib)、布加替尼、卡奈替尼(canertinib)、達克替尼(dacomitinib)(例如，達克替尼單水合物(dacomitinib monohydrate))、多韋替尼(dovitinib)、埃羅替尼(erlotinib)(例如，鹽酸埃羅替尼(erlotinib hydrochloride))、吉非替尼(gefitinib)、埃克替尼(icotinib)、拉帕替尼(lapatinib)(例如，二甲苯磺酸拉帕替尼單水合物(lapatinib ditosylate monohydrate))、萊洛替尼(larotinib)、拉澤替尼(lazertinib)、利美替尼(limertinib)、莫博替尼(mobocertinib)(例如，丁二酸莫博替尼(mobocertinib succinate))、納紮替尼(nazartinib)、來那替尼(neratinib)(例如，順丁烯二酸來那替尼(neratinib maleate))、奧莫替尼(olmutinib)、奧希替尼(osimertinib)(例如，甲磺酸奧希替尼(osimertinib mesylate))、培利替尼(pelitinib)、波奇替尼(poziotinib)、吡咯替尼(pyrotinib)(例如，順丁烯二酸吡咯替尼(pyrotinib maleate))、羅塞替尼(SKLB-1028)、沙匹替尼(sapitinib)、舒沃替尼(sunvozertinib)、特伐替尼(tesevatinib)、凡德他尼、瓦尼替尼(varlitinib)、佐利替尼(zorifertinib)、BIBW-2948、BPI-7711、HA-121-28、SH-1028、抗 EGFR 抗體或抗 EGFR 抗體-藥物結合物，或其組合。

【0438】 在一些實施例中，抗 EGFR 抗體或抗 EGFR 抗體-藥物結合物為埃萬妥單抗(例如，埃萬妥單抗-vmjw 或其生物類似藥)、西妥昔單抗(例如，ERBITUX®(西妥昔單抗)或其生物類似藥(例如，CMAB-009、CPGJ-602 或 KL-140))、沙西妥昔單抗(AKALUX®(沙西妥昔單抗)或其生物類似藥)、迪妥昔珠單抗、度戈妥珠單抗、伏妥昔單抗、英加妥珠單抗、莫多妥昔單抗、耐昔妥珠單抗(例如，PORTRAZZA®(耐昔妥珠單抗)或其生物類似藥)、尼妥珠單抗(例如，BIOMAb

EGFR® (尼妥珠單抗)或其生物類似藥)、帕尼單抗(例如，VECTIBIX® (帕尼單抗)或其生物類似藥)、托木妥昔單抗、紮魯木單抗、EMD-55900、EMD-82633、GC-1118、HLX-07、ICR-62、SCT-200、SI-B-001、TAS-0313、其生物類似藥，或其組合。在一些實施例中，抗 EGFR 抗體或抗 EGFR 抗體-藥物結合物為埃萬妥單抗(例如，埃萬妥單抗-vmjw 或其生物類似藥)、西妥昔單抗(例如，ERBITUX® (西妥昔單抗)或其生物類似藥(例如，CMAB-009、CPGJ-602 或 KL-140))、沙西妥昔單抗(AKALUX® (沙西妥昔單抗)或其生物類似藥)、迪妥昔珠單抗、度戈妥珠單抗、伏妥昔單抗、英加妥珠單抗、莫多妥昔單抗、耐昔妥珠單抗(例如，PORTRAZZA® (耐昔妥珠單抗)或其生物類似藥)、尼妥珠單抗(例如，BIOMAb EGFR® (尼妥珠單抗)或其生物類似藥)、帕尼單抗(例如，VECTIBIX® (帕尼單抗)或其生物類似藥)、托木妥昔單抗、紮魯木單抗、EMD-55900、EMD-82633、GC-1118、HLX-07、ICR-62、SCT-200、SI-B-001、其生物類似藥，或其組合。

【0439】　在一些實施例中，可在來自個體之樣品中偵測到 EGFR 突變(例如，EGFR 外顯子 19 缺失或 EGFR L858R 突變(具有或不具有 EGFR T790M 突變))(例如，偵測到具有突變(例如，對應於 EGFR 蛋白質中之 EGFR 外顯子 19 缺失或 EGFR L858R 突變(具有或不具有 EGFR T790M 突變)之突變)的 *EGFR* 基因及/或偵測到具有突變(例如，EGFR 外顯子 19 缺失或 EGFR L858R 突變(具有或不具有 EGFR T790M 突變))之 EGFR 蛋白質)。在一些實施例中，個體經確定(例如，在投與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物之前)患有具有 EGFR 突變(例如，EGFR 外顯子 19 缺失或 EGFR L858R 突變(具有或不具有 EGFR T790M

突變))之癌症。

【0440】　在一些實施例中，癌症為 EGFR 突變型 NSCLC (例如，EGFR 外顯子 19 缺失 NSCLC 或 EGFR L858R (具有或不具有 T790M)突變型 NCLC)，且額外療法或治療劑為 EGFR 抑制劑(例如，艾維替尼、阿法替尼(例如，二順丁烯二酸阿法替尼)、艾氟替尼(例如，甲磺酸艾氟替尼)、阿美替尼(例如，甲磺酸阿美替尼)、貝福替尼、布加替尼、卡奈替尼、達克替尼(例如，達克替尼單水合物)、多韋替尼、埃羅替尼(例如，鹽酸埃羅替尼)、吉非替尼、埃克替尼、拉帕替尼(例如，二甲苯磺酸拉帕替尼單水合物)、萊洛替尼、拉澤替尼、利美替尼、莫博替尼(例如，丁二酸莫博替尼)、納紮替尼、來那替尼(例如，順丁烯二酸來那替尼)、奧莫替尼、奧希替尼(例如，甲磺酸奧希替尼)、培利替尼、波奇替尼、吡咯替尼(例如，順丁烯二酸吡咯替尼)、羅塞替尼(SKLB-1028)、沙匹替尼、舒沃替尼、特伐替尼、凡德他尼、瓦尼替尼、佐利替尼、BIBW-2948、BPI-7711、HA-121-28、SH-1028 或抗 EGFR 抗體或抗 EGFR 抗體-藥物結合物)。在一些實施例中，癌症為 EGFR 突變型 NSCLC (例如，EGFR 外顯子 19 缺失 NSCLC 或 EGFR L858R (具有或不具有 T790M)突變型 NCLC)，且額外療法或治療劑為奧希替尼(例如，甲磺酸奧希替尼)。

【0441】　在一些實施例中，ERK 抑制劑為瑞奈特克(rineterkib)、特莫特克(temuterkib)、優立替尼(ulixertinib)、ASN-0007、ASTX-029、ATG-017、BPI-27336、HH-2710、JSI-1187、MK-8353，或其組合。

【0442】　在一些實施例中，EZH2 抑制劑為利美司他(lirametostat)、他澤司他(tazemetostat) (例如，氫溴酸他澤司他(tazemetostat hydrobromide))、伐美妥司他(valemetostat) (例如，甲苯磺酸伐美妥司他(valemetostat tosylate))、圖米司他(tulmimetostat) (CPI-0209)、EBI-2511、HH-2853、HM-97662、PF-6821497、SHR-2554、XNW-5004，或其組合。在一些實施例中，EZH2 抑制劑亦抑制 EZH1 (亦

稱作 EZH1/2 抑制劑)。

【0443】 在一些實施例中，癌症為外周 T 細胞淋巴瘤，且額外療法或治療劑為 EZH2 抑制劑(例如，利美司他、他澤司他(例如，氫溴酸他澤司他)、伐美妥司他(例如，甲苯磺酸伐美妥司他)、圖米司他(CPI-0209)、EBI-2511、HH-2853、HM-97662、PF-6821497、SHR-2554 或 XNW-5004)。

【0444】 在一些實施例中，FGFR1 抑制劑為達魯舍替、多韋替尼、厄達替尼(erdafitinib)、福巴替尼(futibatinib)、英菲替尼(infigratinib) (例如，磷酸英菲替尼(infigratinib phosphate))、樂伐替尼(lenvatinib) (例如，甲磺酸樂伐替尼(lenvatinib mesylate))、德立替尼(lucitanib)、尼達尼布(nintedanib) (例如，乙磺酸尼達尼布(nintedanib esylate))、培美替尼(pemigatinib)、索凡替尼(surufatinib)、他舒替尼(tasurgratinib)、替雷格替尼、佐立替尼(zoligratinib)、FH-2001、HMPL-453、LY-2874455，或其組合。

【0445】 在一些實施例中，FGFR2 抑制劑為厄達替尼、福巴替尼、英菲替尼(例如，磷酸英菲替尼)、德立替尼、培美替尼、他舒替尼、佐立替尼、貝瑪妥珠單抗(bemarituzumab) (或其生物類似藥)、FH-2001、HMPL-453、LY-2874455，或其組合。

【0446】 在一些實施例中，FGFR3 抑制劑為多韋替尼、厄達替尼、福巴替尼、英菲替尼(例如，磷酸英菲替尼)、德立替尼、馬賽替尼(masitinib)、尼達尼布、培美替尼、他舒替尼、佐立替尼、沃凡妥單抗(vofatamab) (或其生物類似藥)、EXEL-0999、FH-2001、HMPL-453、LY-2874455，或其組合。

【0447】 在一些實施例中，FGFR4 抑制劑為阿昔替尼(axitinib)、厄達替尼、福巴替尼、英菲替尼(例如，磷酸英菲替尼)、依帕替尼(irpagratinib)、尼達尼布、培美替尼、FH-2001、H3B-6527、LY-2874455，或其組合。

【0448】 在一些實施例中，HER2 抑制劑為阿法替尼(例如，二順丁烯二酸阿

法替尼)、達克替尼(例如，達克替尼單水合物)、拉帕替尼(例如，二甲苯磺酸拉帕替尼單水合物)、莫博替尼(例如，丁二酸莫博替尼)、來那替尼(例如，順丁烯二酸來那替尼)、波奇替尼、吡咯替尼(例如，順丁烯二酸吡咯替尼)、舒沃替尼、特伐替尼、圖卡替尼(tucatinib)、瓦尼替尼、抗 HER2 抗體或抗 HER2 抗體-藥物結合物，或其組合。

【0449】　在一些實施例中，抗 HER2 抗體或抗 HER2 抗體-藥物結合物為安貝妥單抗(anbenitamab)、希比芙普 α (cinrebafusp alfa)、庫洛妥單抗(coprelotamab)、維汀迪西妥單抗(disitamab vedotin)、厄妥索單抗(ertumaxomab)、甘妥單抗(gancotamab)、伊尼妥單抗(inetetamab)、瑪格妥昔單抗(margetuximab) (例如，瑪格妥昔單抗-cmkb 或其生物類似藥)、帕妥珠單抗(pertuzumab) (例如，PERJETA® (帕妥珠單抗)或其生物類似藥(例如，HLX-11))、曲妥珠單抗(trastuzumab) (例如，HERCEPTIN® (曲妥珠單抗)或其生物類似藥(例如，FACEPTOR® (曲妥珠單抗)、HERTICAD® (曲妥珠單抗)、TUZNUE® (曲妥珠單抗)、ZERCEPAC® (曲妥珠單抗)、曲妥珠單抗-anns、曲妥珠單抗-dkst、曲妥珠單抗-dttb、曲妥珠單抗-pkrb、曲妥珠單抗-qyyp、EG-12014 或 TX-05))、德曲妥珠單抗(trastuzumab deruxtecan) (例如，fam-德曲妥珠單抗-nxki 或其生物類似藥)、多曲妥珠單抗(trastuzumab duocarmazine)、恩美曲妥珠單抗(trastuzumab emtansine) (例如，KADCYLA® (恩美曲妥珠單抗)或其生物類似藥(例如，UJVIRA® (恩美曲妥珠單抗)))、曲妥珠單抗玻糖醛酸酶(trastuzumab hyaluronidase) (例如，曲妥珠單抗玻糖醛酸酶-oysk 或其生物類似藥)、澤尼達妥單抗(zanidatamab)、澤妥珠單抗(zenocutuzumab)、AVX-901、IDM-1、TPIV-100、TAA-013、SHR-A1811、BAT-8001、MDX-210、α-Her2-pAF1-AS-269、MRG-002、DF-1001、AC-101、MM-111、其生物類似藥，或其組合。在一些實施例中，抗 HER2 抗體或抗 HER2 抗體-藥物結合物為安貝妥單抗、希比芙普 α、庫洛妥單抗、維汀迪西妥單抗、厄妥索單抗、甘妥單抗、伊尼妥單

抗、瑪格妥昔單抗(例如，瑪格妥昔單抗-cmkb 或其生物類似藥)、帕妥珠單抗(例如，PERJETA® (帕妥珠單抗)或其生物類似藥(例如，HLX-11))、曲妥珠單抗(例如，HERCEPTIN® (曲妥珠單抗)或其生物類似藥(例如，FACEPTOR® (曲妥珠單抗)、HERTICAD® (曲妥珠單抗)、TUZNUE® (曲妥珠單抗)、ZERCEPAC® (曲妥珠單抗)、曲妥珠單抗-anns、曲妥珠單抗-dkst、曲妥珠單抗-dttb、曲妥珠單抗-pkrb、曲妥珠單抗-qyyp、EG-12014 或 TX-05))、德曲妥珠單抗(例如，fam-德曲妥珠單抗-nxki 或其生物類似藥)、多曲妥珠單抗、恩美曲妥珠單抗(例如，KADCYLA® (恩美曲妥珠單抗)或其生物類似藥(例如，UJVIRA® (恩美曲妥珠單抗)))、曲妥珠單抗玻糖醛酸酶(例如，曲妥珠單抗玻糖醛酸酶-oysk 或其生物類似藥)、澤尼達妥單抗、澤妥珠單抗、TAA-013、SHR-A1811、BAT-8001、MDX-210、α-Her2-pAF1-AS-269、MRG-002、DF-1001、AC-101、MM-111、其生物類似藥，或其組合。

【0450】　在一些實施例中，可在來自個體之樣品中偵測到 HER2+狀態(例如，經由免疫組織化學(IHC)及/或螢光原位雜交(FISH))。在一些實施例中，個體經確定(例如，在投與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物之前)患有具有 HER2+狀態之癌症。

【0451】　在一些實施例中，可在來自個體之樣品中偵測到 HER2 低級狀態(例如，經由 IHC 及/或 FISH)。在一些實施例中，個體經確定(例如，在投與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-**

1)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物之前)患有具有 HER2 低級狀態之癌症。

【0452】　在一些實施例中，可在來自個體之樣品中偵測到 HER2-狀態(例如，經由 IHC 及/或 FISH)。在一些實施例中，個體經確定(例如，在投與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物之前)患有具有 HER2-狀態之癌症。

【0453】　在一些實施例中，可在來自個體之樣品中偵測到 ER 表現狀態(例如，經由 IHC 及/或 FISH)。在一些實施例中，個體經確定(例如，在投與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物之前)患有具有 ER 表現之癌症。在一些實施例中，個體經確定(例如，在投與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物之前)患有不具有 ER 表現之癌症。

【0454】　在一些實施例中，可在來自個體之樣品中偵測到 PR 表現狀態(例如，

經由 IHC 及/或 FISH)。在一些實施例中，個體經確定(例如，在投與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物之前)患有具有 PR 表現之癌症。在一些實施例中，個體經確定(例如，在投與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物之前)患有不具有 PR 表現之癌症。

【0455】　在一些實施例中，癌症為 HER2+乳癌(例如，具有 ER 表現之 HER2+乳癌、不具有 ER 表現之 HER2+乳癌)，且額外療法為 HER2 抑制劑(例如，阿法替尼(例如，二順丁烯二酸阿法替尼)、達克替尼(例如，達克替尼單水合物)、拉帕替尼(例如，二甲苯磺酸拉帕替尼單水合物)、莫博替尼(例如，丁二酸莫博替尼)、來那替尼(例如，順丁烯二酸來那替尼)、波奇替尼、吡咯替尼(例如，順丁烯二酸吡咯替尼)、舒沃替尼、特伐替尼、圖卡替尼、瓦尼替尼或抗 HER2 抗體或抗 HER2 抗體-藥物結合物)。在一些實施例中，癌症為 HER2+乳癌(例如，具有 ER 表現之 HER2+乳癌、不具有 ER 表現之 HER2+乳癌)，且額外療法為圖卡替尼。在一些實施例中，癌症為 HER2+乳癌(例如，具有 ER 表現之 HER2+乳癌、不具有 ER 表現之 HER2+乳癌)，且額外療法為抗 HER2 抗體或抗 HER2 抗體-藥物結合物(例如，安貝妥單抗、希比芙普 α、庫洛妥單抗、維汀迪西妥單抗、厄妥索單抗、甘妥單抗、伊尼妥單抗、瑪格妥昔單抗(例如，瑪格妥昔單抗-cmkb 或其

生物類似藥)、帕妥珠單抗(例如，PERJETA® (帕妥珠單抗)或其生物類似藥(例如，HLX-11))、曲妥珠單抗(例如，HERCEPTIN® (曲妥珠單抗)或其生物類似藥(例如，FACEPTOR® (曲妥珠單抗)、HERTICAD® (曲妥珠單抗)、TUZNUE® (曲妥珠單抗)、ZERCEPAC® (曲妥珠單抗)、曲妥珠單抗-anns、曲妥珠單抗-dkst、曲妥珠單抗-dttb、曲妥珠單抗-pkrb、曲妥珠單抗-qyyp、EG-12014 或 TX-05))、德曲妥珠單抗(例如，fam-德曲妥珠單抗-nxki 或其生物類似藥)、多曲妥珠單抗、恩美曲妥珠單抗(例如，KADCYLA® (恩美曲妥珠單抗)或其生物類似藥(例如，UJVIRA® (恩美曲妥珠單抗)))、曲妥珠單抗玻糖醛酸酶(例如，曲妥珠單抗玻糖醛酸酶-oysk 或其生物類似藥)、澤尼達妥單抗、澤妥珠單抗、AVX-901、IDM-1、TPIV-100、TAA-013、SHR-A1811、BAT-8001、MDX-210、α-Her2-pAF1-AS-269、MRG-002、DF-1001、AC-101、MM-111 或其生物類似藥)。在一些實施例中，癌症為 HER2+乳癌(例如，具有 ER 表現之 HER2+乳癌、不具有 ER 表現之 HER2+乳癌)，且額外療法為曲妥珠單抗(例如，HERCEPTIN® (曲妥珠單抗)或其生物類似藥(例如，FACEPTOR® (曲妥珠單抗)、HERTICAD® (曲妥珠單抗)、TUZNUE® (曲妥珠單抗)、ZERCEPAC® (曲妥珠單抗)、曲妥珠單抗-anns、曲妥珠單抗-dkst、曲妥珠單抗-dttb、曲妥珠單抗-pkrb、曲妥珠單抗-qyyp、EG-12014 或 TX-05))。在一些實施例中，癌症為 HER2+乳癌(例如，具有 ER 表現之 HER2+乳癌、不具有 ER 表現之 HER2+乳癌)，且額外療法為德曲妥珠單抗(例如，fam-德曲妥珠單抗-nxki 或其生物類似藥)。在一些實施例中，癌症為 HER2+乳癌(例如，具有 ER 表現之 HER2+乳癌、不具有 ER 表現之 HER2+乳癌)，且額外療法為恩美曲妥珠單抗或其生物類似藥。在一些實施例中，癌症為 HER2 低級乳癌，且額外療法為抗 HER2 抗體或抗 HER2 抗體-藥物結合物。在一些實施例中，癌症為 HER2 低級乳癌，且額外療法為德曲妥珠單抗(例如，fam-德曲妥珠單抗-nxki 或其生物類似藥)。

【0456】 在一些實施例中，JAK 抑制劑為阿德替尼(adelatinib)、巴瑞替尼(baricitinib)、貝博替尼(brepocitinib)、德魯索替尼(deuruxolitinib)、菲達替尼(fedratinib)(例如，二鹽酸菲達替尼單水合物(fedratinib dihydrochloride monohydrate))、非戈替尼(filgotinib)(例如，順丁烯二酸非戈替尼(filgotinib maleate))、岡多替尼(gandotinib)、古沙替尼(gusacitinib)、吉那替尼(ilginatinib)、澤西替尼(izencitinib)、傑克替尼(jaktinib)、莫洛替尼(例如，二鹽酸莫洛替尼)、雷組替尼(nezulcitinib)、帕克替尼(例如，檸檬酸帕克替尼)、培菲替尼(peficitinib)(例如，氫溴酸培菲替尼(peficitinib hydrobromide))、諾沙替尼(ropsacitinib)、魯索替尼(ruxolitinib)(例如，磷酸魯索替尼(ruxolitinib phosphate))、塔索替尼(tasocitinib)(例如，檸檬酸托法替尼(tofacitinib citrate))、AT-9283、TQ-05105，或其組合。在一些實施例中，JAK 抑制劑為菲達替尼(例如，二鹽酸菲達替尼單水合物)、莫洛替尼(momelotinib)(例如，二鹽酸莫洛替尼(momelotinib dihydrochloride))、帕克替尼(例如，檸檬酸帕克替尼)、魯索替尼(例如，磷酸魯索替尼)，或其組合。在一些實施例中，JAK 抑制劑為菲達替尼(例如，二鹽酸菲達替尼單水合物)。在一些實施例中，JAK 抑制劑為莫洛替尼(例如，二鹽酸莫洛替尼)。在一些實施例中，JAK 抑制劑為帕克替尼(例如，檸檬酸帕克替尼)。在一些實施例中，JAK 抑制劑為魯索替尼(例如，磷酸魯索替尼)。

【0457】 在一些實施例中，可在來自個體之樣品中偵測到 JAK V617F 突變(例如，偵測到具有對應於 JAK2 蛋白質中之 V617F 突變之突變的 *JAK2* 基因及/或偵測到具有 V617F 突變之 JAK2 蛋白質)。在一些實施例中，個體經確定(例如，在投與式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3)**)、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3)**)、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3)**)、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3)**)、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3)**)、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-**

H-1)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**)(例如，(**II-a**))化合物之前)患有具有 JAK2 V617F 突變之癌症。在一些實施例中，個體經確定(例如，在投與式(**I**)(例如，(**I-A**)(例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**)(例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**)(例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**)(例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**)(例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**)(例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**)(例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**)(例如，(**II-a**))化合物之前)患有缺乏 JAK2 V617F 突變之癌症。

【0458】　在一些實施例中，癌症為 MPN 後 AML、M6-AML 或 M7-AML，且額外療法或治療劑為 JAK 抑制劑(例如，魯索替尼(例如，磷酸魯索替尼)、菲達替尼(例如，二鹽酸菲達替尼單水合物)、莫洛替尼(例如，二鹽酸莫洛替尼)或帕克替尼(例如，檸檬酸帕克替尼))。在一些實施例中，患者已接受先前線路之包括 JAK 抑制劑之療法。在一些實施例中，患者未接受先前線路之包括 JAK 抑制劑之療法。

【0459】　在一些實施例中，癌症為中風險(例如，中風險-1 及/或中風險-2)或高風險骨髓纖維化(例如，原發性骨髓纖維化、原發性血小板增多症後骨髓纖維化或真性紅血球增多症後骨髓纖維化)，且額外療法或治療劑為 JAK 抑制劑(例如，魯索替尼(例如，磷酸魯索替尼)、菲達替尼(例如，二鹽酸菲達替尼單水合物)、莫洛替尼(例如，二鹽酸莫洛替尼)或帕克替尼(例如，檸檬酸帕克替尼))。在一些實施例中，癌症為中風險(例如，中風險-1 及/或中風險-2)或高風險骨髓纖維化(例如，原發性骨髓纖維化、原發性血小板增多症後骨髓纖維化或真性紅血球增多症後骨髓纖維化)，且額外療法或治療劑為 JAK 抑制劑(例如，魯索替尼(例如，磷酸魯索替尼)、菲達替尼(例如，二鹽酸菲達替尼單水合物)、莫洛替尼(例如，二鹽酸莫洛替尼)或帕克替尼(例如，檸檬酸帕克替尼))及 BET 抑制劑(例如，阿洛布塞(alobresib)、阿帕他隆(apabetalone)、米維布塞(mivebresib)、培拉布塞

(pelabresib)、曲他布塞(trotabresib)、ABBV-744、BI-2536、BMS-986158、INCB-057643、JAB-8263、ODM-207、PLX-2853 或 ZEN-003694)。在一些實施例中，癌症為具有 JAK2 突變(例如，JAK2 V617F 突變)之中風險(例如，中風險-1 及/或中風險-2)或高風險骨髓纖維化(例如，原發性骨髓纖維化、原發性血小板增多症後骨髓纖維化或真性紅血球增多症後骨髓纖維化)，且額外療法或治療劑為 JAK 抑制劑(例如，魯索替尼(例如，磷酸魯索替尼)、菲達替尼(例如，二鹽酸菲達替尼單水合物)、莫洛替尼(例如，二鹽酸莫洛替尼)或帕克替尼(例如，檸檬酸帕克替尼))。在一些實施例中，癌症為具有 JAK2 突變(例如，JAK2 V617F 突變)之中風險(例如，中風險-1 及/或中風險-2)或高風險骨髓纖維化(例如，原發性骨髓纖維化、原發性血小板增多症後骨髓纖維化或真性紅血球增多症後骨髓纖維化)，且額外療法或治療劑為 JAK 抑制劑(例如，魯索替尼(例如，磷酸魯索替尼)、菲達替尼(例如，二鹽酸菲達替尼單水合物)、莫洛替尼(例如，二鹽酸莫洛替尼)或帕克替尼(例如，檸檬酸帕克替尼))及 BET 抑制劑(例如，阿洛布塞、阿帕他隆、米維布塞、培拉布塞、曲他布塞、ABBV-744、BI-2536、BMS-986158、INCB-057643、JAB-8263、ODM-207、PLX-2853 或 ZEN-003694)。在一些實施例中，JAK 抑制劑為菲達替尼(例如，二鹽酸菲達替尼單水合物)。在一些實施例中，JAK 抑制劑為莫洛替尼(例如，二鹽酸莫洛替尼)。在一些實施例中，JAK 抑制劑為帕克替尼(例如，檸檬酸帕克替尼)。在一些實施例中，JAK 抑制劑為魯索替尼(例如，磷酸魯索替尼)。在一些實施例中，患者已接受先前線路之包括 JAK 抑制劑之療法。在一些實施例中，患者未接受先前線路之包括 JAK 抑制劑之療法。在一些實施例中，可由脾體積減小(例如，大於或等於 35%之脾體積減小(SVR_{35})，例如，藉由 MRI 或 CT 所量測)、總症狀評分(例如，大於或等於 50%之總症狀評分降低(TSS_{50})，例如，藉由骨髓纖維化症狀評估表(MFSAF)版本 4.0 所量測)或兩者來量測治療作用，諸如在治療開始後 24 週；參見例如 Harrison, Claire 等人,

New England Journal of Medicine 366.9 (2012): 787-798；及 Verstovsek, Srdan 等人, *New England Journal of Medicine* 366.9 (2012): 799-807。在一些實施例中，可由貧血反應(例如，藉由當前國際工作組-骨髓增生性腫瘤研究及歐洲白血病網(IWG-MRT/ELN)準則所量測)、骨髓纖維化(例如，根據歐洲共識分級系統經由骨髓活檢，諸如在治療開始後 24 或 96 週)、變異對偶基因分數(例如，JAK2 V617F 變異對偶基因分數)、輸血非依賴性、總存活期、無白血病存活期、身體功能變化(例如，藉由歐洲癌症研究及治療組織(EORTC)生活品質問卷(QLQ)-C30 或死亡之身體功能域所量測)、疲勞變化(例如，使用患者報告之結果量測資訊系統(PROMIS)疲勞 SF 7a 所評估)或其組合來量測治療作用(例如，加之或替代 SVR_{35} 及/或 TSS_{50})。

【0460】 在一些實施例中，KRas 抑制劑為阿達格拉西布(adagrasib)、地瓦拉西布(divarasib) (GDC-6036)、索托拉西布(sotorasib)、ARS-1620、ARS-3248、ARS-853、ASP-3082、ATG-012、BI-1701963、BI-1823911、BPI-421286、D-1553、ERAS-3490、GFH-925、JAB-21822、JDQ-443、LY-3537982、MRTX-1133、MRTX-1257、RMC-6236、RMC-6291、RSC-1255，或其組合。

【0461】 在一些實施例中，可在來自個體之樣品中偵測到 KRas 突變(例如，KRas G12C 突變或 KRas G12D 突變) (例如，偵測到具有對應於 KRas 蛋白質中之 G12C 突變或 G12D 突變之突變的 *KRAS* 基因及/或偵測到具有 G12C 突變或 G12D 突變之 KRas 蛋白質)。在一些實施例中，個體經確定(例如，在投與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物之前)患有具有 KRas G12C 突變之癌症。

在一些實施例中，個體經確定(例如，在投與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物之前)患有具有 KRas G12D 突變之癌症。

【0462】 在一些實施例中，癌症為 KRas 突變型肺癌(例如，KRas 突變型 NSCLC)、KRas 突變型 CRC 或 KRas 突變型胰臟癌，且額外療法或治療劑為 KRas 抑制劑(例如，阿達格拉西布、地瓦拉西布(GDC-6036)、索托拉西布、ARS-1620、ARS-3248、ARS-853、ASP-3082、ATG-012、BI-1701963、BI-1823911、BPI-421286、D-1553、ERAS-3490、GFH-925、JAB-21822、JDQ-443、LY-3537982、MRTX-1133、MRTX-1257、RMC-6236、RMC-6291 或 RSC-1255)。在一些實施例中，癌症為 KRas 突變型肺癌(例如，KRas 突變型 NSCLC (例如，KRas G12C 突變型 NSCLC))、KRas 突變型 CRC (例如，KRas G12C 突變型 CRC)或 KRas 突變型胰臟癌(例如，KRas G12C 突變型胰臟癌)，且額外療法或治療劑為阿達格拉西布。在一些實施例中，癌症為 KRas 突變型肺癌(例如，KRas 突變型 NSCLC (例如，KRas G12C 突變型 NSCLC))、KRas 突變型 CRC (例如，KRas G12C 突變型 CRC)或 KRas 突變型胰臟癌(例如，KRas G12C 突變型胰臟癌)，且額外療法或治療劑為地瓦拉西布。在一些實施例中，癌症為 KRas 突變型肺癌(例如，KRas 突變型 NSCLC (例如，KRas G12C 突變型 NSCLC))、KRas 突變型 CRC (例如，KRas G12C 突變型 CRC)或 KRas 突變型胰臟癌(例如，KRas G12C 突變型胰臟癌)，且額外療法或治療劑為索托拉西布。在一些實施例中，癌症為 KRas 突變型肺癌(例如，KRas 突變型 NSCLC (例如，KRas G12D 突變型 NSCLC))、KRas 突變型 CRC (例如，KRas G12D 突變型 CRC)或 KRas 突變型胰臟癌(例如，KRas G12D 突變

型胰臟癌)，且額外療法或治療劑為 MRTX1133。

【0463】　在一些實施例中，MEK 抑制劑為艾沃美替尼、貝美替尼、考比替尼(例如，反丁烯二酸考比替尼)、米達美替尼、匹嗎色替、瑞法替尼、司美替尼(例如，硫酸司美替尼)、曲美替尼(例如，曲美替尼二甲亞砜)、紮諾替尼、FCN-159、GSK-1120212、NFX-179、TAK-733，或其組合。

【0464】　在一些實施例中，可在來自個體之樣品中偵測到 BRCA1 突變(例如，偵測到具有突變之 *BRCA1* 基因及/或偵測到具有突變之 BRCA1 蛋白質)。在一些實施例中，個體經確定(例如，在投與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物之前)患有具有 BRCA1 突變之癌症。

【0465】　在一些實施例中，可在來自個體之樣品中偵測到 BRCA2 突變(例如，偵測到具有突變之 *BRCA2* 基因及/或偵測到具有突變之 BRCA2 蛋白質)。在一些實施例中，個體經確定(例如，在投與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物之前)患有具有 BRCA2 突變之癌症。

【0466】　在一些實施例中，癌症為卵巢癌(例如，BRCA1 突變型卵巢癌或 BRCA2 突變型卵巢癌、HGSOC (例如，BRCA1 突變型 HGSOC 或 BRCA2 突變型 HGSOC)，或 LGSOC)，且額外療法或治療劑為 MEK 抑制劑(例如，貝美替

尼、考比替尼、司美替尼或曲美替尼)。在一些實施例中，癌症為 BRCA1 突變型卵巢癌，且額外療法或治療劑為 MEK 抑制劑(例如，貝美替尼、考比替尼、司美替尼或曲美替尼)。在一些實施例中，癌症為 BRCA2 突變型卵巢癌，且額外療法或治療劑為 MEK 抑制劑(例如，貝美替尼、考比替尼、司美替尼或曲美替尼)。在一些實施例中，癌症為 HGSOC (例如，BRCA1 突變型 HGSOC 或 BRCA2 突變型 HGSOC)，且額外療法或治療劑為 MEK 抑制劑(例如，貝美替尼、考比替尼、司美替尼或曲美替尼)。在一些實施例中，癌症為 LGSOC (例如，BRCA1 突變型 HGSOC 或 BRCA2 突變型 HGSOC)，且額外療法或治療劑為 MEK 抑制劑(例如，貝美替尼、考比替尼、司美替尼或曲美替尼)。

【0467】 在一些實施例中，癌症為 KRas 突變型 CRC (例如，KRas G12C 突變型 NSCLC)，且額外療法或治療劑為 MEK 抑制劑(例如，貝美替尼、考比替尼、司美替尼或曲美替尼)。

【0468】 在一些實施例中，MET 抑制劑為卡博替尼(cabozantinib) (例如，*S*-蘋果酸卡博替尼(cabozantinib *S*-malate))、卡馬替尼(capmatinib) (例如，鹽酸卡馬替尼(capmatinib hydrochloride))、克唑替尼、復瑞替尼(foritinib)、格來替尼(glesatinib)、古瑪替尼、美沙替尼(merestinib)、帕莫替尼(pamufetinib)、賽沃替尼(savolitinib)、司曲替尼(sitravatinib)、特泊替尼(tepotinib) (例如，鹽酸特泊替尼水合物(tepotinib hydrochloride hydrate))、伯瑞替尼(vebreltinib)、紮林替尼(zanzalintinib) (XL-092)、埃萬妥單抗(例如，埃萬妥單抗-vmjw 或其生物類似藥)、依瑪妥珠單抗(emibetuzumab) (或其生物類似藥)、RC-108、維汀特立妥珠單抗(telisotuzumab vedotin) (或其生物類似藥)、ABBV-400、ABN-401、AL-2846、AMG-337、SAR-125844、TQ-B-3139，或其組合。

【0469】 在一些實施例中，可在來自個體之樣品中偵測到 MET 變異(例如，偵測到具有變異(例如，基因擴增或外顯子 14 跳躍)之 *MET* 基因及/或偵測到具

有突變(例如，外顯子 14 跳躍)之 MET 蛋白質)。在一些實施例中，個體經確定(例如，在投與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物之前)患有具有 MET 變異之癌症。

【0470】 在一些實施例中，癌症為 MET 變異型 NCLC (例如，MET 擴增型 NSCLC 或 MET 外顯子 14 跳躍 NSCLC)，且額外療法或治療劑為 MET 抑制劑(例如，卡博替尼(例如，*S*-蘋果酸卡博替尼)、卡馬替尼(例如，鹽酸卡馬替尼)、克唑替尼、復瑞替尼、格來替尼、古瑪替尼、美沙替尼、帕莫替尼、賽沃替尼、司曲替尼、特泊替尼(例如，鹽酸特泊替尼水合物)、伯瑞替尼、紮林替尼(XL-092)、埃萬妥單抗(例如，埃萬妥單抗-vmjw 或其生物類似藥)、依瑪妥珠單抗(或其生物類似藥)、RC-108、維汀特立妥珠單抗(或其生物類似藥)、ABBV-400、ABN-401、AL-2846、AMG-337、SAR-125844 或 TQ-B-3139)。在一些實施例中，癌症為 MET 變異型 NCLC (例如，MET 擴增型 NSCLC 或 MET 外顯子 14 跳躍 NSCLC)，且額外療法或治療劑為卡馬替尼(例如，鹽酸卡馬替尼)或特泊替尼(例如，鹽酸特泊替尼水合物)。在一些實施例中，癌症為 MET 變異型 NCLC (例如，MET 擴增型 NSCLC 或 MET 外顯子 14 跳躍 NSCLC)，且額外療法或治療劑為維汀特立妥珠單抗(或其生物類似藥)。

【0471】 在一些實施例中，Hif2α 抑制劑為貝組替凡(belzutifan)、AB-521、DFF-332、NKT-2152、PT-2399，或其組合。

【0472】 在一些實施例中，PARP 抑制劑為氟唑洛帕利(fuzuloparib) (氟唑帕利(fluzoparib))、尼拉帕利(niraparib) (例如，甲苯磺酸尼拉帕利單水合物(niraparib

tosylate monohydrate))、奧拉帕利(olaparib)、帕米帕利(pamiparib)、盧卡帕利(rucaparib) (例如，樟腦磺酸盧卡帕利(rucaparib camsylate))、沙魯帕利(saruparib) (AZD5305)、森納帕利(senaparib)、特諾帕利(stenoparib)、他拉唑帕利(talazoparib) (例如，甲苯磺酸他拉唑帕利(talazoparib tosylate))、維利帕利(veliparib)、CEP-9722、JPI-289、NMS-03305293，或其組合。在一些實施例中，PARP 抑制劑為 PARP1 抑制劑。在一些實施例中，PARP1 抑制劑為沙魯帕利(AZD5305)、NMS-03305293，或其組合。

【0473】 在一些實施例中，癌症為 BRCA1 突變型乳癌或 BRCA2 突變型乳癌，且額外療法或治療劑為 PARP 抑制劑(例如，氟唑洛帕利(氟唑帕利)、尼拉帕利(例如，甲苯磺酸尼拉帕利單水合物)、奧拉帕利、帕米帕利、盧卡帕利(例如，樟腦磺酸盧卡帕利)、沙魯帕利(AZD5305)、森納帕利、特諾帕利、他拉唑帕利(例如，甲苯磺酸他拉唑帕利)、維利帕利、CEP-9722、JPI-289 或 NMS-03305293)。在一些實施例中，癌症為 BRCA1 突變型乳癌或 BRCA2 突變型乳癌，且額外療法或治療劑為沙魯帕利。

【0474】 在一些實施例中，癌症為三陰性乳癌，且額外療法或治療劑為 PARP 抑制劑(例如，氟唑洛帕利(氟唑帕利)、尼拉帕利(例如，甲苯磺酸尼拉帕利單水合物)、奧拉帕利、帕米帕利、盧卡帕利(例如，樟腦磺酸盧卡帕利)、沙魯帕利(AZD5305)、森納帕利、特諾帕利、他拉唑帕利(例如，甲苯磺酸他拉唑帕利)、維利帕利、CEP-9722、JPI-289 或 NMS-03305293)。在一些實施例中，癌症為三陰性乳癌，且額外療法或治療劑為沙魯帕利。

【0475】 在一些實施例中，癌症為 HGSOC (例如，BRCA1 突變型 HGSOC 或 BRCA2 突變型 HGSOC)，且額外療法或治療劑為 PARP 抑制劑(例如，氟唑洛帕利(氟唑帕利)、尼拉帕利(例如，甲苯磺酸尼拉帕利單水合物)、奧拉帕利、帕米帕利、盧卡帕利(例如，樟腦磺酸盧卡帕利)、沙魯帕利(AZD5305)、森納帕利、

特諾帕利、他拉唑帕利(例如，甲苯磺酸他拉唑帕利)、維利帕利、CEP-9722、JPI-289 或 NMS-03305293)。在一些實施例中，癌症為 HGSOC (例如，BRCA1 突變型 HGSOC 或 BRCA2 突變型 HGSOC)，且額外療法或治療劑為沙魯帕利。

【0476】 在一些實施例中，LSD1 抑制劑為泊美司他(bomedemstat)、亞達司他(iadademstat)、普諾司他(pulrodemstat)、賽克立司他(seclidemstat) (HCI-2577)、伐德司他(vafidemstat)、GSK-2879552、INCB-059872、JBI-802，或其組合。

【0477】 在一些實施例中，BET 抑制劑為阿洛布塞、阿帕他隆、米維布塞、培拉布塞、曲他布塞、ABBV-744、BI-2536、BMS-986158、INCB-057643、JAB-8263、ODM-207、PLX-2853、ZEN-003694，或其組合。

【0478】 在一些實施例中，癌症為骨髓纖維化(例如，原發性骨髓纖維化、原發性血小板增多症後骨髓纖維化或真性紅血球增多症後骨髓纖維化)，且額外療法或治療劑為 BET 抑制劑(例如，阿洛布塞、阿帕他隆、米維布塞、培拉布塞、曲他布塞、ABBV-744、BI-2536、BMS-986158、INCB-057643、JAB-8263、ODM-207、PLX-2853 或 ZEN-003694)。

【0479】 在一些實施例中，STING 促效劑為烏司他丁(ulevostinag)、ADU-S100，或其組合。

【0480】 在一些實施例中，端粒酶抑制劑為伊美司他(imetelstat) (例如，伊美司他鈉(imetelstat sodium))。

【0481】 在一些實施例中，TORC1/2 抑制劑為阿匹利司(apitolisib)、比米利司(bimiralisib)、達克利司(dactolisib)、德諾莫司(deforolimus)、依維莫司(everolimus)、弗西匹諾(fosciclopirox) (例如，弗西匹諾鈉(fosciclopirox sodium))、吉達利塞(gedatolisib)、奧納色替(onatasertib)、帕克利司(paxalisib)、沙帕色替(sapanisertib)、西羅莫司(sirolimus)、2-羥基亞麻油酸鈉、替西羅莫司(temsirolimus)、優美莫司(umirolimus)、維妥色替(vistusertib)、紮德利司(zandelisib)、佐他莫司(zotarolimus)、

BI-860585、CC-115、CLL-442、PF-04691502，或其組合。

【0482】　在一些實施例中，VEGFR 抑制劑為阿帕替尼(apatinib)、阿昔替尼、卡博替尼(例如，*S*-蘋果酸卡博替尼)、卡奎替尼(catequentinib) (阿隆替尼(alontinib))、西地尼布(cediranib)、多韋替尼、法米替尼(famitinib)、呋喹替尼(fruquintinib)、格來替尼、巴利卡替(ibcasertib)、伊洛沙替布、樂伐替尼(例如，甲磺酸樂伐替尼)、德立替尼、尼達尼布(例如，乙磺酸尼達尼布)、帕莫替尼、帕唑帕尼(pazopanib) (例如，鹽酸帕唑帕尼(pazopanib hydrochloride))、瑞戈非尼(regorafenib) (例如，瑞戈非尼單水合物(regorafenib monohydrate))、司曲替尼、索拉非尼(例如，甲苯磺酸索拉非尼)、舒尼替尼(sunitinib) (例如，蘋果酸舒尼替尼(sunitinib malate))、索凡替尼(sulfatinib)、替拉替尼(telatinib)、替雷格替尼、替沃紮尼(tivozanib) (例如，鹽酸替沃紮尼單水合物(tivozanib hydrochloride monohydrate))、凡德他尼、伏羅尼布(vorolanib)、紮林替尼、奧伐西單抗(olinvacimab) (或其生物類似藥)、雷莫盧單抗(ramucirumab) (或其生物類似藥)、CEP-11981、ENMD-2076、ODM-203，或其組合。

【0483】　在一些實施例中，化學療法為鉑錯合物、微管抑制劑(例如，微管去穩定劑或微管穩定劑)、拓撲異構酶抑制劑、去甲基化劑，或包括其中任一者之抗體-藥物結合物。在一些實施例中，鉑錯合物為卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、洛鉑(lobaplatin)、米鉑(miriplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)，或其組合。在一些實施例中，微管抑制劑為卡巴他賽(cabazitaxel)、秋水仙鹼(colchicine)、去氧埃博黴素 B (desoxyepothilone B)、多烯紫杉醇(docetaxel)、艾瑞布林(eribulin)、伊沙匹隆(ixabepilone)、nab-太平洋紫杉醇(nab-paclitaxel)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、普那布林(plinabulin)、沙比沙布林(sabizabulin)、特班布林(tirbanibulin)、長春鹼(vinblastine)、長春氟寧(vinflunine)、長春瑞濱(vinorelbine)，或其組合。在一些實施例中，微管抑制劑為卡巴他賽、多烯紫杉醇、nab-太平洋

紫杉醇、太平洋紫杉醇，或其組合。在一些實施例中，拓撲異構酶抑制劑為阿柔比星(aclarubicin)、安吖啶(amsacrine)、貝洛替康(belotecan)、喜樹鹼(camptothecin)、道諾黴素(daunorubicin)、右雷佐生(dexrazoxane)、依利醋銨(elliptinium)、表柔比星(epirubicin)、依託泊苷(etoposide)、吉泊達星(gepotidacin)、伊達比星(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、奈諾沙星(nemonoxacin)、吡柔比星(pirarubicin)、匹杉瓊(pixantrone)、雷佐生(razoxane)、魯比替康(rubitecan)、索布佐生(sobuzoxane)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、拓撲替康(topotecan)、SN-38，或其組合。在一些實施例中，去甲基化劑為阿紮胞苷(azacitidine)、地西他濱(decitabine)，或其組合。在一些實施例中，化學療法為鉑錯合物及拓撲異構酶抑制劑(例如，順鉑及依託泊苷)。在一些實施例中，包括微管抑制劑之抗體-藥物結合物為莫福汀貝蘭他單抗(belantamab mafodotin)、維汀布侖妥昔單抗(brentuximab vedotin)、培汀考非妥珠單抗(cofetuzumab pelidotin)、維汀迪西妥單抗、維汀恩弗妥單抗(enfortumab vedotin) (例如，維汀恩弗妥單抗-ejfv 或其生物類似藥)、索星米妥昔單抗(mirvetuximab soravtansine) (例如，索星米妥昔單抗-gynx 或其生物類似藥)、維汀泊洛妥珠單抗(polatuzumab vedotin)、維汀特立妥珠單抗、維汀替索妥單抗(tisotumab vedotin)、恩美曲妥珠單抗(例如，ado-恩美曲妥珠單抗或其生物類似藥)、雷星特賽妥單抗(tusamitamab ravtansine)、索汀烏非他單抗(upifitamab rilsodotin)、維汀澤羅妥單抗(zilovertamab vedotin)、α-Her2-pAF1-AS-269、BAT-8001、TAA-013、其生物類似藥，或其組合。在一些實施例中，包括微管抑制劑之抗體-藥物結合物為維汀恩弗妥單抗(例如，維汀恩弗妥單抗-ejfv 或其生物類似藥)。在一些實施例中，包括微管抑制劑之抗體-藥物結合物為索星米妥昔單抗(例如，索星米妥昔單抗-gynx 或其生物類似藥)。在一些實施例中，包括微管抑制劑之抗體-藥物結合物為恩美曲妥珠單抗(例如，ado-恩美曲妥珠單抗或其生物類似藥)。在一些實施例中，包括拓撲異構酶抑制劑之抗體-藥物

結合物為德達博妥單抗(datopotamab deruxtecan)、德帕瑞妥單抗(patritumab deruxtecan)、戈沙妥珠單抗(sacituzumab govitecan) (例如，戈沙妥珠單抗-hziy 或其生物類似藥)、德曲妥珠單抗(fam-德曲妥珠單抗-nxki 或其生物類似藥)，或其組合。在一些實施例中，包括拓撲異構酶抑制劑之抗體-藥物結合物為戈沙妥珠單抗(例如，戈沙妥珠單抗-hziy 或其生物類似藥)。在一些實施例中，包括拓撲異構酶抑制劑之抗體-藥物結合物為德曲妥珠單抗(例如，fam-德曲妥珠單抗-nxki 或其生物類似藥)。

【0484】　在一些實施例中，癌症為肺癌(例如，NSCLC (例如，鱗狀細胞癌))，且額外療法或治療劑為微管抑制劑(例如，卡巴他賽、多烯紫杉醇、nab-太平洋紫杉醇或太平洋紫杉醇)。在一些實施例中，癌症為肺癌(例如，NSCLC (例如，鱗狀細胞癌))，且額外療法或治療劑為多烯紫杉醇。

【0485】　在一些實施例中，癌症為 NSCLC (例如，具有 MET 擴增之 NSCLC)，且額外療法或治療劑為維汀特立妥珠單抗。

【0486】　在一些實施例中，癌症為肺癌(例如，NSCLC)，且額外療法或治療劑為鉑錯合物(例如，卡鉑、順鉑、洛鉑、米鉑或奧沙利鉑)及抗 PD1 療法。

【0487】　在一些實施例中，癌症為肺癌(例如，NSCLC)，且額外療法或治療劑為鉑錯合物(例如，卡鉑、順鉑、洛鉑、米鉑或奧沙利鉑)及抗 PD-L1 療法。

【0488】　在一些實施例中，癌症為肺癌(例如，NSCLC)，且額外療法或治療劑為培美曲塞(pemetrexed)及抗 PD1 療法。

【0489】　在一些實施例中，癌症為肺癌(例如，NSCLC)，且額外療法或治療劑為培美曲塞及抗 PD-L1 療法。

【0490】　在一些實施例中，癌症為肺癌(例如，SCLC)，且額外療法或治療劑為鉑錯合物(例如，卡鉑、順鉑、洛鉑、米鉑或奧沙利鉑)及拓撲異構酶抑制劑(例如，阿柔比星、安吖啶、貝洛替康、喜樹鹼、道諾黴素、右雷佐生、依利醋銨、

表柔比星、依託泊苷、吉泊達星、伊達比星、米托蒽醌、奈諾沙星、吡柔比星、匹杉瓊、雷佐生、魯比替康、索布佐生、替莫唑胺、替尼泊苷、拓撲替康或 SN-38)。在一些實施例中，癌症為肺癌(例如，SCLC)，且額外療法或治療劑為卡鉑及依託泊苷。在一些實施例中，癌症為肺癌(例如，SCLC)，且額外療法或治療劑為順鉑及依託泊苷。

【0491】　在一些實施例中，癌症為乳癌(例如，HER2+乳癌(例如，具有 ER 表現之 HER2+乳癌、不具有 ER 表現之 HER2+乳癌)、HER2 陰性乳癌(例如，具有 ER 表現之 HER2 陰性乳癌、不具有 ER 表現之 HER2 陰性乳癌)、三陰性乳癌或 HER2 低級乳癌)，且額外療法或治療劑為微管抑制劑(例如，卡巴他賽、多烯紫杉醇、nab-太平洋紫杉醇或太平洋紫杉醇)。在一些實施例中，癌症為三陰性乳癌，且額外療法或治療劑為微管抑制劑(例如，卡巴他賽、多烯紫杉醇、nab-太平洋紫杉醇或太平洋紫杉醇)。在一些實施例中，癌症為三陰性乳癌，且額外療法或治療劑為 nab-太平洋紫杉醇或太平洋紫杉醇。

【0492】　在一些實施例中，癌症為乳癌(例如，HER2+乳癌(例如，具有 ER 表現之 HER2+乳癌、不具有 ER 表現之 HER2+乳癌)、HER2 陰性乳癌(例如，具有 ER 表現之 HER2 陰性乳癌、不具有 ER 表現之 HER2 陰性乳癌)、三陰性乳癌或 HER2 低級乳癌)，且額外療法或治療劑為微管抑制劑(例如，卡巴他賽、多烯紫杉醇、nab-太平洋紫杉醇或太平洋紫杉醇)及抗 PD1 療法。

【0493】　在一些實施例中，癌症為乳癌(例如，HER2+乳癌(例如，具有 ER 表現之 HER2+乳癌、不具有 ER 表現之 HER2+乳癌)、HER2 陰性乳癌(例如，具有 ER 表現之 HER2 陰性乳癌、不具有 ER 表現之 HER2 陰性乳癌)、三陰性乳癌或 HER2 低級乳癌)，且額外療法或治療劑為微管抑制劑(例如，卡巴他賽、多烯紫杉醇、nab-太平洋紫杉醇或太平洋紫杉醇)及抗 PD-L1 療法。

【0494】　在一些實施例中，癌症為乳癌(例如，HER2+乳癌(例如，具有 ER 表

現之 HER2+乳癌、不具有 ER 表現之 HER2+乳癌)、HER2 陰性乳癌(例如，具有 ER 表現之 HER2 陰性乳癌、不具有 ER 表現之 HER2 陰性乳癌)、三陰性乳癌或 HER2 低級乳癌)，且額外療法或治療劑為卡培他濱(capecitabine)。

【0495】 在一些實施例中，癌症為乳癌(例如，HER2+乳癌(例如，具有 ER 表現之 HER2+乳癌、不具有 ER 表現之 HER2+乳癌)、HER2 陰性乳癌(例如，具有 ER 表現之 HER2 陰性乳癌、不具有 ER 表現之 HER2 陰性乳癌)、三陰性乳癌或 HER2 低級乳癌)，且額外療法或治療劑為戈沙妥珠單抗(例如，戈沙妥珠單抗-hziy 或其生物類似藥)。

【0496】 在一些實施例中，癌症為乳癌(例如，HER2+乳癌(例如，具有 ER 表現之 HER2+乳癌、不具有 ER 表現之 HER2+乳癌)、HER2 陰性乳癌(例如，具有 ER 表現之 HER2 陰性乳癌、不具有 ER 表現之 HER2 陰性乳癌)、三陰性乳癌或 HER2 低級乳癌)，且額外療法或治療劑為德曲妥珠單抗(例如，fam-德曲妥珠單抗-nxki 或其生物類似藥)。

【0497】 在一些實施例中，癌症為乳癌(例如，HER2+乳癌(例如，具有 ER 表現之 HER2+乳癌、不具有 ER 表現之 HER2+乳癌)、HER2 陰性乳癌(例如，具有 ER 表現之 HER2 陰性乳癌、不具有 ER 表現之 HER2 陰性乳癌)、三陰性乳癌或 HER2 低級乳癌)，且額外療法或治療劑為曲妥珠單抗(例如，HERCEPTIN® (曲妥珠單抗)或其生物類似藥(例如，FACEPTOR® (曲妥珠單抗)、HERTICAD® (曲妥珠單抗)、TUZNUE® (曲妥珠單抗)、ZERCEPAC® (曲妥珠單抗)、曲妥珠單抗-anns、曲妥珠單抗-dkst、曲妥珠單抗-dttb、曲妥珠單抗-pkrb、曲妥珠單抗-qyyp、EG-12014 或 TX-05))。

【0498】 在一些實施例中，癌症為激素受體陽性乳癌，且額外療法或治療劑為激素療法(例如，他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)，或其組合)。

【0499】 在一些實施例中，癌症為激素受體陽性乳癌，且額外療法或治療劑

為選擇性雌激素受體降解劑(SERD) (例如，氟維司群(fulvestrant)、艾拉司群(elacestrant)，或其組合)。

【0500】 在一些實施例中，癌症為 HER2+乳癌(例如，具有 ER 表現之 HER2+乳癌、不具有 ER 表現之 HER2+乳癌)，且額外療法或治療劑為德曲妥珠單抗(例如，fam-德曲妥珠單抗-nxki 或其生物類似藥)或恩美曲妥珠單抗(例如，KADCYLA® (恩美曲妥珠單抗)或其生物類似藥(例如，UJVIRA® (恩美曲妥珠單抗)))。

【0501】 在一些實施例中，癌症為 HER2 低級乳癌，且額外療法或治療劑為德曲妥珠單抗(例如，fam-德曲妥珠單抗-nxki 或其生物類似藥)。

【0502】 在一些實施例中，癌症為頭頸癌，且額外療法或治療劑為微管抑制劑(例如，卡巴他賽、多烯紫杉醇、nab-太平洋紫杉醇或太平洋紫杉醇)。在一些實施例中，癌症為頭頸癌，且額外療法或治療劑為多烯紫杉醇。

【0503】 在一些實施例中，癌症為子宮頸癌，且額外療法或治療劑為微管抑制劑(例如，卡巴他賽、多烯紫杉醇、nab-太平洋紫杉醇或太平洋紫杉醇)。

【0504】 在一些實施例中，癌症為子宮內膜癌，且額外療法或治療劑為微管抑制劑(例如，卡巴他賽、多烯紫杉醇、nab-太平洋紫杉醇或太平洋紫杉醇)。

【0505】 在一些實施例中，癌症為前列腺癌，且額外療法或治療劑為微管抑制劑(例如，卡巴他賽、多烯紫杉醇、nab-太平洋紫杉醇或太平洋紫杉醇)。

【0506】 在一些實施例中，癌症為卵巢癌(例如，HGSOC)，且額外療法或治療劑為微管抑制劑(例如，卡巴他賽、多烯紫杉醇、nab-太平洋紫杉醇或太平洋紫杉醇)。在一些實施例中，癌症為卵巢癌(例如，HGSOC)，且額外療法或治療劑為微管抑制劑(例如，卡巴他賽、多烯紫杉醇、nab-太平洋紫杉醇或太平洋紫杉醇)及鉑錯合物(例如，卡鉑、順鉑、洛鉑、米鉑或奧沙利鉑)。在一些實施例中，癌症為卵巢癌(例如，HGSOC)，且額外療法或治療劑為 nab-太平洋紫杉醇或太平

洋紫杉醇及卡鉑。

【0507】 在一些實施例中，癌症為胰臟癌，且額外療法或治療劑為微管抑制劑(例如，卡巴他賽、多烯紫杉醇、nab-太平洋紫杉醇或太平洋紫杉醇)。在一些實施例中，癌症為胰臟癌，且額外療法或治療劑為微管抑制劑(例如，卡巴他賽、多烯紫杉醇、nab-太平洋紫杉醇或太平洋紫杉醇)及吉西他濱(gemcitabine)。

【0508】 在一些實施例中，癌症為膀胱癌(例如，膀胱尿路上皮癌)，且額外療法或治療劑為維汀恩弗妥單抗(例如，維汀恩弗妥單抗-ejfv 或其生物類似藥)。

【0509】 在一些實施例中，癌症為膀胱癌(例如，膀胱尿路上皮癌)，且額外療法或治療劑為戈沙妥珠單抗(例如，戈沙妥珠單抗-hziy 或其生物類似藥)。

【0510】 在一些實施例中，癌症為三陰性乳癌，且額外療法或治療劑為戈沙妥珠單抗(例如，戈沙妥珠單抗-hziy 或其生物類似藥)。

【0511】 在一些實施例中，可在來自個體之樣品中偵測到葉酸受體陽性狀態(例如，經由免疫組織化學(IHC)及/或螢光原位雜交(FISH))。在一些實施例中，個體經確定(例如，在投與式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物之前)具有呈葉酸受體陽性之癌症。

【0512】 在一些實施例中，癌症為葉酸受體陽性卵巢癌(例如，葉酸受體陽性HGSOC)，且額外療法或治療劑為索星米妥昔單抗(例如，索星米妥昔單抗-gynx 或其生物類似藥)。

【0513】 在一些實施例中，免疫調節性醯亞胺藥物為沙利度胺(thalidomide)、來那度胺(lenalidomide)、泊馬度胺(pomalidomide)、伊比多胺(iberdomide)、阿瓦

度胺(avadomide)、CC-99282，或其組合。

【0514】　在一些實施例中，抗 PD1 療法為巴替利單抗(balstilimab)、布格利單抗(budigalimab)、卡度尼利單抗(cadonilimab)、卡瑞利珠單抗(camrelizumab)、西米普利單抗(cemiplimab) (例如，西米普利單抗-rwlc 或其生物類似藥)、西利單抗(cetrelimab)、多塔利單抗(dostarlimab) (例如，多塔利單抗-gxly 或其生物類似藥)、埃本利單抗(ezabenlimab)、傑洛利單抗(geptanolimab)、依沃西單抗(ivonescimab)、納武單抗(nivolumab) (例如，OPDIVO® (納武單抗)或其生物類似藥)、諾法利單抗(nofazinlimab)、派姆單抗(pembrolizumab) (例如，KEYTRUDA® (派姆單抗)或其生物類似藥)、派安普利單抗(penpulimab)、匹地利珠單抗(pidilizumab)、匹米瓦單抗(pimivalimab)、帕洛利單抗(prolgolimab)、普特利單抗(pucotenlimab)、瑞弗利單抗(retifanlimab) (例如，瑞弗利單抗-dlwr 或其生物類似藥)、瑞維托米(rilvegostomig)、羅司利單抗(rosnilimab)、洛奈利單抗(rulonilimab)、薩善利單抗(sasanlimab)、斯魯利單抗(serplulimab)、信迪利單抗(sintilimab) (例如，TYVYT® (信迪利單抗)或其生物類似藥)、司帕他利單抗(spartalizumab)、特泊利單抗(tebotelimab)、替雷利珠單抗(tislelizumab)、特瑞普利單抗(toripalimab)、沃如托米(volrustomig)、武達利單抗(vudalimab)、賽帕利單抗(zimberelimab)、QL-1604、HX-009、INCB-086550、RG-6139、BAT-1306、SG-001、其生物類似藥，或其組合。

【0515】　在一些實施例中，PD-L1 抑制劑為 INCB-086550。

【0516】　在一些實施例中，抗 PD-L1 療法為阿得貝利單抗(adebrelimab)、阿替利珠單抗(atezolizumab) (例如，TECENTRIQ® (阿替利珠單抗)或其生物類似藥)、阿維魯單抗(avelumab) (例如，BAVENCIO® (阿維魯單抗)或其生物類似藥)、比曲弗帕 α (bintrafusp alfa)、柯希利單抗(cosibelimab)、達布妥圖(danburstotug)、德瓦魯單抗(durvalumab) (例如，IMFINZI® (德瓦魯單抗)或其生物類似藥)、恩沃利單抗(envafolimab) (例如，ENWEIDA® (恩沃利單抗)或其生物類似藥)、依瑞利單

抗(erfonrilimab)、派克米利單抗(pacmilimab)、索卡佐利單抗(socazolimab)、舒格利單抗(sugemalimab) (例如，CEJEMLY® (舒格利單抗)或其生物類似藥)、A-167、APL-502、AUPM-170、BNT-311、SHR-1701、其生物類似藥，或其組合。

【0517】 在一些實施例中，額外療法為放射療法。

【0518】 在一些實施例中，癌症為頭頸癌(例如，頭頸鱗狀細胞癌)，且額外療法為放射療法。

【0519】 在一些實施例中，額外療法包括 BRaf 抑制劑及 MEK 抑制劑。舉例而言，額外療法可包括達拉非尼及曲美替尼、維莫非尼及考比替尼，或恩考芬尼及貝美替尼。

【0520】 與 BCL-2 家族抑制劑組合之劑的示例性描述可見於：Hikita, Hayato 等人, *Hepatology* 52.4 (2010): 1310-1321；Chen, Jun 等人, *Molecular Cancer Therapeutics* 10.12 (2011): 2340-2349；Inuzuka, Hiroyuki 等人, *Nature* 471.7336 (2011): 104-109；Wertz, Ingrid E.等人, *Nature* 471.7336 (2011): 110-114；Tan, Nguyen 等人, *Clinical Cancer Research* 17.6 (2011): 1394-1404；Wong, Maureen 等人, *Molecular Cancer Therapeutics* 11.4 (2012): 1026-1035；Corcoran, Ryan B.等人, *Cancer Cell* 23.1 (2013): 121-128；Waibel, Michaela 等人, *Cell Reports* 5.4 (2013): 1047-1059；Frederick, Dennie T.等人, *PloS One* 9.7 (2014): e101286；Vlahovic, Gordana 等人, *Investigational New Drugs* 32.5 (2014): 976-984；Faber, Anthony C. 等人, *Cancer Discovery* 4.1 (2014): 42-52；Leverson, Joel D. 等人, *Science Translational Medicine* 7.279 (2015): 279ra40-279ra40；Guo, Jun 等人, *PLoS One* 10.3 (2015): e0114363；Lheureux, Stéphanie 等人, *International Journal of Cancer* 136.5 (2015): E340-E350 ;Zoeller, Jason J.等人, *Cancer Research* 76.14_增刊 (2016): 4358-4358；Weeden, Clare E.等人, *Oncogene* 37.32 (2018): 4475-4488；Lucantoni, Federico 等人, *Cell Death & Disease* 9.2 (2018): 1-13；Iavarone, Claudia 等人,

Molecular Cancer Therapeutics 18.3 (2019): 642-655；Fleury, Hubert 等人, *Nature Communications* 10.1 (2019): 1-15；Lohard, Steven 等人, *Nature Communications* 11.1 (2020): 1-16；Bertino, Erin M.等人, *Clinical Cancer Research* 27.6 (2021): 1604-1611；Guo, Ting 等人, *Aging* 13.15 (2021): 19750；Puglisi, Martina 等人, *Future Oncology* 17.21 (2021): 2747-2758；Harrison, Claire N.等人, *Journal of Clinical Oncology* 40.15 (2022): 1671 ;Köhler, Jens 等人, *Molecular Cancer Therapeutics* 20.4 (2021): 641-654；Jaaks, Patricia 等人, *Nature* 603.7899 (2022): 166-173；Sobol, Benjamin 等人, *International Journal of Molecular Sciences* 23.14 (2022): 7850；Passamonti, *J Clin Oncol* 40, (2022) (增刊 16; 摘要 7015)；Qin, *J Clin Oncol* 40, (2022) (增刊 16; 摘要 e20612)；Potter, Danielle S.等人, *Cancer Research* 82.12_增刊 (2022): 3691-3691；及 Shebl, Bassem 等人, *Cancer Research* 82.12_增刊 (2022): 3888-3888。

【0521】　本文亦提供一種治療癌症之方法，該方法包括向有需要之個體投與(a)式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及(b)額外治療劑，以供同時、獨立或依序用於治療癌症，其中式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽及額外治療劑的量合在一起有效治療癌

症。在一些實施例中，該方法包括投與(c)至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0522】　根據熟習此項技術者已知之標準醫藥慣例，經由相同或不同投藥途徑及/或按相同或不同投藥時程，作為相同或獨立劑型之一部分，可將此等額外治療劑與一或多個劑量之式(I) (例如，(I-A) (例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B) (例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E) (例如，(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea) (例如，(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb) (例如，(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F) (例如，(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H) (例如，(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II) (例如，(II-a))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物一起投與。在一些實施例中，作為獨立劑型同時投與式(I) (例如，(I-A) (例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B) (例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E) (例如，(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea) (例如，(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb) (例如，(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F) (例如，(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H) (例如，(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II) (例如，(II-a))化合物或其醫藥學上可接受之鹽及額外治療劑。在一些實施例中，以聯合治療有效量，例如以每日或間歇劑量，作為獨立劑型按任何次序依序投與式(I) (例如，(I-A) (例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B) (例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E) (例如，(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea) (例如，(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb) (例如，(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F) (例如，(I-F-1)、(I-F-2)或(I-F-3))、(I-G)、(I-Ga)、(I-H) (例如，(I-H-1)、(I-H-2)或(I-H-3)))或式(II) (例如，(II-a))化合物或其醫藥學上可接受之鹽及額外治療劑。在一些實施例中，作為組合劑量同時投與式(I) (例如，(I-A) (例如，(I-A-1)、(I-A-2)或(I-A-3))、(I-B) (例如，(I-B-1)、(I-B-2)或(I-B-3))、(I-C)、(I-D)、(I-E) (例如，(I-E-1)、(I-E-2)或(I-E-3))、(I-Ea) (例如，(I-Ea-1)、(I-Ea-2)或(I-Ea-3))、(I-Eb) (例如，(I-Eb-1)、(I-Eb-2)或(I-Eb-3))、(I-F) (例

如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽及額外治療劑。

【0523】　本文亦提供(i)用於治療有需要之個體之癌症的醫藥組合，該醫藥組合包含(a)式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及(b)至少一種額外治療劑(例如，本文所述或此項技術中已知之示例性額外治療劑中之任一者)，用於同時、獨立或依序用於治療癌症，其中式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽及額外治療劑的量合在一起有效治療癌症；(ii)包含此種組合之醫藥組合物；(iii)用於製備用以治療癌症之藥劑之此種組合的用途；及(iv)包含此種組合作為用於同時、獨立或依序使用之組合製劑的商業包裝或產品；及治療有需要之個體之癌症的方法。在一些實施例中，醫藥組合包含(c)至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0524】　如本文所用，術語「治療」或「療法」係指治療或舒減措施。有益或所需臨床結果包括但不限於與疾病或病症或疾患相關之症狀完全或部分緩和、疾病程度減輕、疾病狀態穩定(亦即，不惡化)、疾病進展延遲或減緩、疾病狀態(例如，疾病之一或多種症狀)改善或舒減，及緩解(部分抑或全部)，無論為可偵測的或不可偵測的。「療法」亦可意指與未接受治療之預期存活期相比延長存活

期。

【0525】　如本文所用，術語「個體」、「個人」或「患者」可互換使用，係指任何動物，包括哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、犬、貓、豬、牛、綿羊、馬、靈長類動物及人。在一些實施例中，個體為人。在一些實施例中，個體已經歷及/或展現待治療及/或預防之疾病、病症或疾患之至少一種症狀。

【0526】　在一些實施例中，個體為小兒個體。

【0527】　如本文所用，術語「小兒個體」係指在診斷或治療時年齡在 21 歲以下之個體。術語「小兒」可進一步分為各種亞群，包括：新生兒(出生至生命之第一個月)；嬰兒(1 個月至兩歲)；兒童(兩歲至 12 歲)；及青少年(12 歲至 21 歲(至多但不包括二十二歲生日))。Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson *Textbook of Pediatrics*, 第 15 版 Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996；Rudolph AM 等人, *Rudolph's Pediatrics*, 第 21 版 New York: McGraw-Hill, 2002；及 Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 第 2 版 Baltimore: Williams & Wilkins; 1994。在一些實施例中，小兒個體為出生至生命之最初 28 天、29 日齡至小於兩歲、兩歲至小於 12 歲、或 12 歲至 21 歲(至多但不包括二十二歲生日)。在一些實施例中，小兒個體為出生至生命之最初 28 天、29 日齡至小於 1 歲、一月齡至小於四月齡、三月齡至小於七月齡、六月齡至小於 1 歲、1 歲至小於 2 歲、2 歲至小於 3 歲、2 歲至小於七歲、3 歲至小於 5 歲、5 歲至小於 10 歲、6 歲至小於 13 歲、10 歲至小於 15 歲、或 15 歲至小於 22 歲。

【0528】　如本文所用，術語「預防」意指完全或部分延遲如本文所述之疾病或疾患或其症狀之發作、復發或擴散。

【0529】　術語「管制機構」係指國家批准醫藥劑之醫療用途的國家機構。舉例而言，管制機構之非限制性實例為美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration，FDA)。

【0530】 片語「治療有效量」意指當向有需要之個體投與時足以達成以下結果之化合物的量：(i)治療疾病、病症或疾患，(ii)減輕、改善或消除特定疾病、病症或疾患之一或多種症狀，或(iii)延遲本文所述之特定疾病、病症或疾患之一或多種症狀的發作。將對應於此種量之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的量將視諸如特定化合物、疾病狀況及其嚴重度、需要治療之個體身份(例如，體重)等因素而變化，但儘管如此，仍可由一般熟習此項技術者常規確定。

【0531】 如本文所用，片語式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物的「有效量」意指當活體外或活體內向細胞投與時足以減少細胞增殖或殺死細胞之化合物的量。將對應於此種量之式(**I**) (例如，(**I-A**) (例如，(**I-A-1**)、(**I-A-2**)或(**I-A-3**))、(**I-B**) (例如，(**I-B-1**)、(**I-B-2**)或(**I-B-3**))、(**I-C**)、(**I-D**)、(**I-E**) (例如，(**I-E-1**)、(**I-E-2**)或(**I-E-3**))、(**I-Ea**) (例如，(**I-Ea-1**)、(**I-Ea-2**)或(**I-Ea-3**))、(**I-Eb**) (例如，(**I-Eb-1**)、(**I-Eb-2**)或(**I-Eb-3**))、(**I-F**) (例如，(**I-F-1**)、(**I-F-2**)或(**I-F-3**))、(**I-G**)、(**I-Ga**)、(**I-H**) (例如，(**I-H-1**)、(**I-H-2**)或(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽的量將視諸如特定化合物及待治療細胞之遺傳學等因素而變化，但儘管如此，仍可由一般熟習此項技術者常規確定。

醫藥組合物及投藥

概要

【0532】 在一些實施例中，式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3)**)、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3)**)、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3)**)、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3)**)、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3)**)、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)**))或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係作為醫藥組合物投與，該醫藥組合物包含化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑及視情況存在之一或多種如本文所述之額外治療劑。

【0533】 在一些實施例中，化合物可與一或多種習用醫藥賦形劑組合投與。醫藥學上可接受之賦形劑包括但不限於離子交換劑、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂；自乳化藥物遞送系統(SEDDS)，諸如 d-α-生育酚聚乙二醇 1000 丁二酸酯；醫藥劑型中使用之表面活性劑，諸如 Tween、泊洛沙姆(poloxamer)或其他類似聚合遞送基質；血清蛋白，諸如人血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽、tris、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水、鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠體二氧化矽、三矽酸镁、聚乙烯基吡咯啶酮、基於纤维素之物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物及羊毛脂。環糊精，諸如 α-環糊精、β-環糊精及 γ-環糊精，或化學改質之衍生物，諸如羥烷基環糊精，包括 2-羥丙基-β-環糊精及 3-羥丙基-β-環糊精，或其他溶解性衍生物亦可用於增強本文所述之化合物的遞送。可製備含有如本文所述之化合物之劑型或組合物，該化合物在 0.005%至 100%之範圍內，其餘由無毒賦形劑組成。預期之組合物可含有 0.001%-100%之本文所提供之化合物，在一個實施例中為 0.1-95%，在另一個實施中為

75-85%，在又一個實施例中為 20-80%。製備此類劑型之實際方法為已知的，且將為熟習此項技術者顯而易見；例如參見 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第 22 版 (Pharmaceutical Press, London, UK. 2012)。

投藥途徑及組合物組分

【0534】 在一些實施例中，可由任何所接受之投藥途徑向有需要之個體投與如本文所述之式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3)**)、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3)**)、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3)**)、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3)**)、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3)**)、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或**(I-H-3)**))或式**(II)** (例如，**(II-a)**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。可接受之投藥途徑包括但不限於經頰、皮膚、子宮頸內、竇內(endosinusial)、氣管內、經腸、硬膜上、間質、腹腔內、動脈內、支氣管內、囊內、大腦內、腦池內、冠狀動脈內、皮內、導管內、十二指腸內、硬膜內、表皮內、食管內、胃內、牙齦內、迴腸內、淋巴管內、髓內、腦膜內、肌肉內、卵巢內、腹膜內、前列腺內、肺內、竇內(intrasinal)、脊柱內、滑膜內、睪丸內、鞘內、小管內、腫瘤內、子宮內、血管內、靜脈內、玻璃體內、經鼻、鼻胃、經口、非經腸、經皮、硬膜外、直腸、呼吸道(吸入)、皮下、舌下、黏膜下、局部、透皮、透黏膜、經氣管、輸尿管、尿道及陰道。在某些實施例中，較佳投藥途徑為非經腸(例如，腫瘤內)。

【0535】 在一些實施例中，可向有需要之個體經口投與如本文所述之式**(I)** (例如，**(I-A)** (例如，**(I-A-1)**、**(I-A-2)**或**(I-A-3)**)、**(I-B)** (例如，**(I-B-1)**、**(I-B-2)**或**(I-B-3)**)、**(I-C)**、**(I-D)**、**(I-E)** (例如，**(I-E-1)**、**(I-E-2)**或**(I-E-3)**)、**(I-Ea)** (例如，**(I-Ea-1)**、**(I-Ea-2)**或**(I-Ea-3)**)、**(I-Eb)** (例如，**(I-Eb-1)**、**(I-Eb-2)**或**(I-Eb-3)**)、**(I-F)** (例如，**(I-F-1)**、**(I-F-2)**或**(I-F-3)**)、**(I-G)**、**(I-Ga)**、**(I-H)** (例如，**(I-H-1)**、**(I-H-2)**或

(**I-H-3**)))或式(**II**) (例如，(**II-a**))化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。不受任何特定理論約束，出於便利、功效感知及/或過往經歷，據信經口給藥(例如，對比 IV 給藥)對於患者可為較佳的。

【0536】 組合物可經調配用於非經腸投藥，例如，經調配用於經由靜脈內、肌肉內、皮下或甚至腹膜內途徑注射。典型地，可將此類組合物製備成可注射劑，呈液體溶液或懸浮液形式；亦可製備適用於在注射前添加液體後製備溶液或懸浮液之固體形式；且亦可乳化製劑。此類調配物之製備將為熟習此項技術者鑒於本揭示案而知曉。

【0537】 適合於注射使用之醫藥形式包括無菌水性溶液或分散液；包括芝麻油、花生油或丙二醇水溶液之調配物；及用於即時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。在所有情況下，形式必須為無菌的且必須為達到可易於注射之程度的流體。其亦應在製造及儲存條件下穩定且必須經保存以免受諸如細菌及真菌之微生物的污染作用。

【0538】 載劑亦可為溶劑或分散介質，其含有例如水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇及液體聚乙二醇及類似物)、其適合之混合物及植物油。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，及藉由使用表面活性劑來維持適當流動性。可由各種抗細菌劑及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞(thimerosal)及類似物來防止微生物之作用。在許多情況下，較佳將包括等張劑，例如，糖或氯化鈉。可藉由在組合物中使用延遲吸收劑，例如單硬脂酸鋁及明膠來延長可注射組合物之吸收。

【0539】 藉由將所需量之活性化合物與上文所列舉之各種其他成分一起併入適當溶劑中，必要時繼之以過濾滅菌來製備無菌可注射溶液。一般而言，藉由將各種經滅菌之活性成分併入含有基礎分散介質及來自上文所列舉之彼等的所需其他成分之無菌媒劑中來製備分散液。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末

之情況下，較佳製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥技術，其得到活性成分加上來自其先前無菌過濾溶液之任何額外所需成分的粉末。

【0540】 腫瘤內注射論述於例如 Lammers 等人，「Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems」 *Neoplasia*. **2006**, *10*, 788-795 中。

【0541】 可用於呈凝膠、乳膏、灌腸劑或直腸栓劑形式之直腸組合物中之藥理學上可接受之賦形劑包括但不限於以下任何一或多者：可可脂甘油酯、合成聚合物(諸如聚乙烯基吡咯啶酮)、PEG (如 PEG 軟膏)、甘油、甘油明膠、氫化植物油、泊洛沙姆、各種分子量之聚乙二醇與聚乙二醇脂肪酸酯之混合物、凡士林(Vaseline)、無水羊毛脂、鯊魚肝油、糖精鈉、薄荷醇、甜杏仁油、山梨醇、苯甲酸鈉、無氧 SBN、香草精油、氣霧劑、含對羥基苯甲酸酯之苯氧基乙醇、對氧基苯甲酸甲酯鈉、對氧基苯甲酸丙酯鈉、二乙胺、卡波姆(carbomer)、卡波醇(carbopol)、氧基苯甲酸甲酯、聚乙二醇鯨蠟硬脂醚、辛醯基癸酸椰油醯酯、異丙醇、丙二醇、液體石蠟、黃原膠、羧基-偏亞硫酸氫鹽、依地酸鈉(sodium edetate)、苯甲酸鈉、偏亞硫酸氫鉀、葡萄柚籽提取物、甲基磺醯基甲烷(MSM)、乳酸、甘胺酸、維生素(諸如維生素 A 及 E)及乙酸鉀。

【0542】 在某些實施例中，可藉由將本文所述之化合物與適合之非刺激性賦形劑或載劑，諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟混合來製備栓劑，該等賦形劑或載劑在周圍溫度下為固體，但在體溫下為液體且因此在直腸中熔融並釋放活性化合物。在其他實施例中，用於直腸投與之組合物呈灌腸劑形式。

【0543】 在其他實施例中，本文所述之化合物或其醫藥組合物適合於經由經口投與局部遞送至消化道或 GI 道(例如，固體或液體劑型)。

【0544】 用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉末及顆粒。在此類固體劑型中，化合物與以下一或多種醫藥學上可接受之賦形劑混合，諸如檸檬

酸鈉或磷酸二鈣，及/或：a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸，b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯基吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠，c)保濕劑，諸如甘油，d)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉，e)溶液阻滯劑，諸如石蠟，f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物，g)濕潤劑，諸如鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯，h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土，及 i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。類似類型之固體組合物亦可用作軟及硬填充明膠膠囊中之填充劑，使用諸如乳糖或奶糖之賦形劑以及高分子量聚乙二醇及類似物。

【0545】　在一個實施例中，組合物將採用單位劑型之形式，諸如丸劑或錠劑，且因此組合物可含有連同如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽一起的稀釋劑，諸如乳糖、蔗糖、磷酸二鈣或類似物；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或類似物；及黏合劑，諸如澱粉、阿拉伯膠、聚乙烯基吡咯啶、明膠、纖維素、纖維素衍生物或類似物。在另一種固體劑型中，將粉末、丸粒、溶液或懸浮液(例如，於碳酸丙二酯、植物油、PEG、泊洛沙姆 124 或三酸甘油酯中)囊封於膠囊(明膠或纖維素基膠囊)中。亦預期其中一或多種本文所提供之化合物或額外活性劑物理分離之單位劑型；例如，含各藥物之顆粒(或膠囊中之錠劑)的膠囊；雙層錠劑；雙室膠囊錠等。亦預期腸溶包衣或延遲釋放口服劑型。

【0546】　其他生理學上可接受之化合物包括濕潤劑、乳化劑、分散劑或防腐劑，該等防腐劑尤其可用於防止微生物之生長或作用。各種防腐劑為熟知的且包括例如苯酚及抗壞血酸。

【0547】　在某些實施例中，賦形劑為無菌的且一般不含非所需之物質。此等組合物可藉由習用之熟知滅菌技術進行滅菌。對於諸如錠劑及膠囊之各種口服劑型賦形劑，不需要無菌性。USP/NF 標準通常為足夠的。

【0548】 在某些實施例中，固體口服劑型可進一步包含一或多種化學上及/或結構上使組合物易於將化合物遞送至胃或下部 GI 之組分；該下部 GI 如升結腸及/或橫結腸及/或遠端結腸及/或小腸。示例性調配技術描述於例如 Filipski, K.J. 等人, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2013**, *13*, 776-802 中。

【0549】 實例包括上部 GI 靶向技術，例如，Accordion 丸劑(Intec Pharma)、漂浮型膠囊及能夠黏附至黏膜壁之材料。

【0550】 其他實例包括下部 GI 靶向技術。為靶向腸道中之各個區域，若干腸溶/pH 反應性包衣及賦形劑為可用的。此等材料典型地為經設計以在特定 pH 範圍內溶解或侵蝕之聚合物，其基於所需藥物釋放之 GI 區域進行選擇。此等材料亦用以保護酸不穩定性藥物免受胃液作用或在活性成分可對上部 GI 有刺激性之情況下限制暴露(例如，羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯系列、Coateric (聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯)、醋酸纖維素鄰苯二甲酸酯、醋酸羥丙基甲基纖維素丁二酸酯、Eudragit 系列(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物)及 Marcoat)。其他技術包括對 GI 道中之局部菌群有反應之劑型、壓力控制之結腸遞送膠囊及脈衝塞囊(Pulsincap)。

【0551】 眼部組合物可包括但不限於以下任何一或多者：黏精(viscogen) (例如，羧甲基纖維素、甘油、聚乙烯基吡咯啶酮、聚乙二醇)；穩定劑(例如，普朗尼克(Pluronic) (三嵌段共聚物)、環糊精)；防腐劑(例如，氯化苯二甲烴銨(Benzalkonium chloride)、ETDA、SofZia (硼酸、丙二醇、山梨醇及氯化鋅；Alcon Laboratories, Inc.)、Purite (穩定氧氯錯合物；Allergan, Inc.))。

【0552】 局部組合物可包括軟膏及乳膏。軟膏為典型地基於礦脂或其他礦脂衍生物之半固體製劑。含有所選活性劑之乳膏典型地為黏性液體或半固體乳液，通常為水中油或油中水。乳膏基劑典型地為可水洗的，且含有油相、乳化劑及水相。油相，有時亦稱為「內」相，一般包含礦脂及脂肪醇，諸如鯨蠟醇或硬脂醇；

水相通常但不一定體積超過油相，且一般含有保濕劑。乳膏調配物中之乳化劑一般為非離子性、陰離子性、陽離子性或兩性表面活性劑。如同其他載劑或媒劑，軟膏基劑應為惰性、穩定、非刺激性及非敏感性的。

【0553】　在前述實施例中之任一者中，本文所述之醫藥組合物可包含以下一或多者：脂質、雙層間交聯多層囊泡、可生物分解之基於聚(D,L-乳酸-共-乙醇酸)[PLGA]或基於聚酸酐之奈米粒子或微米粒子，及奈米多孔粒子支撐之脂質雙層。

劑量

【0554】　劑量可視患者需求、所治療疾患之嚴重度及所採用之特定化合物而變化。針對特定情形之適當劑量的確定可由熟習醫學技術者確定。總日劑量可分割且在一整天逐份或藉由提供連續遞送之方式投與。

【0555】　在一些實施例中，本文所述之化合物以約 0.001 mg/kg 至約 500 mg/kg (例如，約 0.001 mg/kg 至約 200 mg/kg；約 0.01 mg/kg 至約 200 mg/kg；約 0.01 mg/kg 至約 150 mg/kg；約 0.01 mg/kg 至約 100 mg/kg；約 0.01 mg/kg 至約 50 mg/kg；約 0.01 mg/kg 至約 10 mg/kg；約 0.01 mg/kg 至約 5 mg/kg；約 0.01 mg/kg 至約 1 mg/kg；約 0.01 mg/kg 至約 0.5 mg/kg；約 0.01 mg/kg 至約 0.1 mg/kg；約 0.1 mg/kg 至約 200 mg/kg；約 0.1 mg/kg 至約 150 mg/kg；約 0.1 mg/kg 至約 100 mg/kg；約 0.1 mg/kg 至約 50 mg/kg；約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg；約 0.1 mg/kg 至約 5 mg/kg；約 0.1 mg/kg 至約 1 mg/kg；約 0.1 mg/kg 至約 0.5 mg/kg)之劑量投與。

方案

【0556】　前述劑量可每日投與(例如，作為單個劑量或作為兩個或更多個分次劑量)或非每日投與(例如，每隔一天、每兩天、每三天、每週一次、每週兩次、每兩週一次、每月一次)。

【0557】　在一些實施例中，本文所述之化合物之投藥時段為 1 天、2 天、3 天、

4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。在又一個實施例中，停止投藥之時段為1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。在一個實施例中，向個體投與治療性化合物持續一段時間，繼之以一段獨立之時間。在另一個實施例中，投與治療性化合物持續第一時段且第二時段在第一時段之後，其中在第二時段期間停止投藥，繼之以開始投與治療性化合物之第三時段，接著第四時段在第三時段之後，其中停止投藥。在此實施例之一個態樣中，重複治療性化合物之投藥時段繼之以停止投藥之時段，持續一段確定或未確定之時間。在又一個實施例中，投藥時段為1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。在又一個實施例中，停止投藥之時段為1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。

【0558】　如本文所用，關於調配物、組合物或成分之術語「可接受」意指對所治療個體之一般健康狀況不具有持續有害作用。

【0559】　「API」係指活性醫藥成分。

【0560】　術語「賦形劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」意指醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、載劑、溶劑或囊封材

料。在一個實施例中，各組分在與醫藥調配物之其他成分相容之意義上為「醫藥學上可接受的」，且適用於與人類及動物之組織或器官接觸而無過度毒性、刺激性、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症，與合理效益/風險比相匹配。參見例如 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第 21 版; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005；*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第 6 版; Rowe 等人編; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009；*Handbook of Pharmaceutical Additives*, 第 3 版; Ash and Ash 編; Gower Publishing Company: 2007；*Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 第 2 版; Gibson 編; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009。

【0561】 術語「醫藥學上可接受之鹽」係指對其所投與之生物體無顯著刺激且不消除化合物之生物活性及特性之調配物。在某些情況下，藉由使本文所述之化合物與酸反應來獲得醫藥學上可接受之鹽，該等酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及類似物。在一些情況下，藉由以下方式獲得醫藥學上可接受之鹽：使本文所述之具有酸性基團之化合物與鹼反應形成鹽，諸如銨鹽、鹼金屬鹽(諸如鈉鹽或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(諸如鈣鹽或鎂鹽)、有機鹼(諸如二環己胺、*N*-甲基-D-葡萄糖胺、參(羥甲基)甲胺)之鹽及與胺基酸(諸如精胺酸、離胺酸及類似物)之鹽，或藉由先前所確定之其他方法。術語「藥理學上可接受之鹽」就其可用於藥劑中而言並無特別限制。本文所述之化合物與鹼形成之鹽的實例包括以下：其與無機鹼(諸如鈉、鉀、鎂、鈣及鋁)之鹽；其與有機鹼(諸如甲胺、乙胺及乙醇胺)之鹽；其與鹼性胺基酸(諸如離胺酸及鳥胺酸)之鹽；及銨鹽。鹽可為酸加成鹽，其由與以下之酸加成鹽特別例示：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸及磷酸；有機酸，諸如甲酸、乙酸、丙酸、乙二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲烷磺酸及乙烷磺酸；酸性胺基酸，諸如天冬胺酸及麸胺酸。

【0562】　術語「醫藥組合物」係指本文所述之化合物與其他化學組分(本文中統稱作「賦形劑」)，諸如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑及/或增稠劑之混合物。醫藥組合物有助於向個體投與化合物。此項技術中存在投與化合物之多種技術，包括但不限於：直腸、經口、靜脈內、氣霧劑、非經腸、經眼、經肺及局部投與。

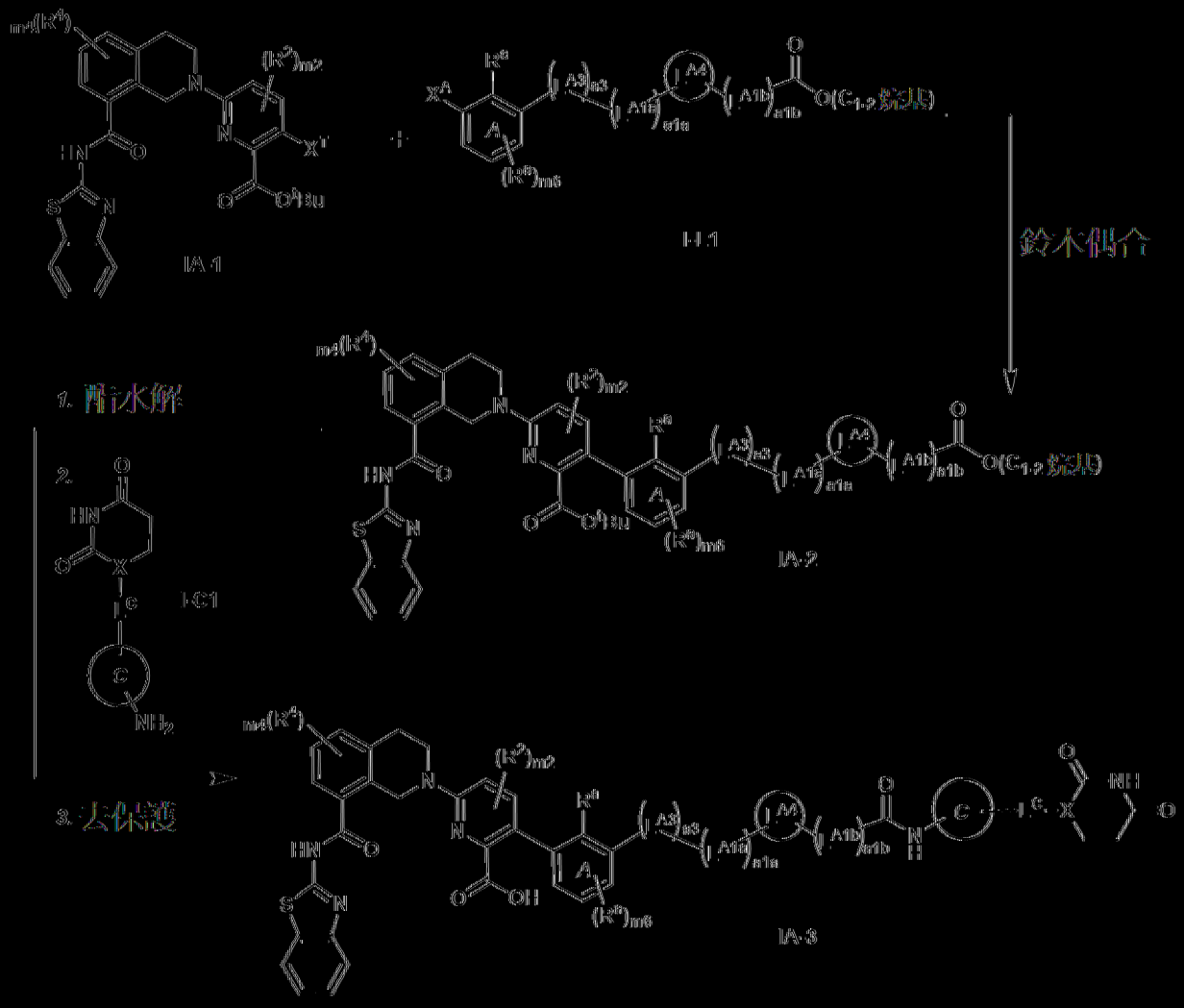
化合物製備

【0563】　本文所揭示之化合物可依多種方式，使用市售起始物質、文獻中已知之化合物或自易於製備之中間物，藉由採用熟習此項技術者已知之標準合成方法及程序，或鑒於本文中之教義來製備。

【0564】　用於有機分子製備及官能基轉化及操作之標準合成方法及程序可獲自相關科學文獻或本領域中之標準教科書。儘管不限於任何一個或數個來源，但諸如 R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989)；L. Fieser 及 M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994)；Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第 5 版, John Wiley & Sons: New York, 2001；及 Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 第 3 版, John Wiley & Sons: New York, 1999 之經典文本為熟習此項技術者已知之有用及公認之有機合成參考教科書。合成方法之以下描述經設計以說明但不限制用於製備本揭示案之化合物的一般程序。

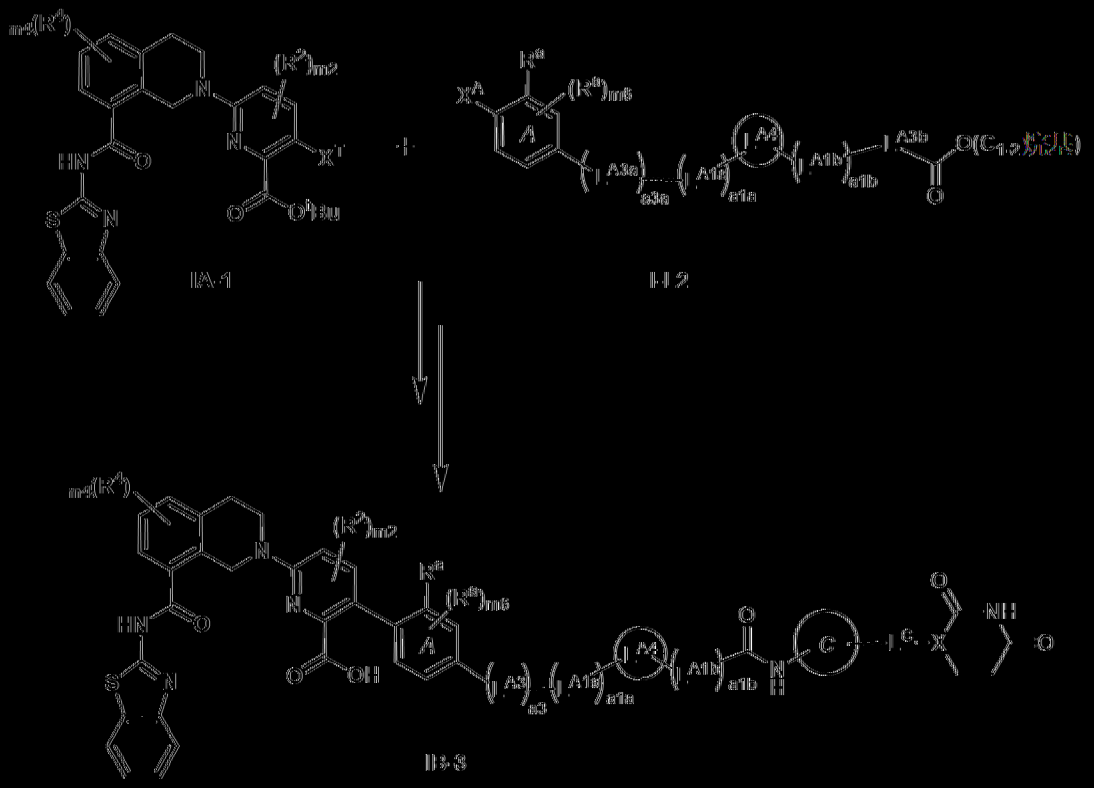
【0565】　本文所揭示之合成過程可容許多種官能基；因此，可使用各種經取代之起始物質。該等過程一般在總體過程結束時或臨近結束時提供所需最終化合物，但在某些情況下可能需要將化合物進一步轉化為其醫藥學上可接受之鹽。

流程 1



[0566] 流程 1 描繪化合物 IA-3 之合成，其為式(I-A)化合物，其中 R^1 為 C(O)OH；且各其餘變數係根據式(I-A)所定義。在用於鈴木偶合(Suzuki coupling)之標準條件下使化合物 IA-1 與化合物 IL-1 反應得到化合物 IA-2，其中 X^A 及 X^T 中之一者為 $B(OH)_2$ 或 Bpin；X^A 及 X^T 中之另一者為 Br；且 IA-1 及 IL-1 中之各其餘變數係根據式(I-A)所定義。IA-2 中 C_{1-2} 烷基酯之水解得到相應羧酸，接著在用於醯胺鍵形成之標準條件下與 IC-1 反應，其中 IC-1 中之各變數係根據式(I-A)所定義。在用於去保護之標準條件下移除「紐」基接著得到化合物 IA-3。

流程 2



IA-1　　IL2

IB-3

[0567]　使用針對上述流程1中之化合物IA-3所描繪之方法自IA-1及IL2製備化合物IB-3，其為式(IGB)化合物，其中R^1為C(O)OH；且各其餘變數係根據式(IGB)所定義。X^A及X^T中之一者為$B(OH)_2$或Bpin；X^A及X^T中之另一者為-Br；且IA-1及IL2中之各其餘變數係根據式(IGB)所定義。

流程3

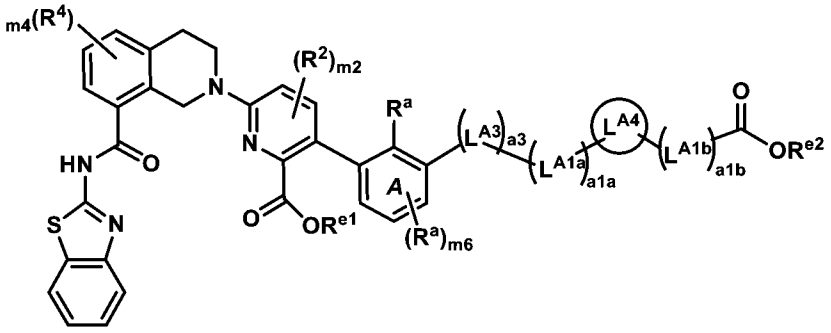


IB-3　　IC2

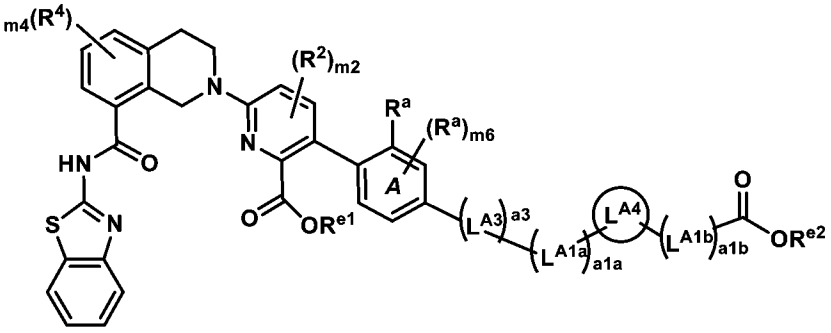
IB-3

【0568】　類似地，如**流程 3** 中所示，使用與**流程 1** 及 **2** 中所描繪之彼等類似之方法，藉由使用 **I-C2** (其中各變數係根據式**(I-F)**或**(I-H)**所定義)替代 **I-C1** 來製備**化合物 IF-3** (式**(I-F)**化合物，其中 $\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH；且各其餘變數係根據式**(I-F)**所定義)及**化合物 IH-3** (式**(I-H)**化合物，其中 $\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH；且各其餘變數係根據式**(I-H)**所定義)。

【0569】　本文亦提供式**(SI-A)**及式**(SI-B)**化合物：



式**(SI-A)**



式**(SI-B)**

或其鹽，其中：

各 $\mathbf{R^2}$ 及 $\mathbf{R^4}$ 係獨立地選自：鹵基、CN、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷氧基、OH 及 NR^dR^e；

m2 為 0、1 或 2；

m4 為 0、1、2 或 3；

m6 為 0 或 1；

$\mathbf{R^{e1}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-6} 烷基；

$\mathbf{R^{e2}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-6}烷基；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R^L}$-及-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 1 至 5；

各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-N$\mathbf{R^dR^e}$；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；-$\mathbf{R^b}$；及視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) -C_{1-6}烷氧基；

(f) -C_{1-6}鹵烷氧基；

(g) -N$\mathbf{R^dR^e}$；

(h) C(=O)C_{1-6}烷基；

(i) C(=O)C_{1-6}鹵烷基；

(j) C(=O)OH；

(k) C(=O)OC_{1-6}烷基；

(l) C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$；

(n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；

(o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)；

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$；及

(q) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，各自視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$取代；

各 $\mathbf{R^b}$係獨立地選自由以下組成之群：$-(\mathbf{L^b})_b-\mathbf{R^{b1}}$及$-\mathbf{R^{b1}}$，其中：

各 **b** 獨立地為 1、2 或 3；

各$-\mathbf{L^b}$係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；$-N(C_{1-3}$烷基)-；$-S(O)_{0-2}$-；C(=O)；及 C_{1-3}伸烷基；且

各 $\mathbf{R^{b1}}$係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^g}$取代；

各 $\mathbf{R^c}$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；$-C_{1-6}$烷氧基；$-C_{1-6}$鹵烷氧基；$-N\mathbf{R^dR^e}$；$C(=O)C_{1-6}$烷基；$C(=O)C_{1-6}$鹵烷基；$C(=O)OC_{1-6}$烷基；$C(=O)OC_{1-6}$鹵烷基；C(=O)OH；$C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)；及$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$；

各 $\mathbf{R^d}$及 $\mathbf{R^e}$係獨立地選自由以下組成之群：H；$C(=O)C_{1-6}$烷基；$C(=O)C_{1-6}$鹵烷基；$C(=O)OC_{1-6}$烷基；$C(=O)OC_{1-6}$鹵烷基；$C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$；$S(O)_{1-2}(C_{1-6}$烷基)；$S(O)_{1-2}(C_{1-6}$鹵烷基)；$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$；及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$取代之 C_{1-6}烷基；

各 $\mathbf{R^f}$係獨立地選自由以下組成之群：H 及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$取代之 C_{1-6}烷基；且

各 $\mathbf{R^h}$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；$-C_{1-6}$烷氧基；$-C_{1-6}$鹵烷氧基；$-NH_2$；$-N(H)(C_{1-3}$烷基)；及$-N(C_{1-3}$烷基$)_2$。

【0570】　在式**(SI-A)**及式**(SI-B)**之一些實施例中，**m2** 為 0；**m4** 為 0；且 **m6** 為 0。

【0571】　在式(**SI-A**)及式(**SI-B**)之一些實施例中，各 $\mathbf{R}^a$ 獨立地為視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-6} 烷基(例如，CH_3 或 CF_3)。

【0572】　在式(**SI-A**)及式(**SI-B**)之一些實施例中，**m2** 為 0；**m4** 為 0；且 **m6** 為 0；且 $\mathbf{R}^a$ 為視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-6} 烷基(例如，CH_3 或 CF_3)。

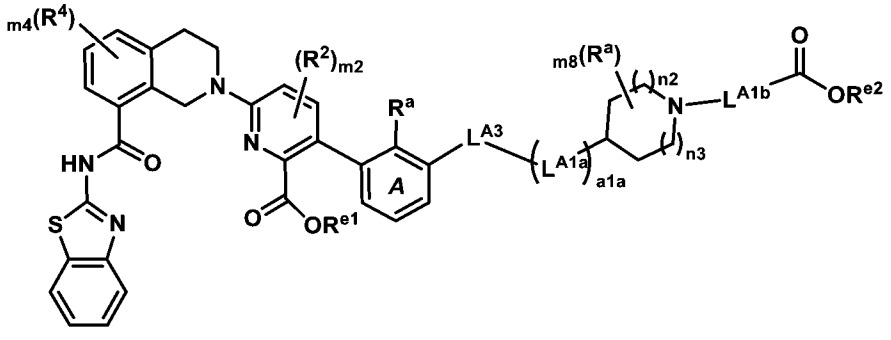
【0573】　在式(**SI-A**)及式(**SI-B**)之一些實施例中，**a3** 為 1。在式(**SI-A**)及式(**SI-B**)之一些實施例中，$\mathbf{L}^{A3}$ 為-O-。在式(**SI-A**)及式(**SI-B**)之一些實施例中，**a3** 為 1；且 $\mathbf{L}^{A3}$ 為-O-。

【0574】　在式(**SI-A**)及式(**SI-B**)之一些實施例中，**a1a + a1b** 為 3 或 4。舉例而言，**a1a + a1b** 可為 3。舉例而言，**a1a + a1b** 可為 4。

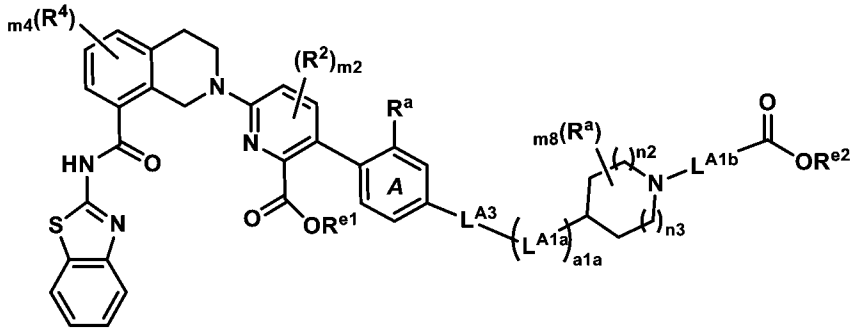
【0575】　在式(**SI-A**)及式(**SI-B**)之一些實施例中，**a1a + a1b** 為 2 或 5。舉例而言，**a1a + a1b** 可為 5。

【0576】　在式(**SI-A**)及式(**SI-B**)之一些實施例中，每次出現之 $\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為-CH_2-。在式(**SI-A**)及式(**SI-B**)之一些實施例中，一次出現之 $\mathbf{L}^{A1a}$ 為-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A1a}$ 為-CH_2-；且每次出現之 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為-CH_2-。在式(**SI-A**)及式(**SI-B**)之一些實施例中，一次出現之 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為-CH_2-；且每次出現之 $\mathbf{L}^{A1a}$ 為-CH_2-。在式(**SI-A**)及式(**SI-B**)之一些實施例中，各 $\mathbf{R}^L$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F 及視情況經 1-3 個 F 取代之-C_{1-3} 烷基(例如，CH_3 或 CF_3)。

【0577】　在一些實施例中，式(**SI-A**)及式(**SI-B**)化合物分別為式(**SI-A-1**)及式(**SI-B-1**)化合物：



式(**SI-A-1**)



式(**SI-B-1**)

或其鹽，其中：

各 $\mathbf{R^2}$ 及 $\mathbf{R^4}$ 係獨立地選自：鹵基、$C_{1\text{-}3}$ 烷基、$C_{1\text{-}3}$ 鹵烷基、$C_{1\text{-}3}$ 烷氧基及 $C_{1\text{-}3}$ 鹵烷氧基；

m2 為 0 或 1；

m4 為 0 或 1；

a1a 為 0、1、2 或 3；

n2 為 0 或 1；

n3 為 0 或 1；

m8 為 0、1 或 2；

各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F 及視情況經 1-3 個 F 取代之-$C_{1\text{-}3}$ 烷基(例如，CH_3 或 CF_3)；

$\mathbf{R^{e1}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個-F 取代之 $C_{1\text{-}6}$ 烷基；

$\mathbf{R^{e2}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個-F 取代之 $C_{1\text{-}6}$ 烷基；

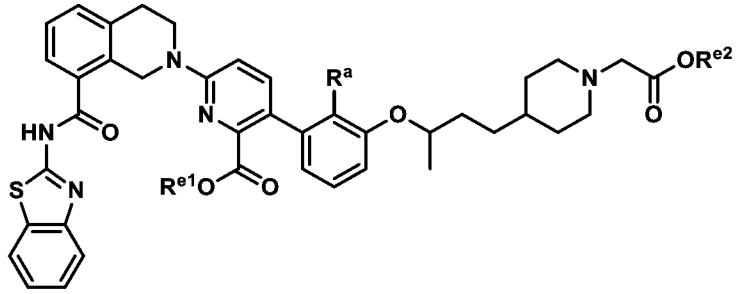
$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-及-N(H)-；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；

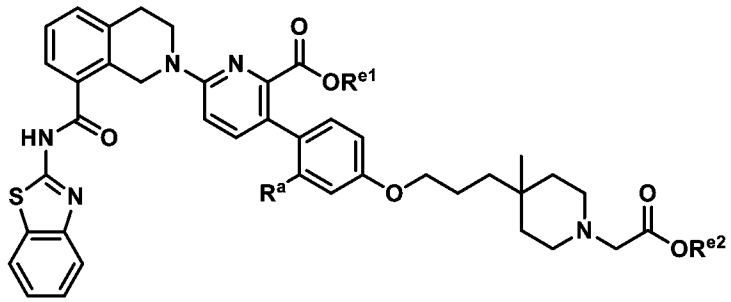
a1a 為 0 至 3 之整數；且

各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F 及視情況經 1-3 個 F 取代之-$C_{1\text{-}3}$ 烷基(例如，CH_3 或 CF_3)。

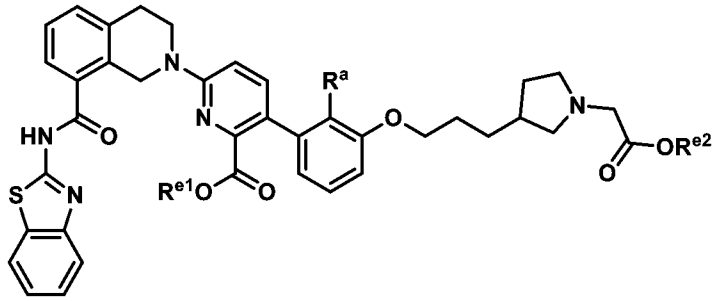
【0578】　在式(**SI-A-1**)及式(**SI-B-1**)之一些實施例中，**m2** 為 0；**m4** 為 0；0 至 1 次出現之 $\mathbf{L}^{A1a}$ 為-CH$\mathbf{R}^{L}$-或-C($\mathbf{R}^{L}$)$_2$-；其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A1a}$ 為-CH_2-；$\mathbf{L}^{A3}$ 為-O-；且 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為-CH_2-。舉例而言，式(**SI-A-1**)及式(**SI-B-1**)化合物可為：



、

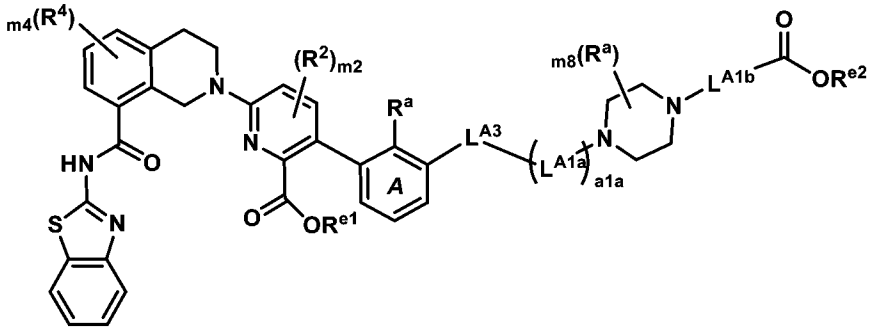


或

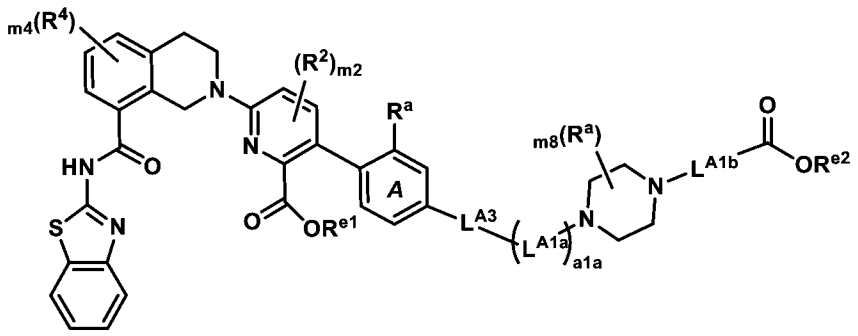


，或其鹽。

【0579】　在一些實施例中，式(**SI-A**)及式(**SI-B**)化合物分別為式(**SI-A-2**)或式(**SI-B-2**)化合物：



式(**SI-A-2**)



式(**SI-B-2**)

或其鹽，其中：

各 $\mathbf{R^2}$ 及 $\mathbf{R^4}$ 係獨立地選自：鹵基、$C_{1\text{-}3}$ 烷基、$C_{1\text{-}3}$ 鹵烷基、$C_{1\text{-}3}$ 烷氧基及 $C_{1\text{-}3}$ 鹵烷氧基；

m2 為 0 或 1；

m4 為 0 或 1；

a1a 為 0、1、2 或 3；

m8 為 0、1 或 2；

各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F 及視情況經 1-3 個 F 取代之-$C_{1\text{-}3}$ 烷基(例如，CH_3 或 CF_3)；

$\mathbf{R^{e1}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個-F 取代之 $C_{1\text{-}6}$ 烷基；

$\mathbf{R^{e2}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個-F 取代之 $C_{1\text{-}6}$ 烷基；

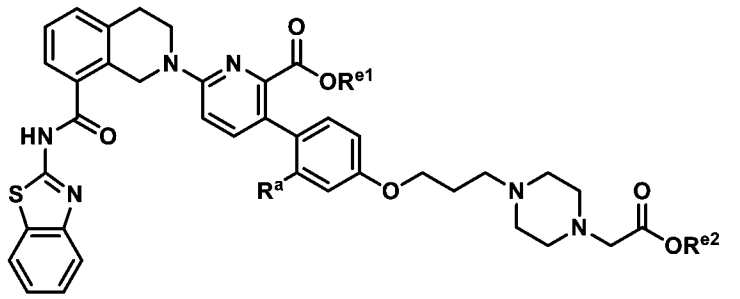
$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-及-N(H)-；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；

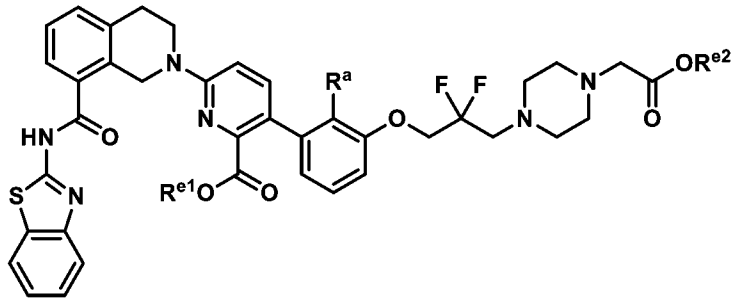
a1a 為 0 至 3 之整數；且

各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F 及視情況經 1-3 個 F 取代之-$C_{1\text{-}3}$ 烷基(例如，CH_3 或 CF_3)。

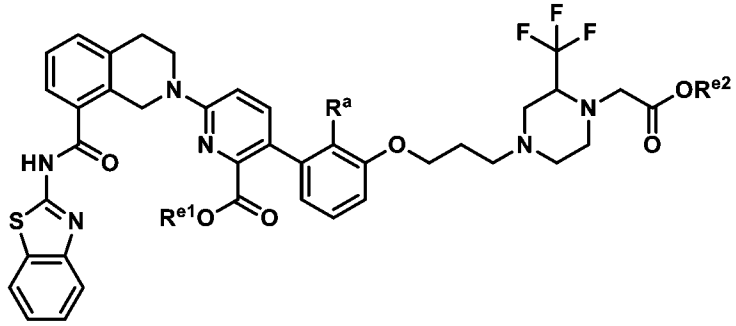
【0580】　在式(**SI-A-2**)及式(**SI-B-2**)之一些實施例中，**m2** 為 0；**m4** 為 0；0 至 1 次出現之 $\mathbf{L^{A1a}}$ 為-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1a}}$ 為-CH_2-；$\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-；且 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CH_2-。舉例而言，式(**SI-A-2**)及式(**SI-B-2**)化合物可為：



、

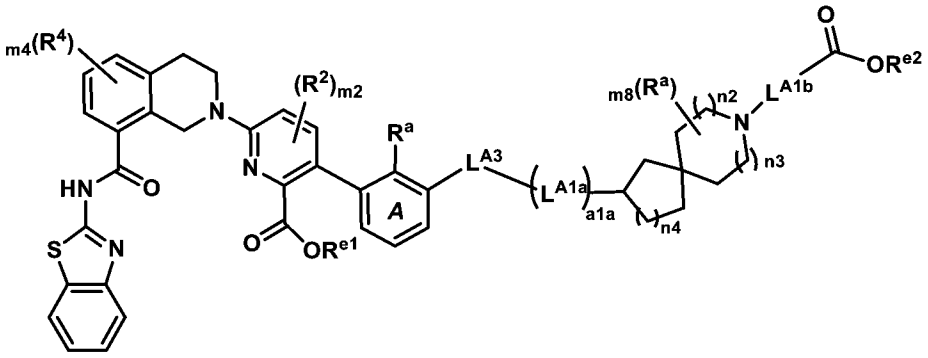


或

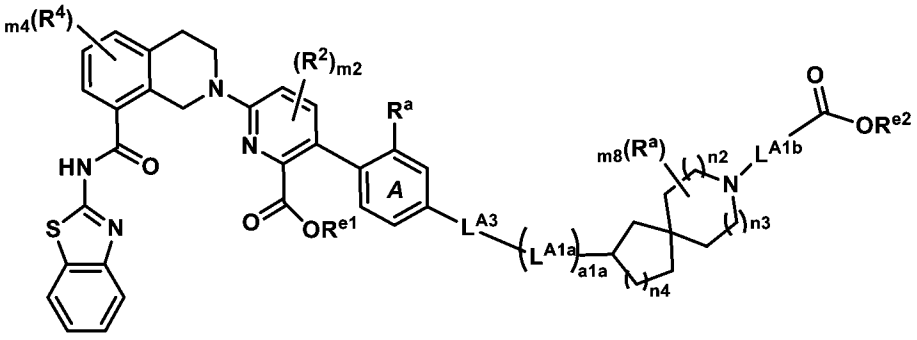


，或其鹽。

【0581】　在一些實施例中，式(**SI-A**)或式(**SI-B**)化合物分別為式(**SI-A-3**)或式(**SI-B-3**)化合物：



式(**SI-A-3**)



式(**SI-B-3**)

或其鹽，其中：

各 $\mathbf{R^2}$ 及 $\mathbf{R^4}$ 係獨立地選自：鹵基、$C_{1\text{-}3}$ 烷基、$C_{1\text{-}3}$ 鹵烷基、$C_{1\text{-}3}$ 烷氧基及 $C_{1\text{-}3}$ 鹵烷氧基；

m2 為 0 或 1；

m4 為 0 或 1；

a1a 為 0、1、2 或 3；

n2 為 0 或 1；

n3 為 0 或 1；

n4 為 0、1 或 2；

m8 為 0、1 或 2；

$\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F 及視情況經 1-3 個 F 取代之-$C_{1\text{-}3}$ 烷基(例如，CH_3 或 CF_3)；

$\mathbf{R^{e1}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個-F 取代之 $C_{1\text{-}6}$ 烷基；

$\mathbf{R^{e2}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個-F 取代之 $C_{1\text{-}6}$ 烷基；

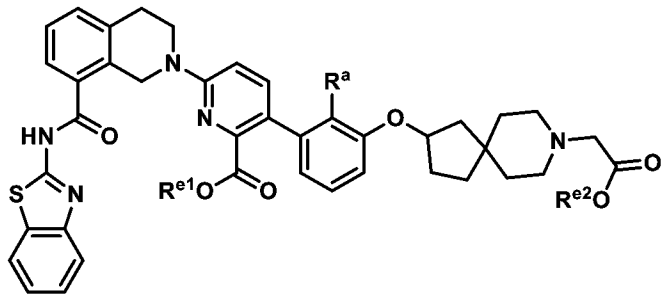
$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-及-N(H)-；

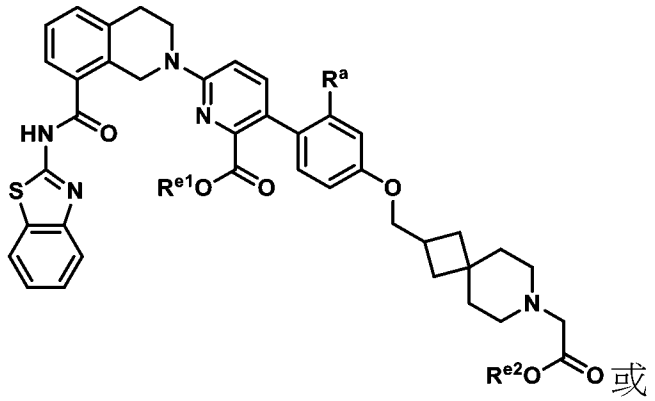
$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；

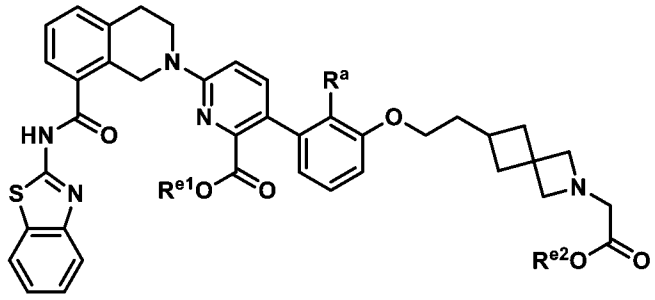
a1a 為 0 至 3 之整數；且

各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F 及視情況經 1-3 個 F 取代之-$C_{1\text{-}3}$ 烷基(例如，CH_3 或 CF_3)。

【0582】　在式(**SI-A-3**)及式(**SI-B-3**)之一些實施例中，**m2** 為 0；**m4** 為 0；**m8** 為 0；0 至 2 次出現之 $\mathbf{L^{A1a}}$ 為-CH_2-；$\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-；且 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CH_2-。舉例而言，式(**SI-A-3**)及式(**SI-B-3**)化合物可為：

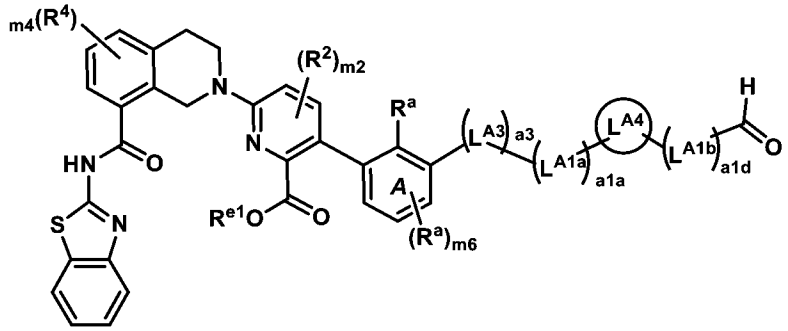

、


或

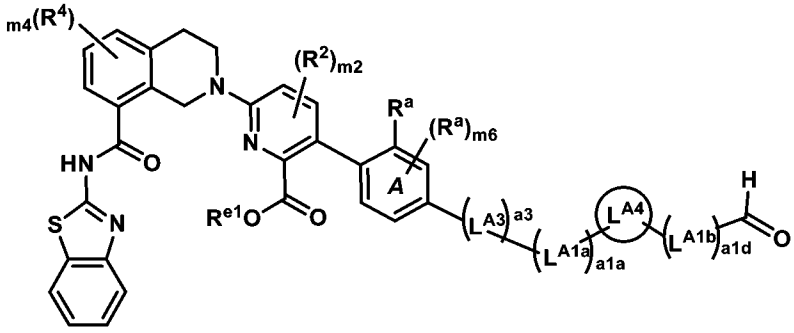

，或其鹽。

【0583】　式(**SI-A**)、式(**SI-B**)、式(**SI-A-1**)、式(**SI-B-1**)、式(**SI-A-2**)、式(**SI-B-2**)、式(**SI-A-3**)及式(**SI-B-3**)中之一或多者之化合物的示例性實施例包括實例 1、3、4、6、7、9、10、11、12、13、14、15、17、18、19、20、21、22、25、26、27、31、32、33、35、36、38、39、40、41、42、43、45、46、47、48、50、52、54、55、56、57、60、62、63、64、67、68、69、70、71、72、77、78、80、81、84、85、86、88、89、91、92、93、94、96、97、99、100、102、103、106、107、109、110、116、117、118、119、120、121、122、131、132、133、134、135、136、138、140、141、142、143、144、147、148、149、150、151、152、153、160、161、163、168、174、175、177、181、183、187、189、190、192、193、194、199、200、201、202、203、204、205、206、215、216、223、224 及 229 中所述之某些化合物。

【0584】 本文亦提供式(**SI-E**)及式(**SI-G**)化合物：



式(**SI-E**)



式(**SI-G**)

或其鹽，其中：

各 $\mathbf{R^2}$ 及 $\mathbf{R^4}$ 係獨立地選自：H、$C_{1\text{-}3}$ 烷基及鹵基；

a3 為 0 或 1；

m2 為 0、1 或 2；

m4 為 0、1、2 或 3；

m6 為 0 或 1；

$\mathbf{R^{e1}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個-F 取代之 $C_{1\text{-}6}$ 烷基；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N($C_{1\text{-}3}$ 烷基)-；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) $C_{3\text{-}10}$ 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；

a1a 為 0 至 5 之整數；

a1d 為 0 至 4 之整數，前提條件為 **a1a** + **a1d** 為 1 至 4；

各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-N$\mathbf{R^dR^e}$；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；-$\mathbf{R^b}$；及視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) -C_{1-6}烷氧基；

(f) -C_{1-6}鹵烷氧基；

(g) -N$\mathbf{R^dR^e}$；

(h) C(=O)C_{1-6}烷基；

(i) C(=O)C_{1-6}鹵烷基；

(j) C(=O)OH；

(k) C(=O)OC_{1-6}烷基；

(l) C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；

(m) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

(n) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；

(o) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；

(p) S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及

(q) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各自視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代；

各 $\mathbf{R^b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-($\mathbf{L^b}$)$_b$-$\mathbf{R^{b1}}$ 及-$\mathbf{R^{b1}}$，其中：

各 **b** 獨立地為 1、2 或 3；

各-**L**^{b} 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；-N(C_{1-3} 烷基)-；-S(O)$_{0-2}$-；C(=O)；及 C_{1-3} 伸烷基；

各 **R**^{b1} 係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基，各自視情況經 1-3 個 **R**^{g} 取代；

各 **R**^{c} 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6} 烷氧基；-C_{1-6} 鹵烷氧基；-N**R**^{d}**R**^{e}；C(=O)C_{1-6} 烷基；C(=O)C_{1-6} 鹵烷基；C(=O)OC_{1-6} 烷基；C(=O)OC_{1-6} 鹵烷基；C(=O)OH；C(=O)N(**R**^{f})$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6} 烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6} 鹵烷基)；及 S(O)$_{1-2}$N(**R**^{f})$_2$；

各 **R**^{d} 及 **R**^{e} 係獨立地選自由以下組成之群：H；C(=O)C_{1-6} 烷基；C(=O)C_{1-6} 鹵烷基；C(=O)OC_{1-6} 烷基；C(=O)OC_{1-6} 鹵烷基；C(=O)N(**R**^{f})$_2$；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} 烷基)；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} 鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N(**R**^{f})$_2$；及視情況經 1-3 個 **R**^{h} 取代之 C_{1-6} 烷基；

各 **R**^{f} 係獨立地選自由以下組成之群：H 及視情況經 1-3 個 **R**^{h} 取代之 C_{1-6} 烷基；

各 **R**^{g} 係獨立地選自由以下組成之群：**R**^{h}；C_{1-3} 烷基；及 C_{1-3} 鹵烷基；且

各 **R**^{h} 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6} 烷氧基；-C_{1-6} 鹵烷氧基；-NH_2；-N(H)(C_{1-3} 烷基)；及-N(C_{1-3} 烷基)$_2$。

【0585】　在式(**SI-E**)及式(**SI-G**)之一些實施例中，**m2** 為 0；**m4** 為 0；且 **m6** 為 0。

【0586】　在式(**SI-E**)及式(**SI-G**)之一些實施例中，**R**^{a} 為視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-6} 烷基(例如，CH_3 或 CF_3)。

【0587】　在式(**SI-E**)及式(**SI-G**)之一些實施例中，**m2** 為 0；**m4** 為 0；且 **m6** 為 0；且 **R**^{a} 為視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-6} 烷基(例如，CH_3 或 CF_3)。

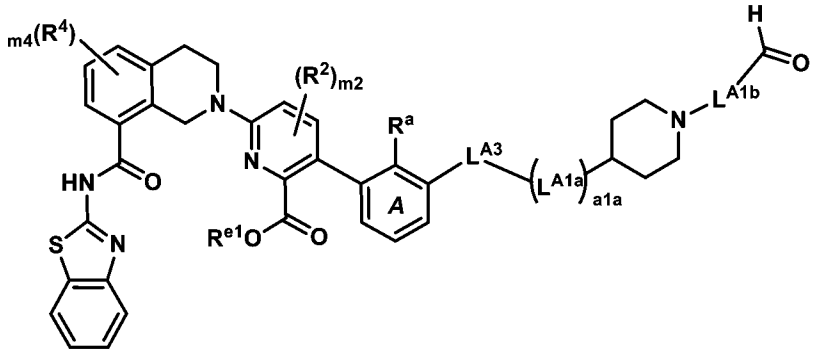
【0588】　在式(**SI-E**)及式(**SI-G**)之一些實施例中，**a3** 為 1。在一些實施例中，**L**^{A3} 為-O-。在式(**SI-E**)及式(**SI-G**)之一些實施例中，**a3** 為 1；且 **L**^{A3} 為-O-。

【0589】　在式(**SI-E**)及式(**SI-G**)之一些實施例中，**a1a** + **a1d** 為 2 或 5。舉例而言，**a1a** + **a1b** 可為 5。在一些此類實施例中，每次出現之 $\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為-CH_2-。

【0590】　在式(**SI-E**)及式(**SI-G**)之一些實施例中，**a1a** 為 0；且 **a1d** 為 1、2 或 3。

【0591】　在式(**SI-E**)及式(**SI-G**)之一些實施例中，**a1a** 為 0；且每次出現之 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為-CH_2-。在式(**SI-E**)及式(**SI-G**)之一些實施例中，**a1a** 為 0；一次出現之 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為 -CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為-CH_2-。在式(**SI-E**)及式(**SI-G**)之一些實施例中，各 $\mathbf{R}^L$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F 及視情況經 1-3 個 F 取代之-C_{1-3} 烷基(例如，CH_3 或 CF_3)。

【0592】　在一些實施例中，式(**SI-E**)化合物為式(**SI-E-1**)化合物：



式(**SI-E-1**)

或其鹽，其中：

各 $\mathbf{R}^2$ 及 $\mathbf{R}^4$ 係獨立地選自：鹵基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基及 C_{1-3} 鹵烷氧基；

m2 為 0 或 1；

m4 為 0 或 1；

a1a 為 1、2 或 3；

$\mathbf{R}^a$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F 及視情況經 1-3 個 F 取代之-C_{1-3} 烷基(例如，CH_3 或 CF_3)；

$\mathbf{R^{e1}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-6} 烷基；

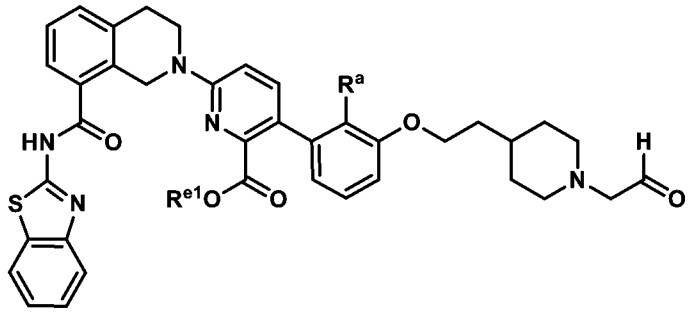
$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-及-N(H)-；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CHR^L-$及$-C(R^L)_2-$；

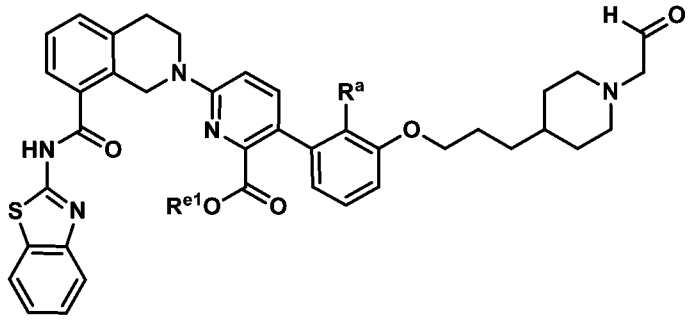
a1a 為 0 至 3 之整數；且

各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F 及視情況經 1-3 個 F 取代之$-C_{1-3}$烷基(例如，CH_3 或 CF_3)。

【0593】 在式(**SI-E-1**)之一些實施例中，**m2** 為 0；**m4** 為 0；1-3 次出現之 $\mathbf{L^{A1a}}$ 為$-CH_2-$；$\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-；且 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為$-CH_2-$。舉例而言，式(**SI-E-1**)化合物可為：

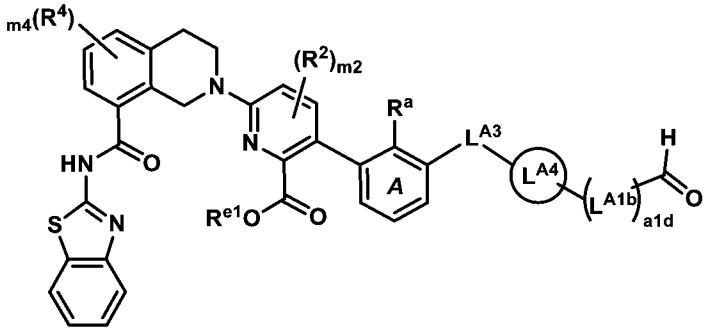


或

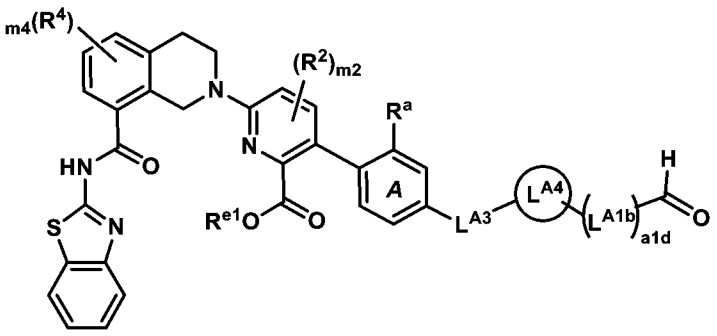


，或其鹽。

【0594】 在一些實施例中，式(**SI-E**)及式(**SI-G**)化合物分別為式(**SI-E-2**)及式(**SI-G-2**)化合物：



式(**SI-E-2**)



式(**SI-G-2**)

或其鹽，其中：

各 $\mathbf{R^2}$ 及 $\mathbf{R^4}$ 係獨立地選自：鹵基、$C_{1\text{-}3}$ 烷基、$C_{1\text{-}3}$ 鹵烷基、$C_{1\text{-}3}$ 烷氧基及 $C_{1\text{-}3}$ 鹵烷氧基；

m2 為 0 或 1；

m4 為 0 或 1；

a1d 為 1、2 或 3；

$\mathbf{L^{A4}}$ 為伸環己基或伸苯基(例如，1,4-伸環己基或 1,4-伸苯基)；

$\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F 及視情況經 1-3 個 F 取代之-$C_{1\text{-}3}$ 烷基(例如，CH_3 或 CF_3)；

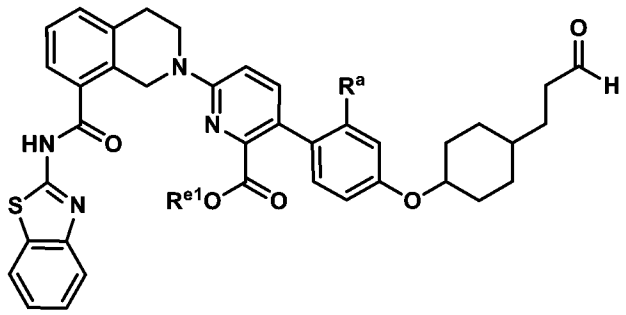
$\mathbf{R^{e1}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個-F 取代之 $C_{1\text{-}6}$ 烷基；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-及-N(H)-；

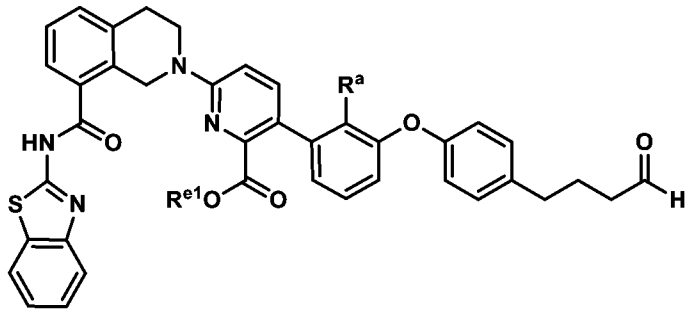
$\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；且

各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F 及視情況經 1-3 個 F 取代之-$C_{1\text{-}3}$ 烷基(例如，CH_3 或 CF_3)。

【0595】　在式(**SI-E-2**)及式(**SI-G-2**)之一些實施例中，**m2** 為 0；**m4** 為 0；$\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-；且每次出現之 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CH_2-。舉例而言，式(**SI-E-2**)及式(**SI-G-2**)化合物可為：



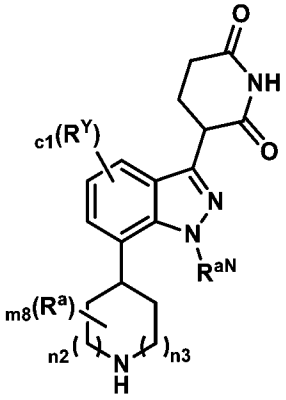
或



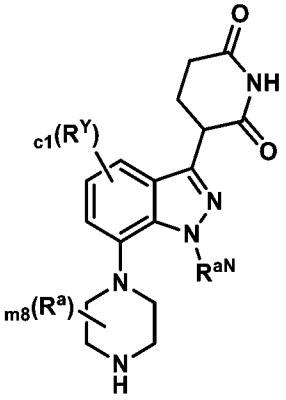
，或其鹽。

【0596】　式(**SI-E**)、式(**SI-G**)、式(**SI-E-1**)、式(**SI-E-2**)及式(**SI-G-2**)中之一或多者之化合物的示例性實施例包括實例 8、16、28、29、34、44、53、65、66、73、74、75、76、87、95、98、111、137、154、156、158、162、164、167、169、170、171、178、182、191、195、196、197、198、212、213 及 214 中所述之某些化合物。

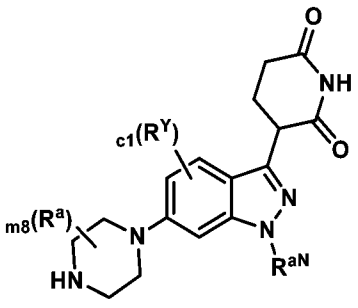
【0597】　本文亦提供式(**I-Ind-1**)、式(**I-Ind-2**)及式(**I-Ind-3**)化合物：



(**I-Ind-1**)



(**I-Ind-2**)



(**I-Ind-3**)

或其鹽，其中：

各 $\mathbf{R^Y}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

c1 為 0、1、2 或 3；

n2 及 **n3** 獨立地為 0、1 或 2；

$\mathbf{R^{aN}}$為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$取代之 C_{1-6}烷基；

m8 為 0 至 4；

各 $\mathbf{R^a}$係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) -C_{1-6}烷氧基；

(f) -C_{1-6}鹵烷氧基；

(g) -$N\mathbf{R^dR^e}$；

(h) $C(=O)C_{1-6}$烷基；

(i) $C(=O)C_{1-6}$鹵烷基；

(j) C(=O)OH；

(k) $C(=O)OC_{1-6}$烷基；

(l) $C(=O)OC_{1-6}$鹵烷基；

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$；

(n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；

(o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)；

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$；及

(q) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，各自視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$取代；

各 $\mathbf{R^b}$係獨立地選自由以下組成之群：-$(\mathbf{L^b})_b$-$\mathbf{R^{b1}}$及-$\mathbf{R^{b1}}$，其中：

各 **b** 獨立地為 1、2 或 3；

各-$\mathbf{L^b}$係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；-$N(C_{1-3}$烷基)-；-$S(O)_{0-2}$-；C(=O)；及 C_{1-3}伸烷基；

各 $\mathbf{R^{b1}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^g}$ 取代；

各 $\mathbf{R^c}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6} 烷氧基；-C_{1-6} 鹵烷氧基；-NR^dR^e；C(=O)C_{1-6} 烷基；C(=O)C_{1-6} 鹵烷基；C(=O)OC_{1-6} 烷基；C(=O)OC_{1-6} 鹵烷基；C(=O)OH；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6} 烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6} 鹵烷基)；及 S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

各 $\mathbf{R^d}$ 及 $\mathbf{R^e}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H；C(=O)C_{1-6} 烷基；C(=O)C_{1-6} 鹵烷基；C(=O)OC_{1-6} 烷基；C(=O)OC_{1-6} 鹵烷基；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} 烷基)；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} 鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

各 $\mathbf{R^f}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H 及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

各 $\mathbf{R^g}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^h}$；C_{1-3} 烷基；及 C_{1-3} 鹵烷基；且

各 $\mathbf{R^h}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6} 烷氧基；-C_{1-6} 鹵烷氧基；-NH_2；-N(H)(C_{1-3} 烷基)；及-N(C_{1-3} 烷基)$_2$。

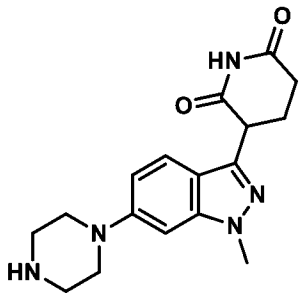
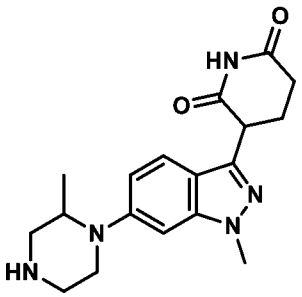
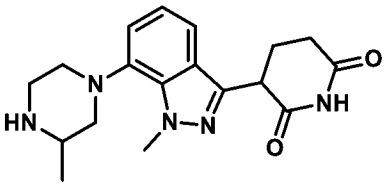
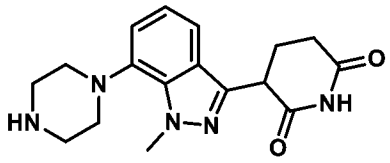
【0598】 在式**(I-Ind-1)**、式**(I-Ind-2)**及式**(I-Ind-3)**之一些實施例中，**c1** 為 0。

【0599】 在式**(I-Ind-1)**之一些實施例中，**n2** 及 **n3** 獨立地為 1。

【0600】 在式**(I-Ind-1)**、式**(I-Ind-2)**及式**(I-Ind-3)**之一些實施例中，$\mathbf{R^{aN}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6} 烷基。

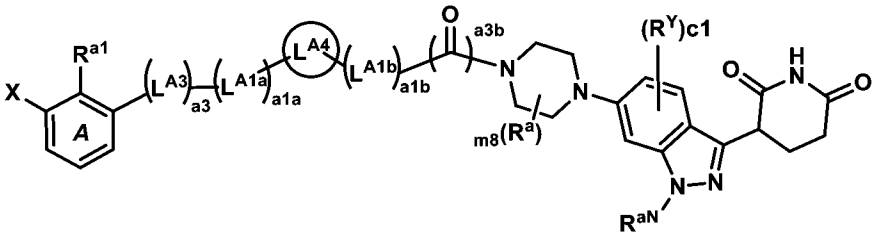
【0601】 在式**(I-Ind-1)**、式**(I-Ind-2)**及式**(I-Ind-3)**之一些實施例中，**c1** 為 0；且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6} 烷基。

【0602】 在式**(I-Ind-2)**及式**(I-Ind-3)**之一些實施例中，**c1** 為 0；$\mathbf{R^{aN}}$ 為-CH_3；且 $\mathbf{R^a}$ 係選自由以下組成之群：-F 及視情況經 1-3 個 F 取代之-C_{1-3} 烷基(例如，CH_3 或 CF_3)。舉例而言，式**(I-Ind-2)**及式**(I-Ind-3)**化合物可為：

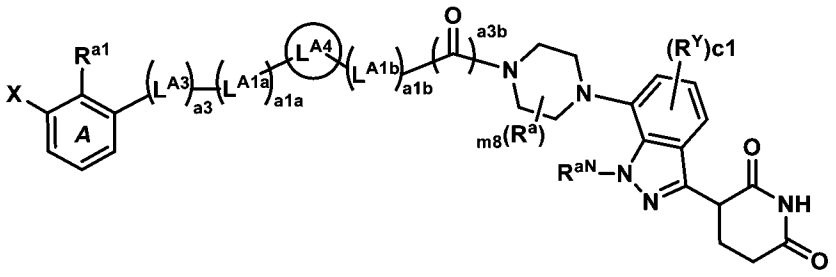

、 
、 
或 
，或其鹽。

【0603】　式(**I-Ind-1**)、式(**I-Ind-2**)及式(**I-Ind-3**)中之一或多者之化合物的示例性實施例包括實例 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、25、26、27、28、29、34、38、44、49、53、58、59、61、66、67、73、74、75、76、85、86、87、90、95、96、98、101、113、137、145、147、149、150、151、152、154、156、157、158、162、163、164、167、168、169、170、171、172、175、177、178、182、184、185、191、195、196、197、207、208、209、210、211、212、213 及 214 中所述之某些化合物。

【0604】　本文亦提供式(**SI-J**)及式(**SI-K**)化合物：



式(**SI-J**)



式(**SI-K**)

或其鹽，其中：

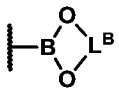
X 係選自由以下組成之群：

鹵基；

-$B(OH)_2$；

-BF_3^-；

-$B(OR^T)_2$，其中各 R^T 獨立地為視情況經 1-3 個 R^c 取代之 C_{1-3} 烷基；及


，其中 L^B 為視情況經 1-4 個 R^a 取代之 C_{2-6} 伸烷基；

R^{a1} 為 H 或視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基；

L^{A3} 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3} 烷基)-；

a3 為 0 或 1；

a3b 為 0 或 1；

L^{A1a} 及 L^{A1b} 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；

L^{A4} 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 R^a 取代；

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 R^a 取代；

a1a 為 0 至 5 之整數；

a1b 為 0 至 4 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 1 至 4；

各 R^L 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6} 烷氧基；-C_{1-6} 鹵烷氧基；-NR^dR^e；$C(=O)N(R^f)_2$；$S(O)_{0-2}$(C_{1-6} 烷基)；$S(O)_{0-2}$(C_{1-6} 鹵烷基)；$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$；-R^b；及視情況經 1-6 個 R^c 取代之 C_{1-6} 烷基；

各 R^Y 係獨立地選自由以下組成之群：R^a 及 R^b；

c1 為 0、1、2 或 3；

R^{aN} 為 H 或視情況經 1-3 個 R^c 取代之 C_{1-6} 烷基；

m8 為 0、1 或 2。

【0605】 各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) -C_{1-6}烷氧基；

(f) -C_{1-6}鹵烷氧基；

(g) -N$\mathbf{R^dR^e}$；

(h) C(=O)C_{1-6}烷基；

(i) C(=O)C_{1-6}鹵烷基；

(j) C(=O)OH；

(k) C(=O)OC_{1-6}烷基；

(l) C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；

(m) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

(n) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；

(o) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；

(p) S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及

(q) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各自視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代；

各 $\mathbf{R^b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-($\mathbf{L^b}$)$_b$-$\mathbf{R^{b1}}$ 及-$\mathbf{R^{b1}}$，其中：

各 **b** 獨立地為 1、2 或 3；

各-$\mathbf{L^b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；-N(C_{1-3} 烷基)-；-S(O)$_{0-2}$-；C(=O)；及 C_{1-3} 伸烷基；

各 $\mathbf{R^{b1}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^g}$ 取代；

各 $\mathbf{R^c}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-N$\mathbf{R^dR^e}$；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；C(=O)OH；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；及S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

各 $\mathbf{R^d}$ 及 $\mathbf{R^e}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

各 $\mathbf{R^f}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H 及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

各 $\mathbf{R^g}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^h}$；C_{1-3}烷基；及 C_{1-3}鹵烷基；且

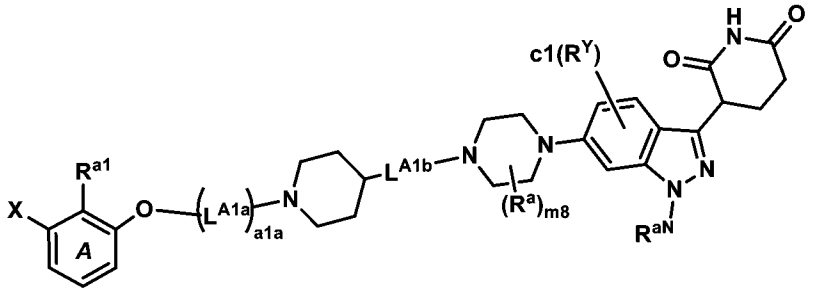
各 $\mathbf{R^h}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-NH_2；-N(H)(C_{1-3}烷基)；及-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

【0606】　在式(**SI-J**)及式(**SI-K**)之一些實施例中，**a3** 為 1。在式(**SI-J**)及式(**SI-K**)之一些實施例中，$\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-。在式(**SI-J**)及式(**SI-K**)之一些實施例中，**a3** 為 1；且 $\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-。

【0607】　在式(**SI-J**)及式(**SI-K**)之一些實施例中，**a1a + a1b** 為 2 或 5。舉例而言，**a1a + a1b** 可為 5。

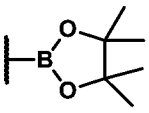
【0608】　在式(**SI-J**)及式(**SI-K**)之一些實施例中，**a1a** 為 0；**a3b** 為 0 或 1；且每次出現之 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CH_2-。在式(**SI-J**)及式(**SI-K**)之一些實施例中，**a1a** 為 0；**a3b** 為 0 或 1；一次出現之 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CH_2-。在式(**SI-J**)及式(**SI-K**)之一些實施例中，各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F 及視情況經 1-3 個 F 取代之-C_{1-3}烷基(例如，CH_3 或 CF_3)。

【0609】　在一些實施例中，式(**SI-J**)化合物為式(**SI-J-1**)化合物：



式(**SI-J-1**)

或其鹽，其中：

X 為 Br、Cl 或  ；

m8 為 0 或 1；

$\mathbf{R^{a1}}$ 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基；

$\mathbf{R^{a}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F 及視情況經 1-3 個 F 取代之-C_{1-3} 烷基(例如，CH_3 或 CF_3)；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；

a1a 為 1 至 4 之整數；

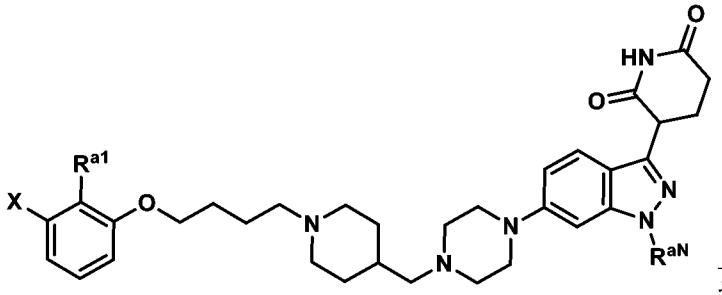
各 $\mathbf{R^{L}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F 及視情況經 1-3 個 F 取代之-C_{1-3} 烷基(例如，CH_3 或 CF_3)；

各 $\mathbf{R^{Y}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基；

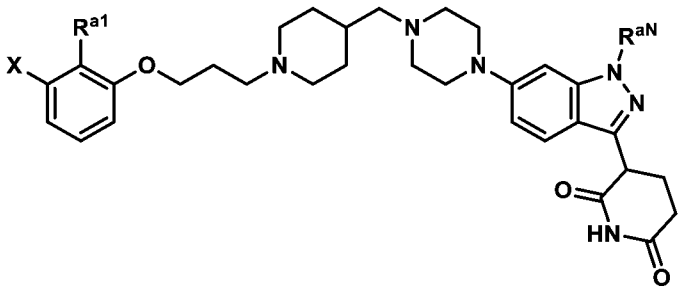
c1 為 0 或 1；且

$\mathbf{R^{aN}}$ 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-6} 烷基。

【0610】　在式(**SI-J-1**)之一些實施例中，**c1** 為 0；**m8** 為 0；每次出現之 $\mathbf{L^{A1a}}$ 為-CH_2-；且 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CH_2-。舉例而言，式(**SI-J-1**)化合物可為：

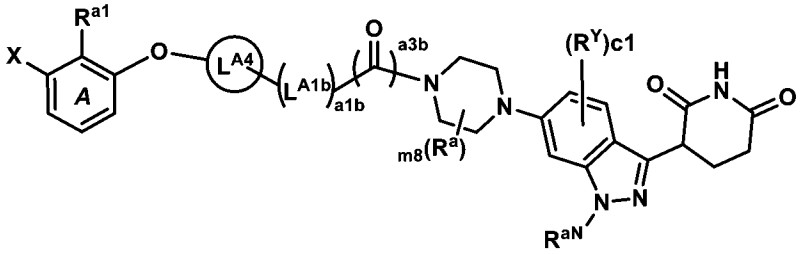


或

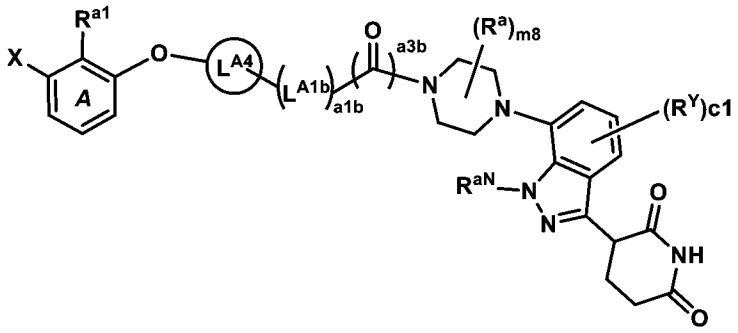


，或其鹽。

【0611】　在一些實施例中，式(**SI-J**)或式(**SI-K**)化合物分別為式(**SI-J-2**)或式(**SI-K-2**)化合物：

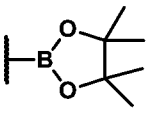


式(**SI-J-2**)



式(**SI-K-2**)

或其鹽，其中：

X 為 Br、Cl 或  ；

m8 為 0 或 1；

$\mathbf{R^{a1}}$ 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基；

$\mathbf{L^{A4}}$ 為伸環己基或伸苯基(例如，1,4-伸環己基或 1,4-伸苯基)；

$\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CHR^L-$及$-C(R^L)_2-$；

a1b 為 1 至 4 之整數；

a3b 為 0 或 1；

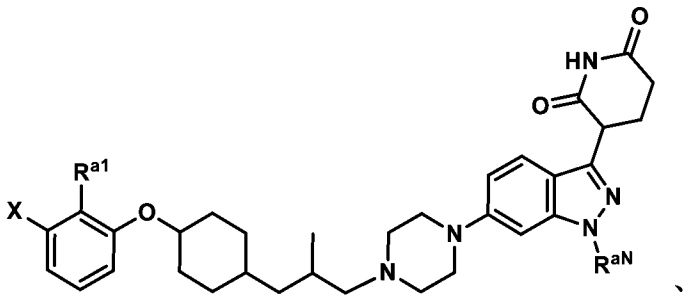
各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F 及視情況經 1-3 個 F 取代之-C_{1-3}烷基(例如，CH_3 或 CF_3)；

各 $\mathbf{R^Y}$ 為 H 或視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基；

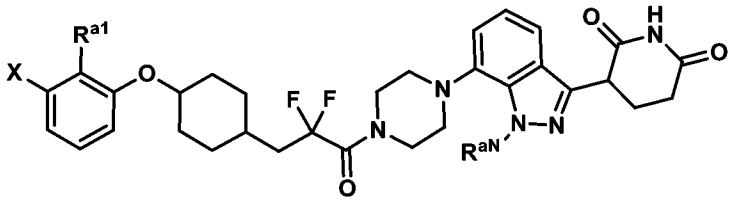
c1 為 0 或 1；且

$\mathbf{R^{aN}}$ 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-6}烷基。

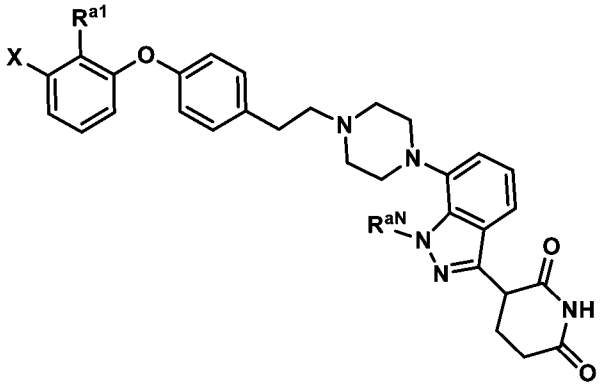
【0612】 在式(**SI-J-2**)及式(**SI-K-2**)之一些實施例中，**c1** 為 0；**m8** 為 0；0 至 1 次出現之 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CH_2-。舉例而言，式(**SI-J-2**)及式(**SI-K-2**)化合物可為：



、

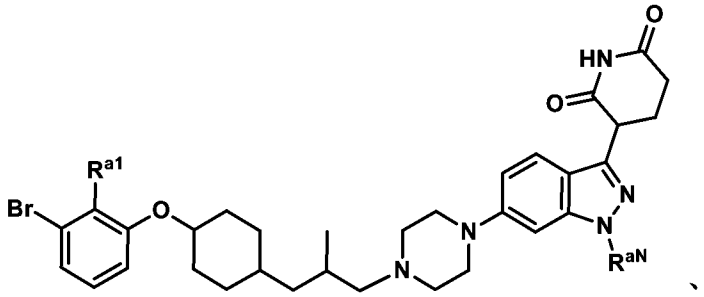


或

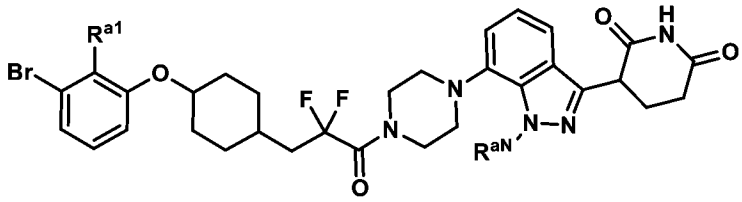


，或其鹽。

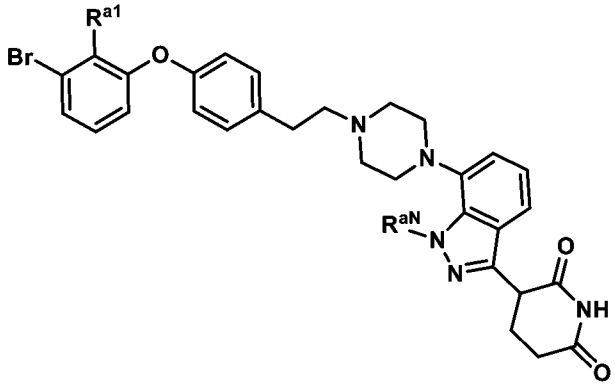
【0613】 舉例而言，式(**SI-J-2**)及式(**SI-K-2**)化合物可為：



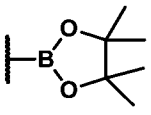
、

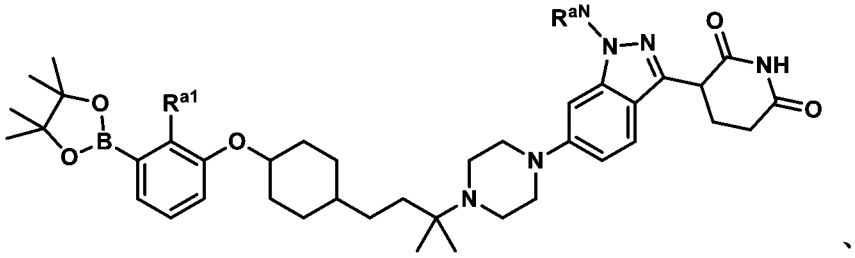


，或

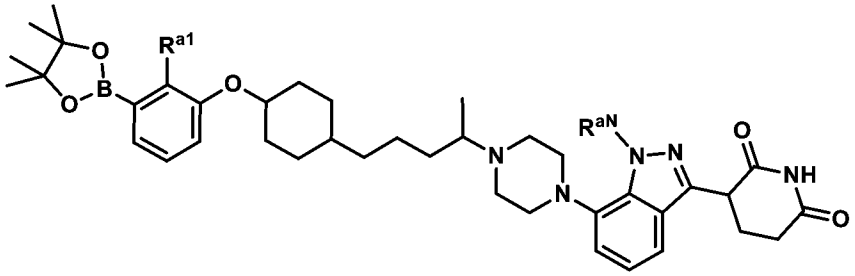


，或其鹽。

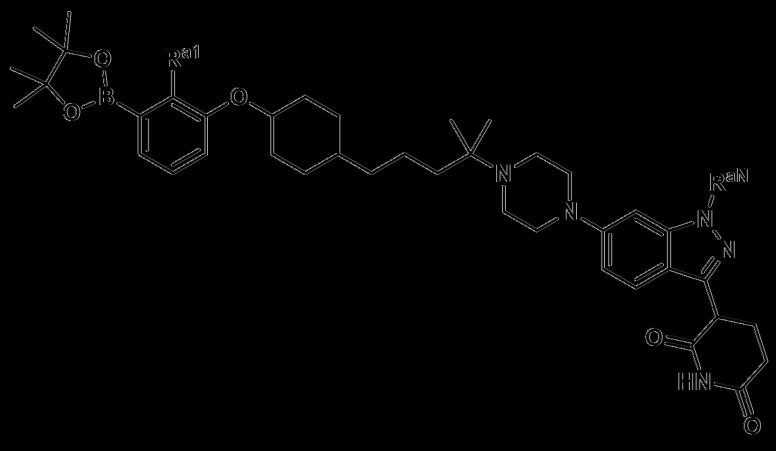
【0614】　在式(**SI-J-2**)及式(**SI-K-2**)之一些實施例中，**X** 為  ，**c1** 為 0；**m8** 為 0；0 至 1 次出現之 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為-CH$\mathbf{R}^{L}$-或-C($\mathbf{R}^{L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為-CH_2-。舉例而言，式(**SI-J-2**)及式(**SI-K-2**)化合物可為：



、



，或

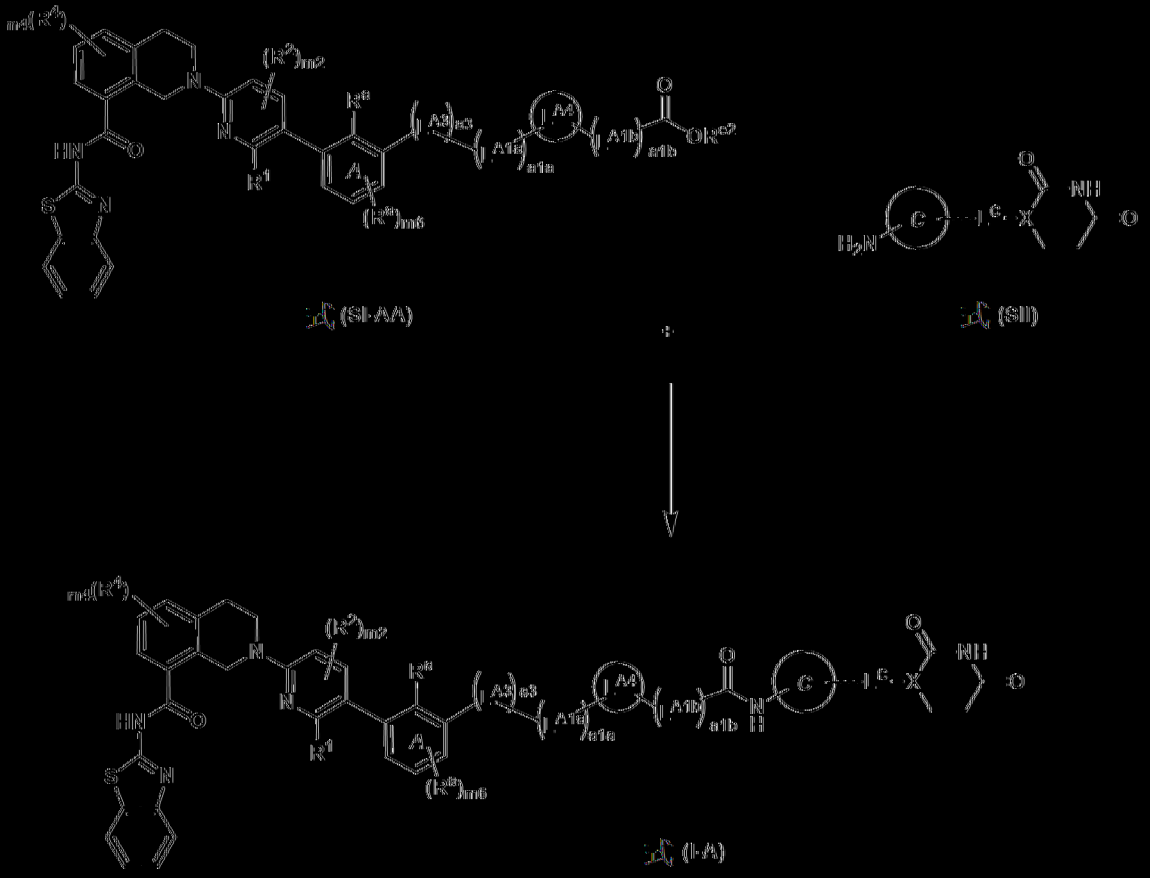


，或其鹽。

[0615] 式(SI-J)、式(SI-K)、式(SI-J-1)及式(SI-J-2)及式(SI-K-2)中之一或多者之化合物的示例性實施例包括實例 49、58、59、61、90、101、113、145、157、172、184、185、207、208、209、210 及 211 中所述之某些化合物。

[0616] 本文亦提供製備式(I-A)化合物之方法，該等方法包括使式(SI-AA)化合物與式(SII)化合物反應得到式(I-A)化合物，如流程 A 中所描繪：

流程 A



其中：

m4 為 0、1、2 或 3 (例如，0)；

m2 為 0、1 或 2 (例如，0)；

各 $\mathbf{R^2}$ 及 $\mathbf{R^4}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷氧基、OH 及 $N\mathbf{R^dR^e}$；

m6 為 0 或 1；

$\mathbf{R^1}$ 係選自由以下組成之群：

(a) C(O)OH，

(b) $C(O)N\mathbf{R^dR^e}$，及

(c) $C(O)OC_{1-6}$ 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3} 烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 1 至 5；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CH\mathbf{R^L}-$及$-C(\mathbf{R^L})_2-$；且

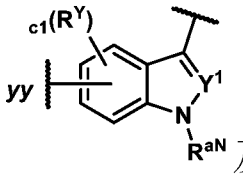
$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

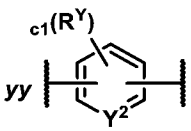
a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；

各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；$-C_{1-6}$ 烷氧基；$-C_{1-6}$ 鹵烷氧基；$-N\mathbf{R^dR^e}$；$C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 烷基)；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 鹵烷基)；$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$；$-\mathbf{R^b}$；及視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

$\mathbf{R^{e2}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-6} 烷基；

環 C 係選自由以下組成之群： 

及 

；

c1 為 0、1、2 或 3；

各 $\mathbf{R^Y}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

$\mathbf{R^{aN}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

$\mathbf{Y^1}$ 及 $\mathbf{Y^2}$ 獨立地為 N、CH 或 CR^Y；

yy 表示與-C(O)NH-部分之連接點；

X 為 CH 或 N；

$\mathbf{L^C}$ 係選自由以下組成之群：一鍵、$-CH_2-$、$-CHR^a-$、$-C(R^a)_2-$、$-N(R^d)-$及 O，前提條件為當 **X** 為 N 時，則 $\mathbf{L^C}$ 不為 O；

各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) $-C_{1-6}$ 烷氧基；

(f) $-C_{1-6}$ 鹵烷氧基；

(g) $-NR^dR^e$；

(h) $C(=O)C_{1-6}$ 烷基；

(i) $C(=O)C_{1-6}$ 鹵烷基；

(j) C(=O)OH；

(k) $C(=O)OC_{1-6}$ 烷基；

(l) $C(=O)OC_{1-6}$ 鹵烷基；

(m) $C(=O)N(R^f)_2$；

(n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 烷基)；

(o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 鹵烷基)；

(p) $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$；及

(q) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各自視情況經1-6個$\mathbf{R^c}$取代；

各$\mathbf{R^b}$係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$及$\mathbf{-R^{b1}}$，其中：

各**b**獨立地為1、2或3；

各$\mathbf{-L^b}$係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；$-N(C_{1-3}$烷基)-；$-S(O)_{0-2}$-；C(=O)；及C_{1-3}伸烷基；且

各$\mathbf{R^{b1}}$係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10}環烷基、4-10員雜環基、C_{6-10}芳基及5-10員雜芳基，各自視情況經1-3個$\mathbf{R^g}$取代；

各$\mathbf{R^c}$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；$-C_{1-6}$烷氧基；$-C_{1-6}$鹵烷氧基；$-N\mathbf{R^dR^e}$；$C(=O)C_{1-6}$烷基；$C(=O)C_{1-6}$鹵烷基；$C(=O)OC_{1-6}$烷基；$C(=O)OC_{1-6}$鹵烷基；C(=O)OH；$C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)；及$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$；

各$\mathbf{R^d}$及$\mathbf{R^e}$係獨立地選自由以下組成之群：H；$C(=O)C_{1-6}$烷基；$C(=O)C_{1-6}$鹵烷基；$C(=O)OC_{1-6}$烷基；$C(=O)OC_{1-6}$鹵烷基；$C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$；$S(O)_{1-2}(C_{1-6}$烷基)；$S(O)_{1-2}(C_{1-6}$鹵烷基)；$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$；及視情況經1-3個$\mathbf{R^h}$取代之$C_{1-6}$烷基；

各$\mathbf{R^f}$係獨立地選自由以下組成之群：H及視情況經1-3個$\mathbf{R^h}$取代之C_{1-6}烷基；

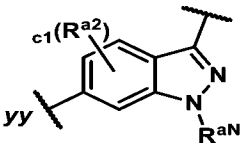
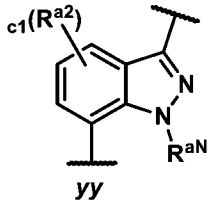
各$\mathbf{R^g}$係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^h}$；C_{1-3}烷基；及C_{1-3}鹵烷基；且

各$\mathbf{R^h}$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；$-C_{1-6}$烷氧基；$-C_{1-6}$鹵烷氧基；$-NH_2$；$-N(H)(C_{1-3}$烷基)；及$-N(C_{1-3}$烷基)$_2$。

【0617】　在如**流程A**中所描繪之製備式(**I-A**)化合物之方法中，變數**m4**、$\mathbf{R^4}$、**m2**、$\mathbf{R^2}$、$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^a}$、**m6**、$\mathbf{L^{A3}}$、**a3**、$\mathbf{L^{A1a}}$、**a1a**、$\mathbf{L^{A4}}$、$\mathbf{L^{A1b}}$、**a1b**、**環C**、$\mathbf{L^C}$及**X**可如本文針對式(**I-A**)所定義。在該等方法之一些實施例中，式(**I-A**)化合物為式(**I-A-1**)化合物。在該等方法之一些實施例中，式(**I-A**)化合物為式(**I-A-2**)化合物。在該等方法之一些實施例中，式(**I-A**)化合物為式(**I-A-3**)化合物。

【0618】　在製備式(**I-A**)化合物之方法的一些實施例中，式(**SI-AA**)化合物為式

(**SI-A**)化合物。在製備式(**I-A**)化合物之方法的一些實施例中，式(**SI-AA**)化合物為式(**SI-A-1**)化合物。在製備式(**I-A**)化合物之方法的一些實施例中，式(**SI-AA**)化合物為式(**SI-A-2**)化合物。在製備式(**I-A**)化合物之方法的一些實施例中，式(**SI-AA**)化合物為式(**SI-A-3**)化合物。

【0619】 在該等方法之一些實施例中，**環 C** 為  或  ，其中：**c1** 為 0 或 1；R^{a2} 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基；且 R^{aN} 為 C_{1-3}烷基。

【0620】 在該等方法之一些實施例中，**a3** 為 1；

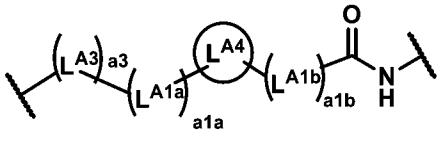
L^{A3} 為-O-；

a1b 為 1；

L^{A1b} 為-CH_2-；

各 L^{A1a} 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-及-CH(Me)-，前提條件為 0-1 個 L^{A1a} 為-CH(Me)-；且

L^{A4} 為視情況經 1-2 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之 4-10 員含氮伸雜環基：-F 及視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-3}烷基。

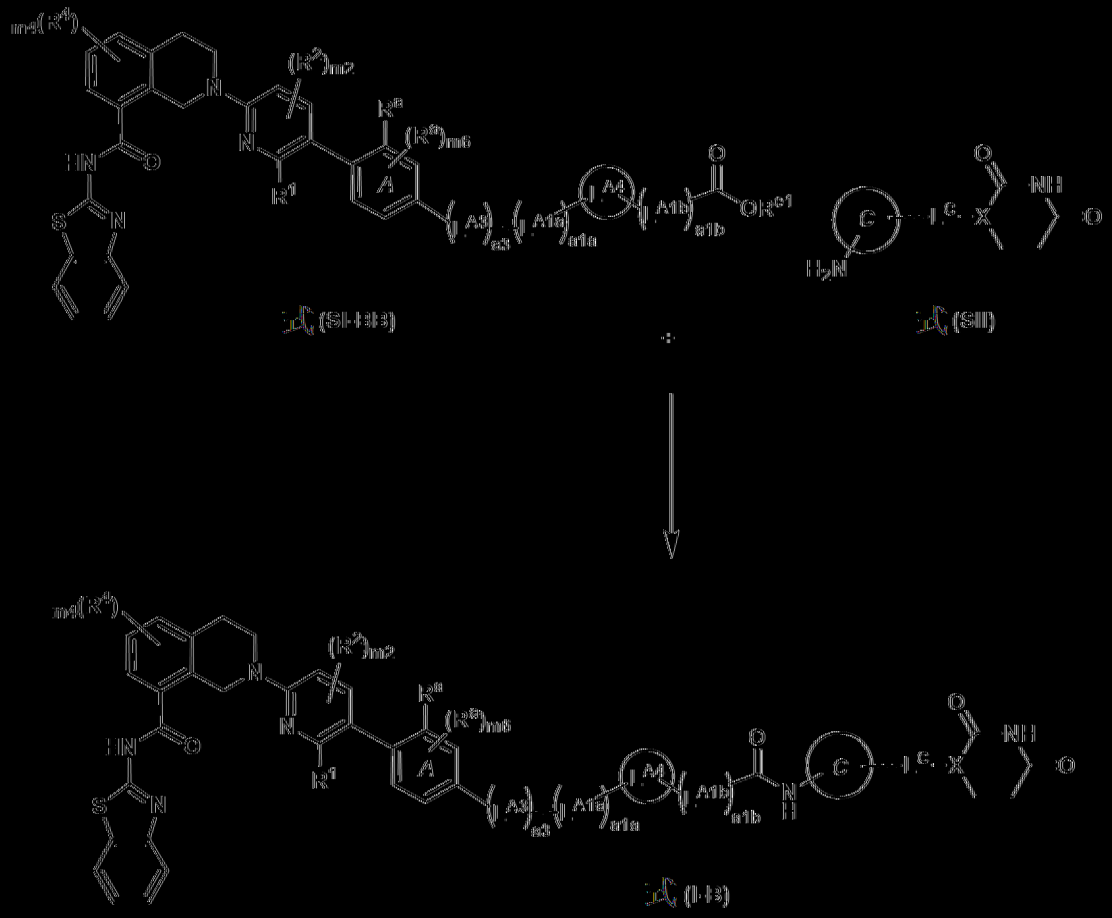
【0621】 在該等方法之一些實施例中，  部分係選自**表(L-I-A)**中所描繪之基團。

【0622】 在該等方法之一些實施例中，R^{e2} 為 H；且該等方法包括在用於醯胺鍵形成之標準條件下使式(**SI-AA**)化合物與式(**SII**)化合物反應得到式(**I-A**)化合物。用於醯胺鍵形成之標準條件的實例包括 *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 606-631 中

所述之後等，該文獻以全文引用之方式併入本文中。在一典實施例中，該等方法包括在羧基活化劑(例如，HATU、HOBT、EDCI、DCC、DIC等)及視情況鹼(例如，三乙胺或二異內基乙胺)存在下使式(SI-AA)化合物與式(SII)化合物反應得到式(I-A)化合物。

[0623] 本文亦提供製備式(I-B)化合物之方法，該等方法包括使式(SI-BB)化合物與式(SII)化合物反應得到式(I-B)化合物，如流程B中所描繪：

流程B



其中：

m4為0、1、2或3(例如1，0)；

m2為0、1或2(例如1，0)；

各R^2及R^4係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、OH及NR^cR^c；

m6 為 0 或 1；

$\mathbf{R^1}$ 係選自由以下組成之群：

(a) C(O)OH，

(b) $C(O)N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$，及

(c) $C(O)OC_{1\text{-}6}$烷基，其中該 $C_{1\text{-}6}$烷基視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N($C_{1\text{-}3}$烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 1 至 5；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CH\mathbf{R^L}-$及$-C(\mathbf{R^L})_2-$；且

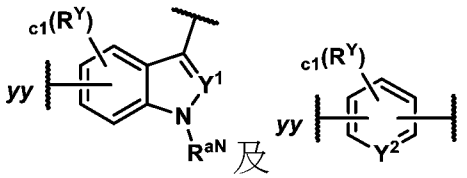
$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) $C_{3\text{-}10}$伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；

各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；$-C_{1\text{-}6}$烷氧基；$-C_{1\text{-}6}$鹵烷氧基；$-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$；$C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$；$S(O)_{0\text{-}2}(C_{1\text{-}6}$烷基)；$S(O)_{0\text{-}2}(C_{1\text{-}6}$鹵烷基)；$S(O)_{1\text{-}2}N(\mathbf{R^f})_2$；$-\mathbf{R^b}$；及視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 $C_{1\text{-}6}$烷基；

$\mathbf{R^{e2}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個-F 取代之 $C_{1\text{-}6}$烷基；

環 C 係選自由以下組成之群： 

及 ；

c1 為 0、1、2 或 3；

各 $\mathbf{R^Y}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

$\mathbf{R^{aN}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 $C_{1\text{-}6}$烷基；

$\mathbf{Y^1}$ 及 $\mathbf{Y^2}$ 獨立地為 N、CH 或 $C\mathbf{R^Y}$；

yy 表示與-C(O)NH-部分之連接點；

X 為 CH 或 N；

$\mathbf{L^C}$ 係選自由以下組成之群：一鍵、-CH_2-、-CH$\mathbf{R^a}$-、-C($\mathbf{R^a}$)$_2$-、-N($\mathbf{R^d}$)-及 O，前提條件為當 **X** 為 N 時，則 $\mathbf{L^C}$ 不為 O；

各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) -C_{1-6}烷氧基；

(f) -C_{1-6}鹵烷氧基；

(g) -N$\mathbf{R^dR^e}$；

(h) C(=O)C_{1-6}烷基；

(i) C(=O)C_{1-6}鹵烷基；

(j) C(=O)OH；

(k) C(=O)OC_{1-6}烷基；

(l) C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；

(m) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

(n) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；

(o) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；

(p) S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及

(q) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各自視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代；

各 $\mathbf{R^b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-($\mathbf{L^b}$)$_b$-$\mathbf{R^{b1}}$ 及-$\mathbf{R^{b1}}$，其中：

各 **b** 獨立地為 1、2 或 3；

各-$\mathbf{L^b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；-N(C_{1-3} 烷基)-；-S(O)$_{0-2}$-；

C(=O)；及 C_{1-3} 伸烷基；且

各 $\mathbf{R^{b1}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^{g}}$ 取代；

各 $\mathbf{R^{c}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6} 烷氧基；-C_{1-6} 鹵烷氧基；-N$\mathbf{R^{d}R^{e}}$；C(=O)C_{1-6} 烷基；C(=O)C_{1-6} 鹵烷基；C(=O)OC_{1-6} 烷基；C(=O)OC_{1-6} 鹵烷基；C(=O)OH；C(=O)N($\mathbf{R^{f}}$)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6} 烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6} 鹵烷基)；及 S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^{f}}$)$_2$；

各 $\mathbf{R^{d}}$ 及 $\mathbf{R^{e}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H；C(=O)C_{1-6} 烷基；C(=O)C_{1-6} 鹵烷基；C(=O)OC_{1-6} 烷基；C(=O)OC_{1-6} 鹵烷基；C(=O)N($\mathbf{R^{f}}$)$_2$；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} 烷基)；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} 鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^{f}}$)$_2$；及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^{h}}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

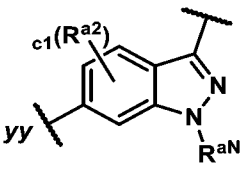
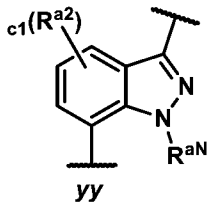
各 $\mathbf{R^{f}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H 及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^{h}}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

各 $\mathbf{R^{g}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^{h}}$；C_{1-3} 烷基；及 C_{1-3} 鹵烷基；且

各 $\mathbf{R^{h}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6} 烷氧基；-C_{1-6} 鹵烷氧基；-NH_2；-N(H)(C_{1-3} 烷基)；及-N(C_{1-3} 烷基)$_2$。

【0624】　在如**流程 B** 中所描繪之製備式(**I-B**)化合物之方法中，變數 **m4**、$\mathbf{R^{4}}$、**m2**、$\mathbf{R^{2}}$、$\mathbf{R^{1}}$、$\mathbf{R^{a}}$、**m6**、$\mathbf{L^{A3}}$、**a3**、$\mathbf{L^{A1a}}$、**a1a**、$\mathbf{L^{A4}}$、$\mathbf{L^{A1b}}$、**a1b**、**環 C**、$\mathbf{L^{C}}$ 及 **X** 可如本文針對式(**I-B**)所定義。在該等方法之一些實施例中，式(**I-B**)化合物為式(**I-B-1**)化合物。在該等方法之一些實施例中，式(**I-B**)化合物為式(**I-B-2**)化合物。在該等方法之一些實施例中，式(**I-B**)化合物為式(**I-B-3**)化合物。

【0625】　在製備式(**I-B**)化合物之方法的一些實施例中，式(**SI-BB**)化合物為式(**SI-B**)化合物。在製備式(**I-B**)化合物之方法的一些實施例中，式(**SI-BB**)化合物為式(**SI-B-1**)化合物。在製備式(**I-B**)化合物之方法的一些實施例中，式(**SI-BB**)化合物為式(**SI-B-2**)化合物。在製備式(**I-B**)化合物之方法的一些實施例中，式(**SI-BB**)化合物為式(**SI-B-3**)化合物。

【0626】 在該等方法之一些實施例中，**環 C** 為  或  ，其中：**c1** 為 0 或 1；$\mathbf{R^{a2}}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基；且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基。

【0627】 在該等方法之一些實施例中，**a3** 為 1；

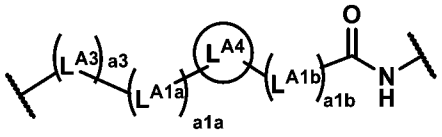
$\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-；

a1b 為 1；

$\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CH_2-；

各 $\mathbf{L^{A1a}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-及-CH(Me)-，前提條件為 0-1 個 $\mathbf{L^{A1a}}$ 為-CH(Me)-；且

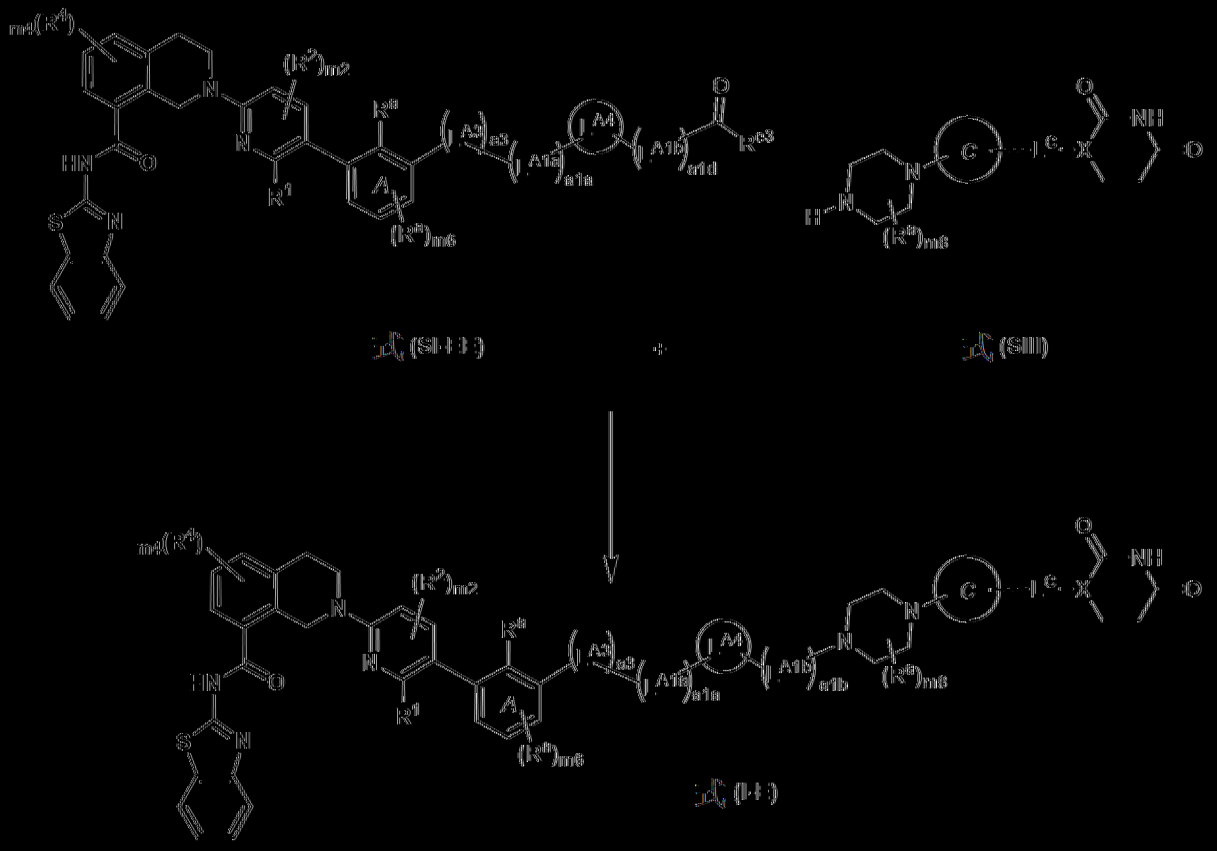
$\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-2 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之 4-10 員含氮伸雜環基：-F 及視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【0628】 在該等方法之一些實施例中，  部分係選自**表(L-I-B)**中所描繪之基團。

【0629】 在該等方法之一些實施例中，$\mathbf{R^{e2}}$ 為 H；且該等方法包括在用於醯胺鍵形成之標準條件下使式(**SI-BB**)化合物與式(**SII**)化合物反應得到式(**I-A**)化合物。用於醯胺鍵形成之標準條件的實例包括 *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 606-631 中所述之彼等，該文獻以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，該等方法包括在羧基活化劑(例如，HATU、HOBT、EDCI、DCC、DIC 等)及視情況鹼(例如，三乙胺或二異丙基乙胺)存在下使式(**SI-BB**)化合物與式(**SII**)化合物反應得到式(**I-A**)化合物。

[0630] 本文亦提供製備式(I-E)化合物之方法，該等方法包括使式(SI-EE)化合物與式(SIII)化合物反應得到式(I-E)化合物，如流程E中所描繪：

流程E



其中：

m4為0、1、2或3 (例如1，0)；

m2為0、1或2 (例如1，0)；

各R^2及R^4係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、OH及NR^dR^e；

m6為0或1；

R^1係選自由以下組成之群：

(a) C(O)OH，

(b) $C(O)NR^dR^e$，及

(c) $C(O)OC_{1-6}$烷基，其中該C_{1-6}烷基視情況經1-3個R^c取代；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R^L}$-及-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

a1d 為 0 至 4 之整數，前提條件為 **a1a + a1d** 為 1 至 4；

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

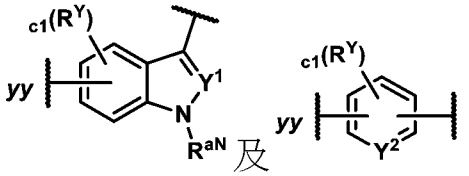
a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；

各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-N$\mathbf{R^d R^e}$；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；-$\mathbf{R^b}$；及視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

$\mathbf{R^{e3}}$ 為 H 或 $\mathbf{R^L}$；

m8 為 0、1 或 2；

環 C 係選自由以下組成之群：  ；

c1 為 0、1、2 或 3；

各 $\mathbf{R^Y}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

$\mathbf{R^{aN}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

$\mathbf{Y^1}$ 及 $\mathbf{Y^2}$ 獨立地為 N、CH 或 C$\mathbf{R^Y}$；

yy 表示與-C(O)NH-部分之連接點；

X 為 CH 或 N；

$\mathbf{L^C}$ 係選自由以下組成之群：一鍵、-CH_2-、-CH$\mathbf{R^a}$-、-C($\mathbf{R^a}$)$_2$-、-N($\mathbf{R^d}$)-及 O，前提條件為當 **X** 為 N 時，則 $\mathbf{L^C}$ 不為 O；

各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) -C_{1-6}烷氧基；

(f) -C_{1-6}鹵烷氧基；

(g) -$N\mathbf{R^dR^e}$；

(h) $C(=O)C_{1-6}$烷基；

(i) $C(=O)C_{1-6}$鹵烷基；

(j) C(=O)OH；

(k) $C(=O)OC_{1-6}$烷基；

(l) $C(=O)OC_{1-6}$鹵烷基；

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$；

(n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；

(o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)；

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$；及

(q) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，各自視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代；

各 $\mathbf{R^b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-(\mathbf{L^b})_b-\mathbf{R^{b1}}$ 及 $-\mathbf{R^{b1}}$，其中：

各 **b** 獨立地為 1、2 或 3；

各 $-\mathbf{L^b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；$-N(C_{1-3}$ 烷基)-；$-S(O)_{0-2}$-；C(=O)；及 C_{1-3} 伸烷基；且

各 $\mathbf{R^{b1}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^g}$ 取代；

各 $\mathbf{R^c}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-N$\mathbf{R^dR^e}$；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；C(=O)OH；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；及S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

各 $\mathbf{R^d}$ 及 $\mathbf{R^e}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

各 $\mathbf{R^f}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H 及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

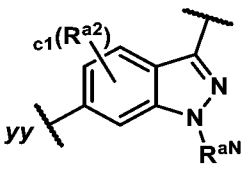
各 $\mathbf{R^g}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^h}$；C_{1-3}烷基；及 C_{1-3}鹵烷基；且

各 $\mathbf{R^h}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-NH_2；-N(H)(C_{1-3}烷基)；及-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

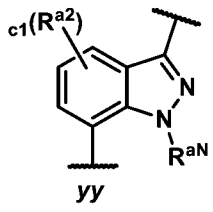
【0631】　在如**流程 E** 中所描繪之製備式(**I-E**)化合物之方法中，變數 **m4**、$\mathbf{R^4}$、**m2**、$\mathbf{R^2}$、$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^a}$、**m6**、$\mathbf{L^{A3}}$、**a3**、$\mathbf{L^{A1a}}$、**a1a**、$\mathbf{L^{A4}}$、$\mathbf{L^{A1b}}$、**a1b**、**m8**、**環 C**、$\mathbf{L^C}$ 及 **X** 可如本文針對式(**I-E**)所定義。在該等方法之一些實施例中，式(**I-E**)化合物為式(**I-E-1**)化合物。在該等方法之一些實施例中，式(**I-E**)化合物為式(**I-E-2**)化合物。在該等方法之一些實施例中，式(**I-E**)化合物為式(**I-E-3**)化合物。

【0632】　在製備式(**I-E**)化合物之方法的一些實施例中，式(**SI-EE**)化合物為式(**SI-E**)化合物。在一些實施例中，式(**SI-EE**)化合物為式(**SI-E-1**)化合物。在一些實施例中，式(**SI-EE**)化合物為式(**SI-E-2**)化合物。

【0633】　在製備式(**I-E**)化合物之方法的一些實施例中，式(**SIII**)化合物為式(**I-Ind-2**)或式(**I-Ind-3**)化合物。

【0634】　在該等方法之一些實施例中，**環 C** 為 

或



，其中：**c1** 為 0 或 1；$\mathbf{R}^{a2}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基；且 $\mathbf{R}^{aN}$ 為 C_{1-3} 烷基。

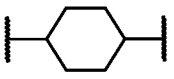
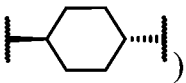
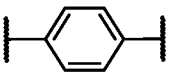
【0635】　在該等方法之一些實施例中，**a3** 為 1；$\mathbf{L}^{A3}$ 為-O-；**a1a** 為 0；且 $\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：

視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代之 C_{3-10} 伸環烷基；及

視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代之伸苯基。

【0636】　在該等方法之一些實施例中，**a3** 為 1；$\mathbf{L}^{A3}$ 為-O-；**a1a** 為 0；**a1b** 為 3 或 4；

各 $\mathbf{L}^{A1b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-及-CH(Me)-，前提條件為 0-1 個 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為-CH(Me)-；且

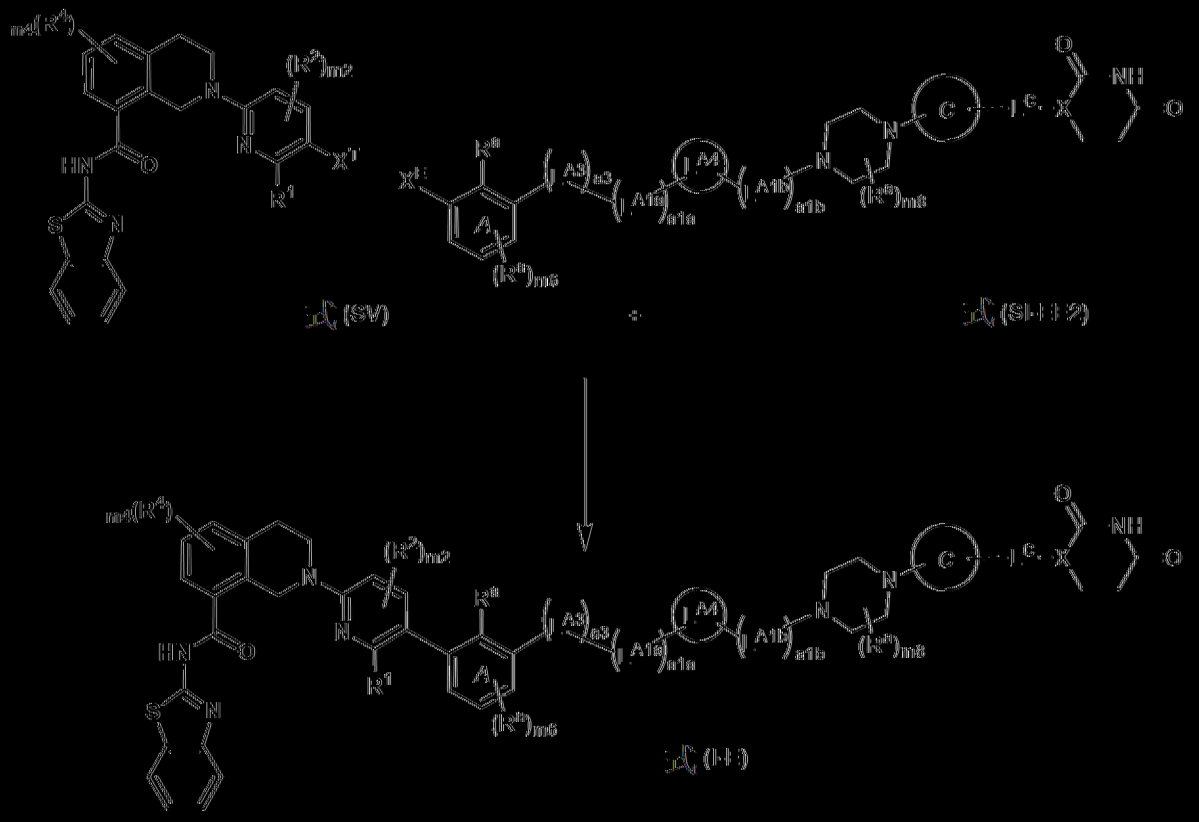
$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：  (例如， )及  。

【0637】　在該等方法之一些實施例中，**a3** 為 1；$\mathbf{L}^{A3}$ 為-O-；**a1a** 為 2、3 或 4；且 $\mathbf{L}^{A4}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代之 4-10 員伸雜環基。

【0638】　在該等方法之一些實施例中，$\mathbf{R}^{e3}$ 為 H；且該等方法包括在用於還原胺化之標準條件下使式(**SII-EE**)化合物與式(**SIII**)化合物反應。在一些實施例中，該等方法包括在還原劑(例如，三乙醯氧基硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉或硼氫化鈉)存在下，視情況在酸(例如，乙酸)存在下使式(**SII-EE**)化合物與式(**SIII**)化合物反應。

【0639】　本文亦提供製備式(**I-E**)化合物之方法，該等方法包括使式(**SV**)化合物與式(**SI-EE2**)化合物反應得到式(**I-E**)化合物，如**流程 E2** 中所描繪：

流程 E2



式 (SV)　　式 (SH-12)

式 (II)

其中：

m4 為 0、1、2 或 3 (例如 1，0)；

m2 為 0、1 或 2 (例如 1，0)；

各 R^2 及 R^4 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、OH 及 NR^dR^e；

R^1 係選自由以下組成之群：

(a) C(O)OH，

(b) $C(O)NR^dR^e$，及

(c) $C(O)OC_{1-6}$烷基，其中該 C_{1-6}烷基視情況經 1-3 個 R^c 取代；

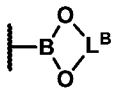
X^T 及 X^E 中之一者為鹵基，且

X^T 及 X^E 中之另一者係選自由以下組成之群：

-$B(OH)_2$；

-BF_3^-；

-$B(OR^T)_2$，其中各 R^T 獨立地為視情況經 1-3 個 R^c 取代之 C_{1-3}烷基；及

 ，其中 $\mathbf{L^B}$ 為視情況經 1-4 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 C_{2-6} 伸烷基；

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3} 烷基)-；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R^L}$-及-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

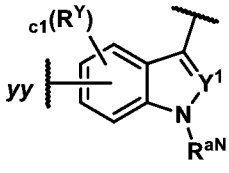
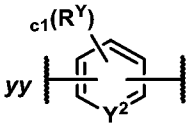
$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；

各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6} 烷氧基；-C_{1-6} 鹵烷氧基；-N$\mathbf{R^d R^e}$；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6} 烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6} 鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；-$\mathbf{R^b}$；及視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

m8 為 0、1 或 2；

環 C 係選自由以下組成之群：  及  ；

c1 為 0、1、2 或 3；

各 $\mathbf{R^Y}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

$\mathbf{R^{aN}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

$\mathbf{Y^1}$ 及 $\mathbf{Y^2}$ 獨立地為 N、CH 或 C$\mathbf{R^Y}$；

yy 表示與-C(O)NH-部分之連接點；

X 為 CH 或 N；

$\mathbf{L^C}$ 係選自由以下組成之群：一鍵、-CH_2-、-CH$\mathbf{R^a}$-、-C($\mathbf{R^a}$)$_2$-、-N($\mathbf{R^d}$)-及 O，前提條件為當 **X** 為 N 時，則 $\mathbf{L^C}$ 不為 O；

各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) -C_{1-6}烷氧基；

(f) -C_{1-6}鹵烷氧基；

(g) -N$\mathbf{R^dR^e}$；

(h) C(=O)C_{1-6}烷基；

(i) C(=O)C_{1-6}鹵烷基；

(j) C(=O)OH；

(k) C(=O)OC_{1-6}烷基；

(l) C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；

(m) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

(n) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；

(o) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；

(p) S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及

(q) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各自視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代；

各 $\mathbf{R^b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-($\mathbf{L^b}$)$_b$-$\mathbf{R^{b1}}$ 及-$\mathbf{R^{b1}}$，其中：

各 **b** 獨立地為 1、2 或 3；

各-$\mathbf{L^b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；-N(C_{1-3} 烷基)-；-S(O)$_{0-2}$-；C(=O)；及 C_{1-3} 伸烷基；且

各 $\mathbf{R^{b1}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^g}$ 取代；

各 $\mathbf{R^c}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-N$\mathbf{R^dR^e}$；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；C(=O)OH；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；及S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

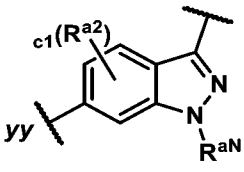
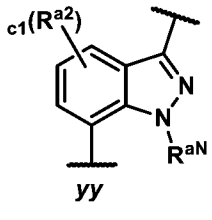
各 $\mathbf{R^d}$ 及 $\mathbf{R^e}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

各 $\mathbf{R^f}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H 及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

各 $\mathbf{R^g}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^h}$；C_{1-3}烷基；及 C_{1-3}鹵烷基；且

各 $\mathbf{R^h}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-NH_2；-N(H)(C_{1-3}烷基)；及-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

【0640】　在如**流程 E2** 中所描繪之製備式(**I-E**)化合物之方法中，變數 **m4**、$\mathbf{R^4}$、**m2**、$\mathbf{R^2}$、$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^a}$、**m6**、$\mathbf{L^{A3}}$、**a3**、$\mathbf{L^{A1a}}$、**a1a**、$\mathbf{L^{A4}}$、$\mathbf{L^{A1b}}$、**a1b**、**m8**、**環 C**、$\mathbf{L^C}$ 及 **X** 可如本文針對式(**I-E**)所定義。在該等方法之一些實施例中，式(**I-E**)化合物為式(**I-E-1**)化合物。在該等方法之一些實施例中，式(**I-E**)化合物為式(**I-E-2**)化合物。在該等方法之一些實施例中，式(**I-E**)化合物為式(**I-E-3**)化合物。

【0641】　在該等方法之一些實施例中，**環 C** 為  或  ，其中：**c1** 為 0 或 1；$\mathbf{R^{a2}}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基；且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3}烷基。

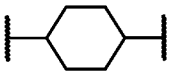
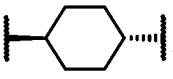
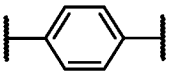
【0642】　在該等方法之一些實施例中，**a3** 為 1；$\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-；**a1a** 為 0；且 $\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 C_{3-10} 伸環烷基；及

視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之伸苯基。

【0643】　在該等方法之一些實施例中，**a3** 為 1；$\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-；**a1a** 為 0；**a1b** 為 3 或 4；

各 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-及-CH(Me)-，前提條件為 0-1 個 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CH(Me)-；且

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：  (例如， )及  。

【0644】　在該等方法之一些實施例中，**a3** 為 1；$\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-；**a1a** 為 2、3 或 4；且 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 4-10 員伸雜環基。

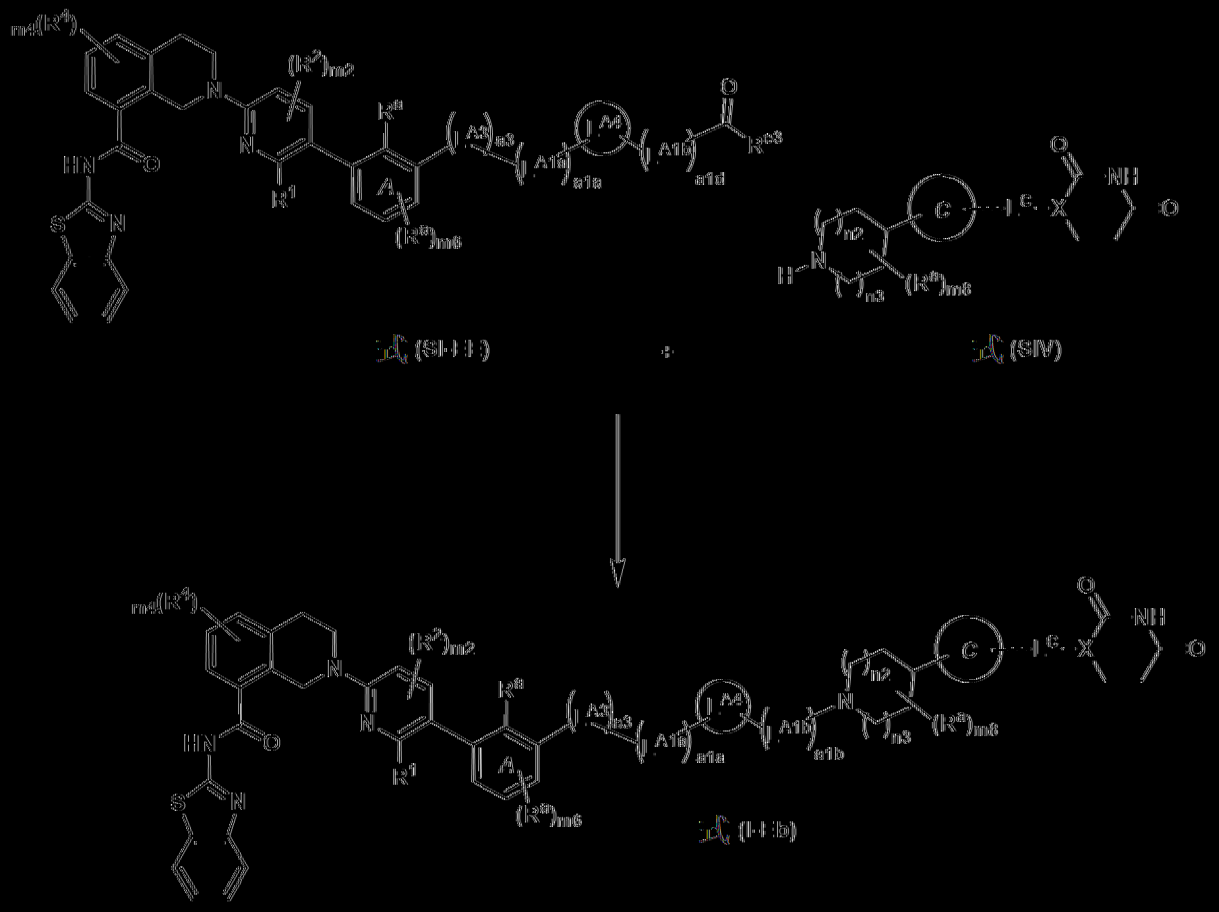
【0645】　在該等方法之一些實施例中，$\mathbf{X^T}$ 為-$B(OH)_2$ 或-Bpin；且 $\mathbf{X^E}$ 為鹵基。

【0646】　在該等方法之一些實施例中，$\mathbf{X^T}$ 為鹵基；且 $\mathbf{X^E}$ 為-$B(OH)_2$ 或-Bpin。

【0647】　在該等方法之一些實施例中，$\mathbf{R^{e3}}$ 為 H；且該等方法包括在用於鈴木偶合之標準條件下使式(**SII-EE2**)化合物與式(**SV**)化合物反應。在一些實施例中，該等方法包括在鈀催化劑(例如，CataCXium A Pd G3)存在下使式(**SII-EE2**)化合物與式(**SV**)化合物反應。

【0648】　本文亦提供製備式(**I-Eb**)化合物之方法，該等方法包括使式(**SI-EE**)化合物與式(**SIV**)化合物反應得到式(**I-Eb**)化合物，如**流程 Eb** 中所描繪：

流程 Eb



式(SHH)　　+　　式(SIV)

式(I-Ib)

其中：

m4為0、1、2或3(例如1，0)；

m2為0、1或2(例如1，0)；

各R^2及R^4係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烯氧基、C_{1-3}鹵烯氧基、OH及NR^dR^e；

m6為0或1；

R^1係選自由以下組成之群：

(a) C(O)OH，

(b) qC(O)NR^dR^e，及

(c) $C(O)OC_{1-6}$烷基，其中該C_{1-6}烷基視情況經1-3個R^g取代；

a3為0或1；

L^{A3}係選自由以下組成之群：O、N(H)及N(C_{1-3}烷基)；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CHR^L-$及$-C(R^L)_2-$；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

a1d 為 0 至 4 之整數，前提條件為 **a1a + a1d** 為 1 至 4；

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

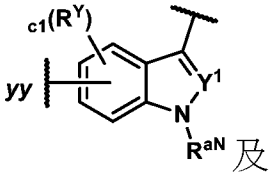
b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；

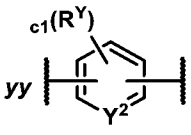
各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；$-C_{1-6}$烷氧基；$-C_{1-6}$鹵烷氧基；$-NR^dR^e$；$C(=O)N(R^f)_2$；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)；$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$；$-R^b$；及視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

$\mathbf{R^{e3}}$ 為 H 或 $\mathbf{R^L}$；

n2 及 **n3** 獨立地為 0、1 或 2；

m8 為 0、1 或 2；

環 C 係選自由以下組成之群： 

及 

；

c1 為 0、1、2 或 3；

各 $\mathbf{R^Y}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

$\mathbf{R^{aN}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

$\mathbf{Y^1}$ 及 $\mathbf{Y^2}$ 獨立地為 N、CH 或 CR^Y；

yy 表示與-C(O)NH-部分之連接點；

X 為 CH 或 N；

$\mathbf{L^C}$ 係選自由以下組成之群：一鍵、$-CH_2-$、$-CHR^a-$、$-C(R^a)_2-$、$-N(R^d)-$及 O，前提條件為當 **X** 為 N 時，則 $\mathbf{L^C}$ 不為 O；

各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) -C_{1-6}烷氧基；

(f) -C_{1-6}鹵烷氧基；

(g) -N$\mathbf{R^d R^e}$；

(h) C(=O)C_{1-6}烷基；

(i) C(=O)C_{1-6}鹵烷基；

(j) C(=O)OH；

(k) C(=O)OC_{1-6}烷基；

(l) C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；

(m) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

(n) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；

(o) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；

(p) S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及

(q) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各自視情況經1-6個$\mathbf{R^c}$取代；

各$\mathbf{R^b}$係獨立地選自由以下組成之群：-($\mathbf{L^b}$)$_\mathbf{b}$-$\mathbf{R^{b1}}$及-$\mathbf{R^{b1}}$，其中：

各**b**獨立地為1、2或3；

各-$\mathbf{L^b}$係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；-N(C_{1-3}烷基)-；-S(O)$_{0-2}$-；C(=O)；及C_{1-3}伸烷基；且

各$\mathbf{R^{b1}}$係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10}環烷基、4-10員雜環基、C_{6-10}芳基及5-10員雜芳基，各自視情況經1-3個$\mathbf{R^g}$取代；

各$\mathbf{R^c}$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷

氧基；-N$\mathbf{R^dR^e}$；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；C(=O)OH；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；及S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

各 $\mathbf{R^d}$ 及 $\mathbf{R^e}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

各 $\mathbf{R^f}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H 及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

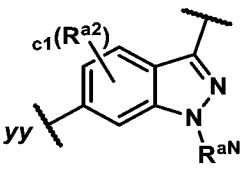
各 $\mathbf{R^g}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^h}$；C_{1-3}烷基；及 C_{1-3}鹵烷基；且

各 $\mathbf{R^h}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-NH_2；-N(H)(C_{1-3}烷基)；及-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

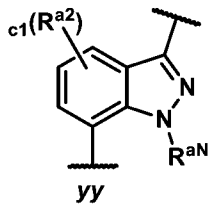
【0649】　在如**流程 Eb** 中所描繪之製備式(**I-Eb**)化合物之方法中，變數 **m4**、$\mathbf{R^4}$、**m2**、$\mathbf{R^2}$、$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^a}$、**m6**、$\mathbf{L^{A3}}$、**a3**、$\mathbf{L^{A1a}}$、**a1a**、$\mathbf{L^{A4}}$、$\mathbf{L^{A1b}}$、**a1b**、**n2**、**n3**、**m8**、**環 C**、$\mathbf{L^C}$及 **X** 可如本文針對式(**I-Eb**)所定義。在該等方法之一些實施例中，式(**I-Eb**)化合物為式(**I-Eb-1**)化合物。在該等方法之一些實施例中，式(**I-Eb**)化合物為式(**I-Eb-2**)化合物。在該等方法之一些實施例中，式(**I-Eb**)化合物為式(**I-Eb-3**)化合物。

【0650】　在製備式(**I-Eb**)化合物之方法的一些實施例中，式(**SI-EE**)化合物為式(**SI-E**)化合物。在一些實施例中，式(**SI-EE**)化合物為式(**SI-E-1**)化合物。在一些實施例中，式(**SI-EE**)化合物為式(**SI-E-2**)化合物。

【0651】　在製備式(**I-Eb**)化合物之方法的一些實施例中，式(**SIV**)化合物為式(**I-Ind-1**)化合物。

【0652】　在該等方法之一些實施例中，**環 C** 為 

或



，其中：**c1** 為 0 或 1；$\mathbf{R}^{a2}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基；且 $\mathbf{R}^{aN}$ 為 C_{1-3} 烷基。

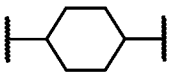
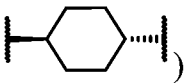
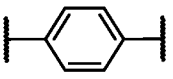
【0653】　在該等方法之一些實施例中，**a3** 為 1；$\mathbf{L}^{A3}$ 為-O-；**a1a** 為 0；且 $\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：

視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代之 C_{3-10} 伸環烷基；及

視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代之伸苯基。

【0654】　在該等方法之一些實施例中，**a3** 為 1；$\mathbf{L}^{A3}$ 為-O-；**a1a** 為 0；**a1b** 為 3 或 4；

各 $\mathbf{L}^{A1b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-及-CH(Me)-，前提條件為 0-1 個 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為-CH(Me)-；且

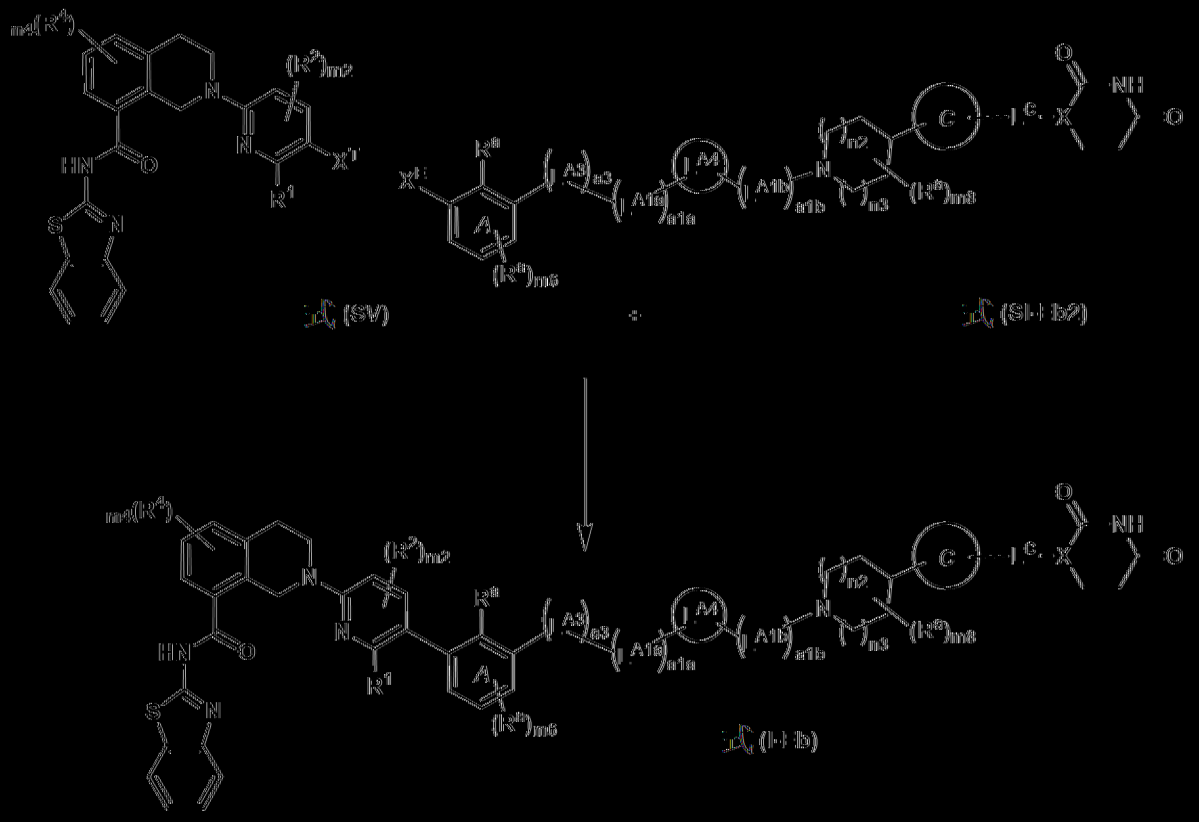
$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：  (例如， )及  。

【0655】　在該等方法之一些實施例中，**a3** 為 1；$\mathbf{L}^{A3}$ 為-O-；**a1a** 為 2、3 或 4；且 $\mathbf{L}^{A4}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代之 4-10 員伸雜環基。

【0656】　在該等方法之一些實施例中，$\mathbf{R}^{e3}$ 為 H；且該等方法包括在用於還原胺化之標準條件下使式(**SII-EE**)化合物與式(**SIV**)化合物反應。在一些實施例中，該等方法包括在還原劑(例如，三乙醯氧基硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉或硼氫化鈉)存在下，視情況在酸(例如，乙酸)存在下使式(**SII-EE**)化合物與式(**SIV**)化合物反應。

【0657】　本文亦提供製備式(**I-Eb**)化合物之方法，該等方法包括使式(**SV**)化合物與式(**SI-Eb2**)化合物反應得到式(**I-Eb**)化合物，如**流程 Eb2** 中所描繪：

流程 Eb2



式 (SV)　　式 (SH-b2)

式 (I-b)

其中：

m4 為 0、1、2 或 3 (例如 1，0)；

m2 為 0、1 或 2 (例如 1，0)；

各 R^2 及 R^4 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、OH 及 NR^dR^e；

R^1 係選自由以下組成之群：

(a) C(O)OH，

(b) $C(O)NR^dR^e$，及

(c) $C(O)OC_{1-6}$烷基，其中該 C_{1-6}烷基視情況經 1-3 個 R^c 取代；

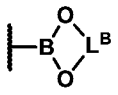
X^T 及 X^E 中之一者為鹵基，且

X^T 及 X^E 中之另一者係選自由以下組成之群：

-$B(OH)_2$；

-BF_3^-；

-$B(OR^T)_2$，其中各 R^T 獨立地為視情況經 1-3 個 R^c 取代之 C_{1-3}烷基；及

 ，其中 $\mathbf{L^B}$ 為視情況經 1-4 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 C_{2-6} 伸烷基；

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3} 烷基)-；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R^L}$-及-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

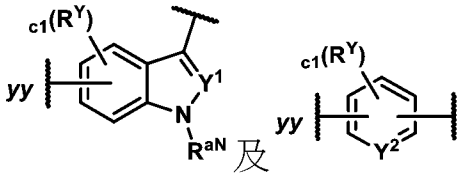
$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；

各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6} 烷氧基；-C_{1-6} 鹵烷氧基；-N$\mathbf{R^d R^e}$；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6} 烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6} 鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；-$\mathbf{R^b}$；及視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

m8 為 0、1 或 2；

環 C 係選自由以下組成之群：  ；

c1 為 0、1、2 或 3；

各 $\mathbf{R^Y}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

$\mathbf{R^{aN}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

$\mathbf{Y^1}$ 及 $\mathbf{Y^2}$ 獨立地為 N、CH 或 C$\mathbf{R^Y}$；

yy 表示與-C(O)NH-部分之連接點；

X 為 CH 或 N；

$\mathbf{L^C}$ 係選自由以下組成之群：一鍵、-CH_2-、-CH$\mathbf{R^a}$-、-C($\mathbf{R^a}$)$_2$-、-N($\mathbf{R^d}$)-及 O，前提條件為當 **X** 為 N 時，則 $\mathbf{L^C}$ 不為 O；

各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) -C_{1-6}烷氧基；

(f) -C_{1-6}鹵烷氧基；

(g) -N$\mathbf{R^dR^e}$；

(h) C(=O)C_{1-6}烷基；

(i) C(=O)C_{1-6}鹵烷基；

(j) C(=O)OH；

(k) C(=O)OC_{1-6}烷基；

(l) C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；

(m) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

(n) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；

(o) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；

(p) S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及

(q) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各自視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代；

各 $\mathbf{R^b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-($\mathbf{L^b}$)$_b$-$\mathbf{R^{b1}}$ 及-$\mathbf{R^{b1}}$，其中：

各 **b** 獨立地為 1、2 或 3；

各-$\mathbf{L^b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；-N(C_{1-3} 烷基)-；-S(O)$_{0-2}$-；C(=O)；及 C_{1-3} 伸烷基；且

各 $\mathbf{R^{b1}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^g}$ 取代；

各 $\mathbf{R^c}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-N$\mathbf{R^dR^e}$；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；C(=O)OH；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；及S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

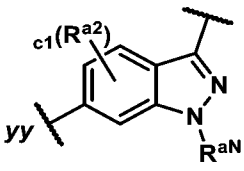
各 $\mathbf{R^d}$ 及 $\mathbf{R^e}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

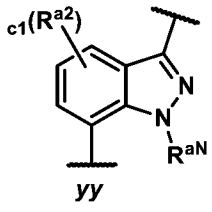
各 $\mathbf{R^f}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H 及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

各 $\mathbf{R^g}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^h}$；C_{1-3}烷基；及 C_{1-3}鹵烷基；且

各 $\mathbf{R^h}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-NH_2；-N(H)(C_{1-3}烷基)；及-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

【0658】　在如**流程 Eb2** 中所描繪之製備式(**I-Eb**)化合物之方法中，變數 **m4**、$\mathbf{R^4}$、**m2**、$\mathbf{R^2}$、$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^a}$、**m6**、$\mathbf{L^{A3}}$、**a3**、$\mathbf{L^{A1a}}$、**a1a**、$\mathbf{L^{A4}}$、$\mathbf{L^{A1b}}$、**a1b**、**n2**、**n3**、**m8**、**環 C**、$\mathbf{L^C}$ 及 **X** 可如本文針對式(**I-Eb**)所定義。在該等方法之一些實施例中，式(**I-Eb**)化合物為式(**I-Eb-1**)化合物。在該等方法之一些實施例中，式(**I-Eb**)化合物為式(**I-Eb-2**)化合物。在該等方法之一些實施例中，式(**I-Eb**)化合物為式(**I-Eb-3**)化合物。

【0659】　在該等方法之一些實施例中，**環 C** 為 

或 

，其中：**c1** 為 0 或 1；$\mathbf{R^{a2}}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基；且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3}烷基。

【0660】　在該等方法之一些實施例中，**a3** 為 1；$\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-；**a1a** 為 0；且 $\mathbf{L^{A4}}$

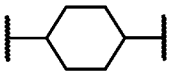
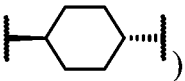
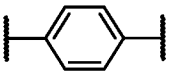
係選自由以下組成之群：

視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 C_{3-10} 伸環烷基；及

視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之伸苯基。

【0661】　在該等方法之一些實施例中，**a3** 為 1；$\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-；**a1a** 為 0；**a1b** 為 3 或 4；

各 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-及-CH(Me)-，前提條件為 0-1 個 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CH(Me)-；且

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：  (例如， )及  。

【0662】　在該等方法之一些實施例中，**a3** 為 1；$\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-；**a1a** 為 2、3 或 4；且 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 4-10 員伸雜環基。

【0663】　在該等方法之一些實施例中，$\mathbf{X^T}$ 為-$B(OH)_2$ 或-Bpin；且 $\mathbf{X^E}$ 為鹵基。

【0664】　在該等方法之一些實施例中，$\mathbf{X^T}$ 為鹵基；且 $\mathbf{X^E}$ 為-$B(OH)_2$ 或-Bpin。

【0665】　在該等方法之一些實施例中，$\mathbf{R^{e3}}$ 為 H；且該等方法包括在用於鈴木偶合之標準條件下使式(**SII-Eb2**)化合物與式(**SV**)化合物反應。在一些實施例中，該等方法包括在靶催化劑(例如，CataCXium A Pd G3)存在下使式(**SII-Eb2**)化合物與式(**SV**)化合物反應。

【0666】　本文亦提供製備式(**I**)化合物(其中 $\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH)之方法，如**流程 I** 中所描繪，

該等方法包括：

使式(**I**)化合物(其中 $\mathbf{R^1}$ 為 $C(O)OC_{1-6}$ 烷基)與酸或鹼反應得到式(**I**)化合物，其中 $\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH：

流程 I



式(I)，其中R¹為C(O)OC₁₋₆烷基



式(I)，其中R¹為C(O)OH

其中：

環A係選自由以下組成之群：

(a) C_{3-15}伸環烷基或3-15員伸雜環基，各自視情況經1-6個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：R^a及R^b；及

(b) 伸苯基或5-6員伸雜芳基，各自視情況經1-3個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：R^a及R^b；

各R^2、R^3、R^4及R^5係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、OH及NR^dR^e；

m2為0、1或2；

m3及m4獨立地為0、1、2或3；

m5為0、1、2、3或4；

L為$(L^A)_{m1}$，其中L^A及m1係根據(AA)或(BB)所定義：

(AA)

n1 為 3 至 15 之整數；且

各 $\mathbf{L^A}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{L^{A1}}$、$\mathbf{L^{A3}}$ 及 $\mathbf{L^{A4}}$，前提條件為 1-3 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$；

(BB)

n1 為 0 至 20 之整數；且

各 $\mathbf{L^A}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{L^{A1}}$ 及 $\mathbf{L^{A3}}$；

各 $\mathbf{L^{A1}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CHR^L-$及$-C(R^L)_2-$；

各 $\mathbf{L^{A3}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-N(R^d)-$、$-N(R^b)-$、-O-、$-S(O)_{0-2}-$及 C(=O)；

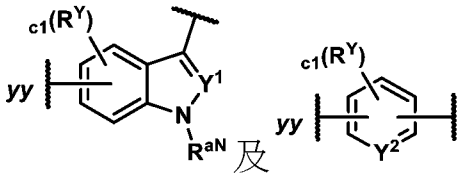
各 $\mathbf{L^{A4}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) C_{3-15} 伸環烷基或 3-15 員伸雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；及

(b) C_{6-15} 伸芳基或 5-15 員伸雜芳基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

前提條件為 **L** 不含任何 N-O、O-O、N-N、$N-S(O)_0$ 或 $O-S(O)_{0-2}$ 鍵；

其中各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；$-C_{1-6}$烷氧基；$-C_{1-6}$鹵烷氧基；$-NR^dR^e$；$C(=O)N(R^f)_2$；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)；$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$；$-R^b$；及視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

環 C 係選自由以下組成之群：  ；

c1 為 0、1、2 或 3；

各 $\mathbf{R^Y}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

$\mathbf{R^{aN}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

$\mathbf{Y^1}$ 及 $\mathbf{Y^2}$ 獨立地為 N、CH 或 CR^Y；

yy 表示與 **L** 之連接點；

X 為 CH、C 或 N；

⫽為單鍵或雙鍵；

$\mathbf{L^C}$ 係選自由以下組成之群：一鍵、$-CH_2-$、$-CH\mathbf{R^a}-$、$-C(\mathbf{R^a})_2-$、$-N(\mathbf{R^d})-$及 O，前提條件為當 **X** 為 N 時，則 $\mathbf{L^C}$ 不為 O；

各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) $-C_{1-6}$烷氧基；

(f) $-C_{1-6}$鹵烷氧基；

(g) $-N\mathbf{R^dR^e}$；

(h) $C(=O)C_{1-6}$烷基；

(i) $C(=O)C_{1-6}$鹵烷基；

(j) C(=O)OH；

(k) $C(=O)OC_{1-6}$烷基；

(l) $C(=O)OC_{1-6}$鹵烷基；

(m) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$；

(n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；

(o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)；

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$；及

(q) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，各自視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代；

各 $\mathbf{R^b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-(\mathbf{L^b})_b-\mathbf{R^{b1}}$ 及 $-\mathbf{R^{b1}}$，其中：

各 **b** 獨立地為 1、2 或 3；

各**-L^b-** 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；-N(C_{1-3} 烷基)-；-S(O)$_{0-2}$-；C(=O)；及 C_{1-3} 伸烷基；且

各 **R^{b1}** 係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基，各自視情況經 1-3 個 **R^g** 取代；

各 **R^c** 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6} 烷氧基；-C_{1-6} 鹵烷氧基；-N**R^{d}R^e**；C(=O)C_{1-6} 烷基；C(=O)C_{1-6} 鹵烷基；C(=O)OC_{1-6} 烷基；C(=O)OC_{1-6} 鹵烷基；C(=O)OH；C(=O)N(**R^f**)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6} 烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6} 鹵烷基)；及 S(O)$_{1-2}$N(**R^f**)$_2$；

各 **R^d** 及 **R^e** 係獨立地選自由以下組成之群：H；C(=O)C_{1-6} 烷基；C(=O)C_{1-6} 鹵烷基；C(=O)OC_{1-6} 烷基；C(=O)OC_{1-6} 鹵烷基；C(=O)N(**R^f**)$_2$；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} 烷基)；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} 鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N(**R^f**)$_2$；及視情況經 1-3 個 **R^h** 取代之 C_{1-6} 烷基；

各 **R^f** 係獨立地選自由以下組成之群：H 及視情況經 1-3 個 **R^h** 取代之 C_{1-6} 烷基；

各 **R^g** 係獨立地選自由以下組成之群：**R^h**；C_{1-3} 烷基；及 C_{1-3} 鹵烷基；且

各 **R^h** 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6} 烷氧基；-C_{1-6} 鹵烷氧基；-NH_2；-N(H)(C_{1-3} 烷基)；及-N(C_{1-3} 烷基)$_2$。

【0667】　在如**流程 I** 中所描繪之製備式(**I**)化合物(其中 **R^1** 為 C(O)OH)之方法中，**m5**、**R^5**、**m4**、**R^4**、**m3**、**R^3**、**m2**、**R^2**、**環 A**、**L**、**環 C**、**L^C** 及 **X** 可如本文針對式(**I**)所定義。在該等方法之一些實施例中，**L** 為(**L-1**)。在該等方法之一些實施例中，**L** 為(**L-2**)。在該等方法之一些實施例中，**L** 為(**L-3**)。在該等方法之一些實施例中，**L** 為(**L-3a**)。在該等方法之一些實施例中，**L** 為(**L-3b**)。在該等方法之一些實施例中，**L** 為(**L-3c**)。在該等方法之一些實施例中，**L** 為(**L-3d**)。在該等方法之一些實施例中，**L** 為(**L-4**)。

【0668】　在一些實施例中，該等方法提供式(**I-A**)化合物，其中 **R^1** 為 C(O)OH。

在一些實施例中，該等方法提供式(**I-B**)化合物，其中 **R**[1] 為 C(O)OH。在一些實施例中，該等方法提供式(**I-C**)化合物，其中 **R**[1] 為 C(O)OH。在一些實施例中，該等方法提供式(**I-D**)化合物，其中 **R**[1] 為 C(O)OH。在一些實施例中，該等方法提供式(**I-E**)化合物，其中 **R**[1] 為 C(O)OH。在一些實施例中，該等方法提供式(**I-Ea**)化合物，其中 **R**[1] 為 C(O)OH。在一些實施例中，該等方法提供式(**I-Eb**)化合物，其中 **R**[1] 為 C(O)OH。在一些實施例中，該等方法提供式(**I-F**)化合物，其中 **R**[1] 為 C(O)OH。在一些實施例中，該等方法提供式(**I-G**)化合物，其中 **R**[1] 為 C(O)OH。

【0669】 在一些實施例中，該方法包括使式(**I**)化合物(其中 **R**[1] 為 C(O)O[t]Bu)與酸(例如，TFA 或 HCl)反應得到式(**I**)化合物，其中 **R**[1] 為 C(O)OH。

實例

【0670】 在本文所揭示之一些實例中，所述化學反應順序之最終產物在結構上在一個立體異構源中心處用增強立體化學 *or1* 符號描繪。在一些此類實例中，在相同化合物之化學名稱中，此立體異構源中心基於結構式之楔形/短劃表示法指定為暫定構型(例如，(*R*)-或(*S*)-)。然而，此立體異構源中心應理解為具有與 *or1* 符號一致之構型。具體而言，已解析此立體異構源中心，但尚未確定其特定構型。因此，除非另有規定，否則產生此化合物之起始物質及中間物在此立體異構源中心處併入 *or1* 符號，儘管如此，在其化學名稱中仍提供暫定性指定。

【0671】 舉例而言，**實例 116** 中之**化合物 289a** 為選自以下之單個立體異構物：

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2- ((1S)-6-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸；及

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1R)- 6-(2-

((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸。

【0672】 相同實例之**步驟 A** 中所提供之中間產物併入 *or1* 符號。因此，其為選自以下之單個立體異構物：

(S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(6-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯；及

(R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(6-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯。

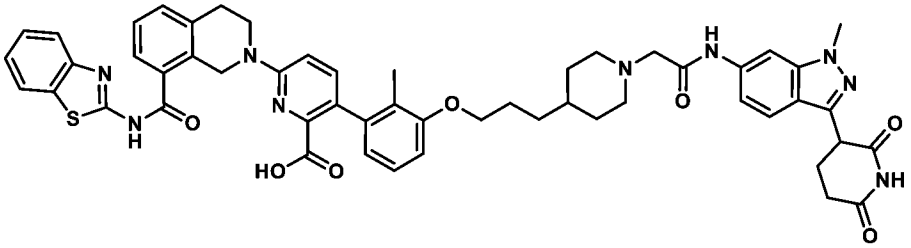
【0673】 為進一步闡明，對於在一個立體異構源中心處具有增強立體化學 *or1* 符號之最終產物提供將 *or1* 符號考慮在內之化學名稱。此化學名稱括入括號(亦即，「[]」)中。在此等化學名稱中，前綴「*rel*」意指化學名稱中所示之立體化學構型為相對的。為作說明，當化合物含有一個立體異構源中心，且其化學名稱以前綴「*rel*」起始時，則解析此立體異構源中心，但其絕對構型為(R)-或(S)-。由此，其應在其相應結構中用 *or1* 增強立體化學符號標記。

【0674】 舉例而言，對於**化合物 289a** 將 *or1* 符號考慮在內之化學名稱為：[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2- ((1S)-6-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]，如**實例 116** 中所包括。

【0675】 當在具有多於一個立體異構源中心之化合物之化學名稱中立體異構源中心用星號(「*」)標記時，解析用星號標記之立體異構源中心，但其絕對構型為(R)-或(S)-。由此，在其中一個立體異構源中心用星號標記之化學名稱中，彼立體中心應在其相應結構中用 *or1* 增強立體化學符號標記。

【0676】　舉例而言，對於**化合物 282b** 含有星號之化學名稱為：[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3- (((1S,4r)-4-((2S*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]，如**實例 185** 中所包括。

實例 1. 製備化合物 121



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

方法 1

步驟 A. 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0677】　將 3-溴-2-甲基苯酚(1 當量)、4-(3-溴丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1 當量)及碳酸鉀(3 當量)於 DMF 中合併且在 50°C下加熱 16 小時。用乙酸乙酯及鹽水稀釋反應混合物。分離各層，經無水硫酸鎂乾燥有機層，過濾，且濃縮成油狀物，將其藉由矽膠層析(庚烷/乙酸乙酯梯度)進行純化。合併且濃縮含產物之級分，得到呈油狀之 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即使用(假定理論產率)。**MS (ESI)** *m/z*: 412.2 $[M + H]^+$。

步驟 B. 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶鹽酸鹽

【0678】　將 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1 當量)及含 4 M HCl 之二噁烷(10 當量)於 DCM 中合併且在周圍溫度下混合 40 小時。將混合物濃縮至乾，用乙醚及己烷濕磨殘餘物，再蒸發，且在真空下乾燥所得固體隔夜，得到 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶鹽酸鹽。**MS (ESI)** *m/z*: 312.2 $[M + H]^+$。

步驟 C. 2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸甲酯

【0679】 將 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶鹽酸鹽(1 當量)、2-溴乙酸甲酯(1 當量)及碳酸鉀(4 當量)於 DMF 中合併且在 50°C下加熱隔夜持續 16 小時。用乙酸乙酯及鹽水稀釋反應混合物。分離各層，經無水硫酸鎂乾燥有機物，過濾，且濃縮成油狀物，將其藉由矽膠層析(庚烷/乙酸乙酯(含 10% 7N NH_3 之甲醇溶液))進行純化。合併且濃縮含產物之級分，得到 2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸甲酯。**MS (ESI)** *m/z*: 384.2 $[M+H]^+$。

步驟 D. 2-(4-(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸甲酯

【0680】 將 2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸甲酯(1 當量)、雙(頻哪醇合)二硼(1.7 當量)及 $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 加合物(0.1 當量)於 1,4-二噁烷中合併。接著添加乙酸鉀(3 當量)，且在 80°C下攪拌混合物 16 小時。用乙酸乙酯、水及鹽水稀釋反應混合物。分離各層且再用鹽水洗滌有機層。經無水硫酸鎂乾燥有機層，過濾，且在減壓下濃縮至乾。在矽膠上(庚烷/乙酸乙酯梯度)純化殘餘物。合併含產物之級分，濃縮，且在真空下乾燥，得到 2-(4-(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸甲酯，其未經進一步純化即使用。**MS (ESI)** *m/z*: 432.4 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3- (3-(1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【0681】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-溴吡啶甲酸三級丁酯及 2-(4-(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸甲酯於 1,4-二噁烷中合併。添加磷酸鉀(4 當量)及 CataCxium Pd G3 (0.05 當量)。在 100°C下於微波加熱下攪拌混合物 1 小時。用乙酸乙酯、水及鹽水稀釋反應混合物。分離各層且再用鹽水洗滌有機層。經無

水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即使用(假定理論產率)。**MS (ESI)** *m/z*: 790.4 $[M+H]^+$。

步驟 F. 2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸

【0682】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(1 當量)溶解於 THF、甲醇及水之混合物中。添加氫氧化鋰(10 當量)且在周圍溫度下攪拌混合物 16 小時。用甲酸將 pH 調節至約 5-6 且在減壓下移除揮發物。在水中濕磨殘餘物，得到固體，將其過濾，用水沖洗，且在真空下乾燥，得到 2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸，其未經進一步純化即使用。**MS (ESI)** *m/z*: 776.4 $[M+H]^+$。

步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【0683】 將 2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(1 當量)溶解於 DMF 及 DIEA (5 當量)之混合物中。將 HATU (1.2 當量)添加至溶液中且在周圍溫度下混合 5 分鐘。將 3-(6-胺基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(1 當量)添加至溶液中且在周圍溫度下攪拌混合物 16 小時。再添加一定量之 DIEA 及 HATU (最初使用量之 1/3)至反應混合物中且攪拌 5 分鐘。再添加 150 mg 3-(6-胺基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(1 當量)至溶液中且在周圍溫度

下繼續混合 1 小時。用乙酸乙酯及鹽水稀釋反應混合物。分離各層，經無水硫酸鎂乾燥有機物，過濾，且濃縮成油狀物，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即使用(假定理論產率)。**MS (ESI)** *m/z*: 1016.4 $[M+H]^+$。

步驟 H. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3- (1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

【0684】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(1 當量)溶解於 DCM 及三氟乙酸(50 當量)之混合物中。在周圍溫度下攪拌反應物 16 小時。在減壓下將反應混合物濃縮至乾且藉由製備型 RP-HPLC (水/乙腈，各自含 0.1%甲酸)進行純化。合併且凍乾含純產物之級分，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸。**MS (ESI)** ***m/z*:** 960.4 $[M+H]^+$；**H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 12.87 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.97 - 9.63 (m, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 6.65 - 6.60 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.92 (s, 5H), 3.14 - 3.11 (m, 2H), 3.06 - 3.00 (m, 2H), 2.90 - 2.87 (m, 2H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.40 - 2.07 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.82 - 1.60 (m, 5H), 1.48 - 1.02 (m, 8H)。

方法 2：

步驟 A. 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0685】 將 3-溴-2-甲基-苯酚(2 g，10.69 mmol，1 當量)、K_2CO_3 (4.43 g，32.08 mmol，3 當量)、4-(3-羥丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.27 g，10.69 mmol，1 當量)於 MeCN (20 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-7%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.8 g，4.37 mmol，40.82%產率)。

【0686】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.09 - 7.07 (m, 1H), 6.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.86 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.69 - 1.50 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.38 - 1.30 (m, 3H), 1.11 - 0.98 (m, 2H)

步驟 B. 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶

【0687】 在 20°C下將 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.8 g，4.37 mmol，1 當量)於 HCl/EtOAc (20 mL)中之混合物攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶(1.5 g，粗物質)。

【0688】 **MS (ESI)** *m/z*: 313.9 $[M+3]^+$。

步驟 C. 2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯

【0689】 將 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶(1 g，3.20 mmol，1 當量)、2-溴乙酸乙酯(534.84 mg，3.20 mmol，354.20 uL，1 當量)及 K_2CO_3 (885.24 mg，6.41 mmol，2 當量)於 MeCN (15 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-45%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(0.5 g，1.26 mmol，39.19%產率)。

【0690】 **MS (ESI)** *m/z*: 399.9 $[M+3]^+$。

【0691】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.23 - 3.18 (m, 2H), 2.95 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 1.84 - 1.79 (m, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 4H), 1.59 - 1.53 (m, 2H), 1.46 - 1.40 (m, 4H), 1.35 (dd, *J* = 3.2, 10.8 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3- (1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【0692】 將 2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(500 mg，1.26 mmol，1 當量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(768.89 mg，1.26 mmol，1 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(91.41 mg，125.52 umol，0.1 當量)及 K_3PO_4 (1.5 M，2.51 mL，3 當量)於 1,4-二噁烷(5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 80°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(800 mg，696.51 umol，55.49%產率，70%純度)。

【0693】 **MS (ESI)** *m/z*: 804.5 $[M+H]^+$。

步驟 E. 2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸

【0694】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

(342.86 mg，298.51 umol，70%純度，1 當量)於 THF (3 mL)中之溶液中添加 LiOH (1 M，895.52 uL，3 當量)。在 20℃下攪拌混合物 1 小時。將反應混合物之 pH 調節至 5，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(150 mg，193.31 umol，64.76%產率)。

【0695】 **MS (ESI)** *m/z*: 776.6 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3- (1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【0696】 將 2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(70 mg，90.21 umol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(23.30 mg，90.21 umol，1 當量)、HATU (37.73 mg，99.23 umol，1.1 當量)及 TEA (27.39 mg，270.64 umol，37.67 uL，3 當量)於 DMF (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 25℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。將溶液傾倒至水(2 mL)中，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，59.04 umol，65.45%產率)。

【0697】 **MS (ESI)** *m/z*: 508.9 $[M/2+H]^+$。

步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3- (1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

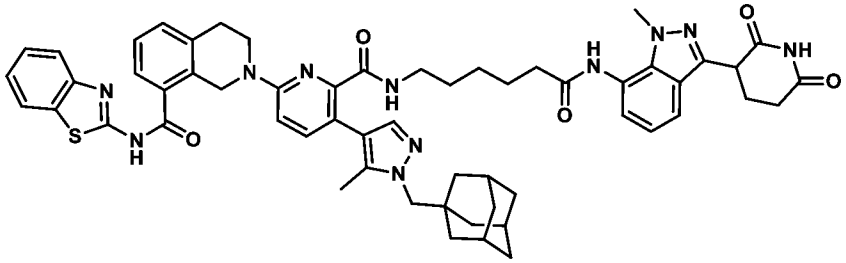
【0698】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-

(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，59.04 umol，1 當量)於DCM (0.5 mL)中之溶液中添加 TFA (0.5 mL)。在 20°C下攪拌混合物 0.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150×25mm×10um；移動相：[水(甲酸)-MeCN]；B%：27%-57%，15 分鐘)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(35.4 mg，35.93 umol，60.86%產率，97.45%純度)。

【0699】 **MS (ESI)** *m/z*: 960.6 $[M+H]^+$。

【0700】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.99 - 12.69 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 10.11 - 9.72 (m, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.25 (m, 6H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.03 - 4.94 (m, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 2H), 3.92 (s, 5H), 3.05 - 3.01 (m, 4H), 2.69 - 2.60 (m, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.83 - 1.67 (m, 5H), 1.46 - 1.25 (m, 6H)

實例 2. 製備化合物 108



2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-側氧基己基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

步驟 A. 6-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲醯胺基)己酸甲酯

【0701】 將 3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸(1 g，1.52 mmol，1 當量)及 6-胺基己酸甲酯(551.48 mg，3.04 mmol，2 當量，HCl)於 DMF (10 mL)中合併。向此混合物中添加 HATU (692.58 mg，1.82 mmol，1.2 當量)及 DIEA (588.53 mg，4.55 mmol，793.17 mL，3 當量)。在 25℃下攪拌反應混合物 1 小時，接著逐滴添加至水(30 mL)中，短暫攪拌，且過濾，得到固體，將其藉由矽膠層析(庚烷/乙酸乙酯梯度)進行純化。合併且濃縮含產物之級分，得到 6-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲醯胺基)己酸甲酯(690 mg，816.42 mmol，53.79%產率)。

【0702】 **MS (ESI)** *m/z*: 786.9 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲醯胺基)己酸

【0703】 向 6-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲醯胺基)己酸甲酯(670 mg，852.42 μmol，1 當量)於 THF (7 mL)中之溶液中添加 LiOH•H2O 水溶液(1 M，2.56 mL，3 當量)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。使用 HCl 水溶液(1 M)將反應混合物之 pH 調節至 6。短暫攪拌所得固體，過濾，得到粗產物，在 25℃下將其用 MeCN (5 mL)濕磨 0.5 小時，接著過濾，得到 6-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲醯胺基)己酸(552.07 mg，642.20 μmol，75.34%產率)。

【0704】 **MS (ESI)** *m/z*: 772.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz,

1H), 7.41 - 7.26 (m, 4H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.89 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.04 - 2.98 (m, 4H), 2.10 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.68 - 1.61 (m, 4H), 1.58 - 1.51 (m, 10H), 1.41 - 1.36 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m, 2H), 1.15 - 1.08 (m, 2H)。

步驟 C. 2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6- ((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-側氧基己基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

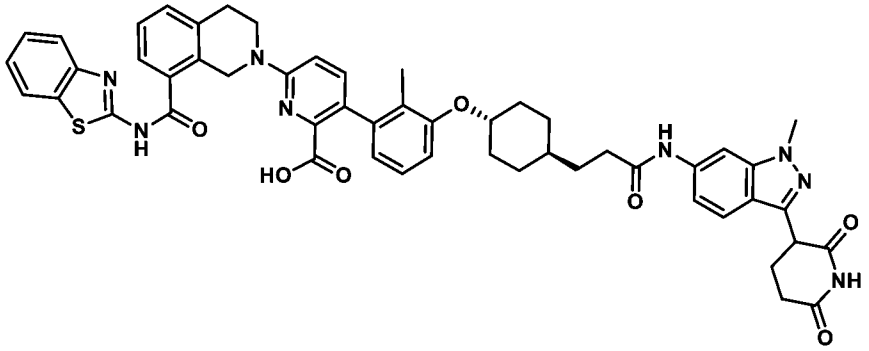
【0705】 向 6-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲醯胺基)己酸(80 mg，103.63 μmol，1 當量)及 HATU (47.28 mg，124.36 μmol，1.2 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 DIEA (40.18 mg，310.89 μmol，54.15 μL，3 當量)及 3-(7-胺基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(29.44 mg，113.99 μmol，1.1 當量)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時，用 DMF (1.5 mL)稀釋，接著藉由製備型 RP HPLC (水/ACN，均含 0.1% FA 調節劑)進行純化，得到 2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-6-側氧基己基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺(24.94 mg，23.73 μmol，22.90%產率，96.3%純度)。

【0706】 **MS (ESI)** *m/z*: 1013.2 $[M+H]^+$；

【0707】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.94 - 12.76 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.10 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.44 - 4.30 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.89 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.09 - 2.97 (m, 4H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.32 - 2.30 (m, 1H), 2.20 - 2.15 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.91 (s, 4H), 1.68 - 1.58

(m, 4H), 1.58 - 1.48 (m, 12H), 1.40 - 1.34 (m, 2H), 1.22 (d, J = 9.2 Hz, 2H)。

實例 3. 製備化合物 125a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲酸乙酯

【0708】 在 0°C下向 4-羥基環己烷甲酸乙酯(10 g，58.06 mmol，1 當量)、3-溴-2-甲基-苯酚(11.95 g，63.87 mmol，1.1 當量)、PPh_3 (24.37 g，92.90 mmol，1.6 當量)於 THF (100 mL)中之溶液中添加 DIAD (18.79 g，92.90 mmol，18.06 mL，1.6 當量)。接著在 25°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物，將其藉由矽膠層析(乙酸乙酯/石油醚梯度)進行純化，得到(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲酸乙酯(3.6 g，10.55 mmol，18.17%產率)。**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 3H), 2.39 - 2.35 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.19 - 2.14 (m, 2H), 2.09 - 2.04 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 5H), 1.26 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

步驟 B. ((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)甲醇

【0709】 在 0°C下向 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲酸乙酯(3.6 g，10.55 mmol，1 當量)於 THF (15 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (480.49 mg，12.66 mmol，1.2 當量)。接著在 25°C下攪拌所得混合物 1.5 小時。藉由添加飽和硫酸鈉水溶液

(10 mL)淬滅反應物，接著用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)甲醇(2.96 g，粗物質)，其未經進一步純化即使用。

【0710】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 3.50 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20 - 2.14 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 3H), 1.14 - 1.04 (m, 2H)。

步驟 C. (1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲醛

【0711】 在-70°C下於氮氣氛圍下向 DMSO (3.09 g，39.57 mmol，3.09 mL，4 當量)於 DCM (10 mL)中之溶液中逐滴添加乙二醯氯(2.51 g，19.79 mmol，1.73 mL，2 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液。在-70°C下攪拌混合物 1 小時。接著在-70°C下逐滴添加含((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)甲醇(2.96 g，9.89 mmol，1 當量)之 DCM (10 mL)。在-70°C下攪拌溶液 1 小時。添加 TEA (6.01 g，59.36 mmol，8.26 mL，6 當量)，且在-70°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 0.5 小時。藉由添加水(10 mL)淬滅反應混合物，用 DCM (10 mL)稀釋，且用 DCM (10 mL × 3)萃取。用水(5 mL × 3)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，得到(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲醛(3 g，粗物質)，其未經進一步純化即使用。

【0712】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.62 - 9.59 (m, 1H), 7.16 - 7.01 (m, 3H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.25 - 2.18 (m, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 4H), 1.50 - 1.38 (m, 4H)。

步驟 D. (E)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙烯酸乙酯

【0713】 在 0°C下向 NaH (56.52 mg，1.41 mmol，60%純度，2.1 當量)於 THF (3 mL)中之溶液中添加 2-二乙氧基磷醯基乙酸乙酯(301.75 mg，1.35 mmol，267.04

μL，2 當量)，接著添加(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲醛(200 mg，672.98 μmol，1 當量)，且在 25℃下攪拌混合物 6 小時。在 0℃下藉由添加飽和氯化銨水溶液(5 mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。用水(10 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，得到殘餘物，將其藉由矽膠層析(乙酸乙酯/石油醚梯度)進行純化，得到標題化合物(140 mg，362.12 μmol，53.81%產率)。

【0714】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.87 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 1.2, 15.6 Hz, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.33 - 1.26 (m, 5H)。

步驟 E. 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸乙酯

【0715】 將(E)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙-2-烯酸乙酯(1.6 g，4.36 mmol，1 當量)及 PtO_2 (98.92 mg，435.64 μmol，0.1 當量)於 EtOH (15 mL)中之混合物脫氣且用氫氣吹掃三次。在 25℃下於氫氣氛圍(氣球，約 15 psi)下攪拌混合物 3 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物，將其藉由製備型 RP-HPLC (水/乙腈，各自含 0.1%甲酸)進行純化。合併且凍乾含純產物之級分，得到 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸乙酯(1.4 g，3.79 mmol，87.02%產率)。

【0716】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.55 - 1.42 (m, 2H), 1.39 - 1.21 (m, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.11 - 0.97 (m, 2H)。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【0717】 將 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸乙酯(200 mg，541.58 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(546.40 mg，758.21 μmol，1.4 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(78.88 mg，108.32 μmol，0.2 當量)及碳酸鉀水溶液(1.5 M，541.58 μL，1.5 當量)於二噁烷(2.5 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃三次。在 100℃下於微波加熱下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物，將其藉由矽膠層析(乙酸乙酯/石油醚梯度)進行純化，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(440 mg，粗物質)。

【0718】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.59 - 6.49 (m, 1H), 5.03 - 4.90 (m, 2H), 4.27 - 4.14 (m, 1H), 4.03 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.50 - 1.42 (m, 2H), 1.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.19 - 1.17 (m, 3H), 1.07 (s, 2H), 1.00 (s, 9H)。

步驟 G. 3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸

【0719】 在 25℃下將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(440 mg，567.77 μmol，1 當量)及 LiOH 單水合物(71.47 mg，1.70 mmol，3 當量)於 THF (1.2 mL)及水(0.4 mL)中之混合物攪拌 1.5 小時。濃縮混合物且再溶解於水(20 mL)中，且添加 1M HCl 水溶液以將 pH 調節至 2。過濾所得固體且

在減壓下乾燥，得到 3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸(380 mg，508.76 μmol，89.61%產率)。

步驟 H. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【0720】 在 25°C下將 3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸(120 mg，160.66 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(45.64 mg，176.73 μmol，1.1 當量)、HATU (73.31 mg，192.79 μmol，1.2 當量)及 *N,N*-二異丙基乙胺(62.29 mg，481.98 μmol，83.95 uL，3 當量)於 DMF (0.5 mL)中之混合物攪拌 12 小時。用水(1 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(1 mL × 3)萃取。用水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之粗物質 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg)，其未經進一步純化即繼續使用。

步驟 I. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

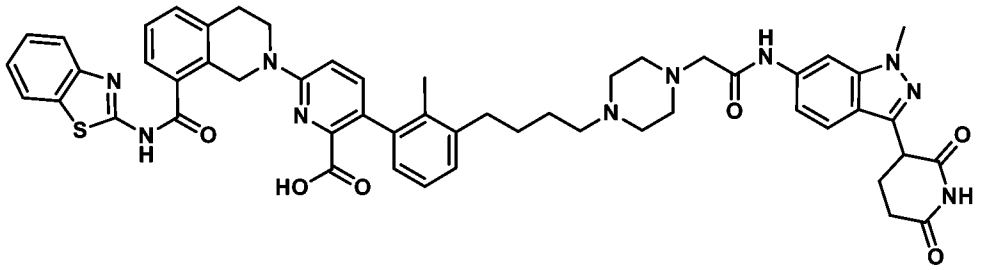
【0721】 在 40°C下將含 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，121.56 μmol，1 當量)之三氟乙酸(0.5 mL)及 DCM (0.5 mL)攪拌 10 小時。在減壓

下濃縮反應混合物。藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um；移動相：[水(1%甲酸) - 乙腈]；B%：56%-86%，10 分鐘)純化所得粗物質，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(35.76 mg，37.68 μmol，31%產率，98.1%純度)。

【0722】 **MS (ESI)** *m/z*: 932.3 $[M+H]^+$。

【0723】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.94 - 12.74 (m, 1H), 10.89 - 10.80 (m, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.09 - 8.00 (m, 2H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.53 - 7.31 (m, 6H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 3.91 (d, J = 2.0 Hz, 5H), 3.03 (s, 2H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 5H), 2.20 - 2.07 (m, 4H), 1.89 - 1.80 (m, 5H), 1.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.39 - 1.32 (m, 2H)。

實例 4. 製備化合物 130



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁-3-炔-1-醇

【0724】 將 1-溴-3-碘-2-甲基-苯(5 g，16.84 mmol，1 當量)、丁-3-炔-1-醇(1.77 g，25.26 mmol，1.91 mL，1.5 當量)、$Pd(PPh_3)_4$ (778.34 mg，673.56 μmol，0.04

當量)、CuI (128.28 mg，673.56 μmol，0.04 當量)於 TEA (40 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃三次，接著在 90°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑，得到殘餘物，將其藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 至 4/1)進行純化，得到 4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁-3-炔-1-醇(3.6 g，15.06 mmol，89.4%產率)。

【0725】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.79 (s, 1H)。

步驟 B. 4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁-1-醇

【0726】 將 4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁-3-炔-1-醇(3.5 g，14.64 mmol，1 當量)、PtO_2 (332.39 mg，1.46 mmol，0.1 當量)於 EtOH (5 mL)中之混合物脫氣且用氫氣吹掃三次，接著在 30°C下於氫氣氛圍下攪拌混合物 5 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到 4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁-1-醇，其未經進一步純化即使用(假定理論產率) (4 g，粗物質)。

【0727】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 3H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.29 (s, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 2H)。

步驟 C. 1-溴-3-(4-溴丁基)-2-甲基-苯

【0728】 向 4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁-1-醇(2.0 g，8.23 mmol，1 當量)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加 PPh_3 (2.37 g，9.05 mmol，1.1 當量)及 CBr_4 (4.09 g，12.34 mmol，1.5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑，得到殘餘物，將其藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 10/1)進行純化，得到 1-溴-3-(4-溴丁基)-2-甲基-苯(1.6 g，5.23 mmol，63.6%產率)。

【0729】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.6

Hz, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 3.36 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 2H)。

步驟 D. 2-[4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯

【0730】 向 1-溴-3-(4-溴丁基)-2-甲基-苯(1.6 g，5.23 mmol，1 當量)於 MeCN (20 mL)中之溶液中添加 2-哌嗪-1-基乙酸乙酯(900.41 mg，5.23 mmol，1 當量)及 K_2CO_3 (2.17 g，15.68 mmol，3 當量)。在 60°C下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮以移除溶劑，得到殘餘物，將其藉由矽膠層析(DCM:MeOH = 1/0 至 10:1)進行純化，得到 2-[4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯(1.6 g，4.03 mmol，77.0%產率)。

【0731】 **MS (ESI)** *m/z*: 398.9 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯

【0732】 將 2-[4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯(300 mg，0.755 mmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(462.47 mg，0.755 mmol，1 當量)、K_2CO_3 (313.04 mg，2.27 mmol，3 當量)及 $Ad_2{}^nBuP$ Pd G3 (cataCXium® A Pd G3) (54.98 mg，0.076 mmol，0.1 當量)於二噁烷(5 mL)及 H_2O (2 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃三次。在 100°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物，將其藉由矽膠層析(DCM:MeOH = 1/0 至 10:1)進行純化，得到呈黃色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(280 mg，0.035 mmol，46.2%產率)。

【0733】 **MS (ESI)** *m/z*: 803.5 $[M+H]^+$。

步驟 F. 2-[4-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-

2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯基]丁基]哌嗪-1-基]乙酸

向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(250 mg，0.31 mmol，1 當量)於 THF (3 mL)及 H_2O (1 mL)中之溶液中添加 LiOH•H_2O (78.39 mg，1.87 mmol，6.0 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物，將其用水(10 mL)稀釋且用 EtOAc (3 x 10 mL)萃取。在減壓下濃縮經合併之有機層，得到 2-[4-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯基]丁基]哌嗪-1-基]乙酸，其未經進一步純化即使用(200 mg，0.26 mmol，82.9%產率)。

【0734】 **MS (ESI)** *m/z*: 775.5 $[M+H]^+$。

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯

【0735】 向 2-[4-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯基]丁基]哌嗪-1-基]乙酸(78 mg，0.10 mmol，1 當量)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 HATU (38.27 mg，0.10 mmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(26.00 mg，0.10 mmol，1 當量)及 DIEA (39 mg，0.30 mmol，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時，接著用水(10 mL)稀釋，過濾，且在減壓下濃縮，得到 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即使用(100 mg，0.098 mmol，97.9%產率)。

【0736】 **MS (ESI)** *m/z*: 507.5 $[M+2H]/2^+$。

步驟 H. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-

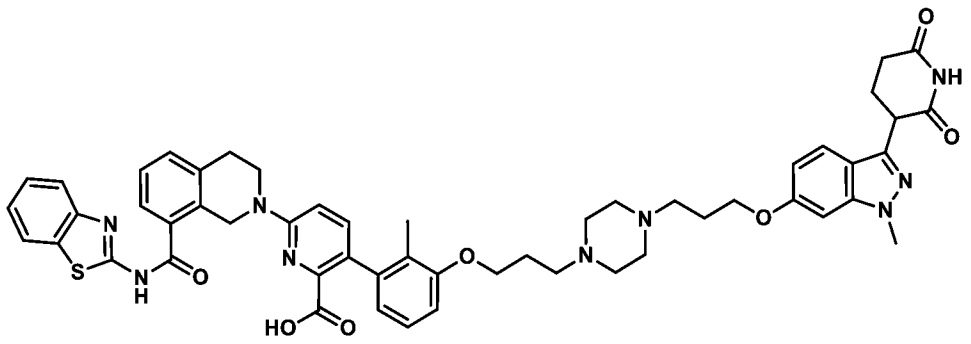
[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

【0737】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(70 mg，0.069 mmol，1當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之溶液攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，且藉由製備型 RP HPLC (水/MeCN，均含 0.1%甲酸調節劑)純化所得殘餘物，得到 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(12.87 mg，0.013 mmol，19.3%產率，99.4%純度)。

【0738】 **MS (ESI)** m/z: 959.5 $[M+H]^+$；

【0739】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.87 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.90 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.33 (dd, J = 4.8, 9.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 5H), 3.15 (s, 3H), 3.02 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 6H), 2.41 - 2.39 (m, 2H), 2.34 (s, 4H), 2.24 (s, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.56 - 1.46 (m, 4H)。

實例 5. 製備化合物 133



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-

(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷

【0740】 將 3-溴-2-甲基苯酚(2.00 g，1 當量，10.7 mmol)、(3-溴丙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷(3.39 g，1.25 當量，13.4 mmol)及碳酸鉀(2.22 g，1.50 當量，16.0 mmol)於 DMF 中合併且在 50°C下加熱隔夜。用乙酸乙酯(100 mL)及鹽水(25 mL)稀釋反應混合物。分離各層，經無水硫酸鎂乾燥有機層，過濾，且濃縮成油狀物，將其藉由矽膠層析(庚烷/乙酸乙酯梯度)進行純化。合併且濃縮含產物之級分，回收得到(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷(3.49 g，9.71 mmol，90.8%產率)。

【0741】 **MS (ESI)** *m/z*: 359.2 $[M+H]^+$。

步驟 B. 三級丁基二甲基(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)丙氧基)矽烷

【0742】 將(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷(1.00 g，1 當量，2.78 mmol)、雙(頻哪醇合)二硼(1.20 g，1.7 當量，4.73 mmol)及 $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 加合物(227 mg，0.1 當量，278 μmol)於 1,4-二噁烷(15 mL)中合併。添加乙酸鉀(819 mg，3 當量，8.35 mmol)且在 90°C下攪拌混合物隔夜。用 125 mL 乙酸乙酯、25 mL 水及 25 mL 鹽水稀釋反應混合物。分離各層且再用 50 mL 鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾。藉由矽膠層析(庚烷/乙酸乙酯梯度)純化殘餘物。合併且濃縮含產物之級分，得到三級丁基二甲基(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)丙氧基)矽烷(0.862 g，2.12 mmol，76.2%產率)。

【0743】 **MS (ESI)** *m/z*: 407. $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((三

級丁基二甲基矽烷基)氧基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【0744】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-溴吡啶甲酸三級丁酯(662 mg，1 當量，1.17 mmol)及三級丁基二甲基(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)丙氧基)矽烷(571 mg，1.2 當量，1.40 mmol)溶解於 1,4-二噁烷(8.0 mL)中。添加磷酸鉀(745 mg，2.34 mL，1.5 莫耳濃度，3 當量，3.51 mmol)及 CataCxium Pd G3 (42.6 mg，0.05 當量，58.5 μmol)。在 100℃下於微波加熱下攪拌混合物 40 分鐘。用 125 mL 乙酸乙酯、25 mL 水及 25 mL 鹽水稀釋反應混合物。分離各層且再用 50 mL 鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾。藉由矽膠層析(庚烷/乙酸乙酯梯度)純化殘餘物。合併且濃縮含產物之級分，回收得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(530 mg，693 μmol，59.2%產率)。

【0745】 **MS (ESI)** *m/z*: 765.3 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-羥基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【0746】 將 TBAF (217 mg，831 μL，1.0 莫耳濃度，1.2 當量，831 μmol)於 THF 中之 1N 溶液及 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(530 mg，1 當量，693 μmol)於 THF (10.0 mL)中合併且在周圍溫度下混合隔夜。再添加一部分 TBAF (217 mg，831 μL，1.0 莫耳濃度，1.2 當量，831 μmol)且在周圍溫度下再次混合隔夜。用 125 mL 乙酸乙酯、25 mL 水及 25 mL 鹽水稀釋反應混合物。分離各層且再用 50 mL 鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾。藉由矽膠層析(庚烷/乙酸乙酯梯度)純化殘餘物。合併且濃縮含產物之級分，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-

(3-(3-羥基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(322 mg，495 μmol，71.4%產率)。

【0747】 **MS (ESI)** *m/z*: 651.2 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【0748】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-羥基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(322 mg，1 當量，495 μmol)溶解於 DCM (10 mL)中。添加亞硫醯氯(118 mg，72.2 μL，2 當量，990 μmol)且在周圍溫度下混合反應物隔夜。再用 DCM 及飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物。分離各層，經無水硫酸鎂乾燥有機層，過濾，且在真空下濃縮至乾。藉由矽膠層析(庚烷/乙酸乙酯梯度)純化殘餘物。合併且濃縮含產物之級分，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(163 mg，244 μmol，49.2%產率)。

【0749】 **MS (ESI)** *m/z*: 669.1 $[M+H]^+$。

步驟 F. 4-(3-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0750】 含 4-(3-羥丙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(195 mg，2 當量，799 μmol)及 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(200 mg，1 當量，400 μmol)之二噁烷(5 mL)。添加 tBuBrettPhos Pd G3 (17.1 mg，0.05 當量，20.0 μmol)，繼而添加三級丁醇鉀(53.8 mg，480 μL，1.0 莫耳濃度，1.2 當量，480 μmol)且在周圍溫度下混合 48 小時。用 125 mL 乙酸乙酯、25 mL 水及 25 mL 鹽水稀釋反應混合物。分離各層且再用 50 mL 鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾。藉由矽膠層析(庚烷/乙酸乙酯，含有 10% 7N NH_3 之 MeOH 溶液)純化殘餘物。濃縮含產物之級分，得到 4-(3-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-

基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(170 mg，256 μmol，64.1%產率)。

【0751】 **MS (ESI)** *m/z*: 664.3 $[M+H]^+$。

步驟 G. 4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【0752】 將 4-(3-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(170 mg，1 當量，256 μmol)溶解於乙酸乙酯(10 mL)中。添加鈀/碳(545 mg，5 重量%，1 當量，256 μmol)且將反應物在真空下脫氣。在周圍溫度下於氫氣氛圍下混合 48 小時。經矽藻土墊過濾反應物，用乙酸乙酯沖洗矽藻土，且濃縮反應物，得到 4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(79.6 mg，164 μmol，64.0%產率)。

【0753】 **MS (ESI)** *m/z*: 486.3 $[M+H]^+$。

步驟 H. 3-(1-甲基-6-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮二鹽酸鹽

【0754】 將 4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(79.6 mg，1 當量，164 μmol)溶解於 DCM (10 mL)中。添加含 HCl 之二噁烷(239 mg，1.64 mL，4 莫耳濃度，40.0 當量，6.56 mmol)且在周圍溫度下混合隔夜。濃縮物質，得到 3-(1-甲基-6-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮二鹽酸鹽(85 mg，0.19 mmol)。

MS (ESI) *m/z*: 386.3 $[M+H]^+$。

步驟 I. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【0755】 將 3-(1-甲基-6-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(80 mg，2.8 當量，0.21 mmol)及 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基)-3-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(50 mg，1 當量，75 μmol)溶解於 DMF (0.5 mL)中。添加 DIEA (48 mg，65 μL，5 當量，0.37 mmol)。在 50°C下混合隔夜。再添加一定量之 DIEA (與最初使用相同之量)。在 60°C下繼續混合隔夜。藉由 RP HPLC (水/MeCN，均含 0.1%甲酸調節劑)純化反應混合物，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(12 mg，12 μmol，16%產率)。

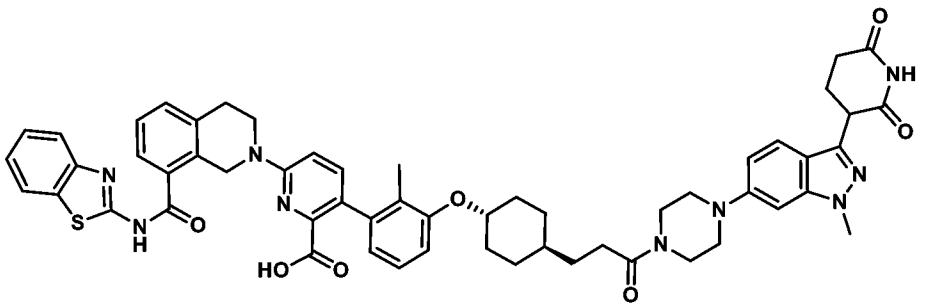
【0756】 **MS (ESI)** *m/z*: 1018.2 $[M+H]^+$。

步驟 J. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

【0757】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(12 mg，1 當量，12 μmol)溶解於 DCM (30 mL)與含 HCl 之二噁烷(0.21 g，1.5 mL，4.0 莫耳濃度，500 當量，5.9 mmol)之混合物中。在周圍溫度下攪拌反應物 72 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(16.5 mg，13.9 μmol)。

【0758】 **MS (ESI)** *m/z*: 962.2 $[M+H]^+$。

實例 6. 製備化合物 138a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【0759】 在 25°C下將 3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸(50 mg，66.94 μmol，1 當量)、3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(26.30 mg，80.34 μmol，1.2 當量)及 EDCI (16.04 mg，83.68 μmol，1.2 當量)於吡啶(2 mL)中之溶液攪拌 3 小時。接著用水(2 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(1 mL × 3)萃取。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，粗物質)，其未經進一步純化即繼續使用。

【0760】 **MS (ESI)** *m/z*: 1056.47 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

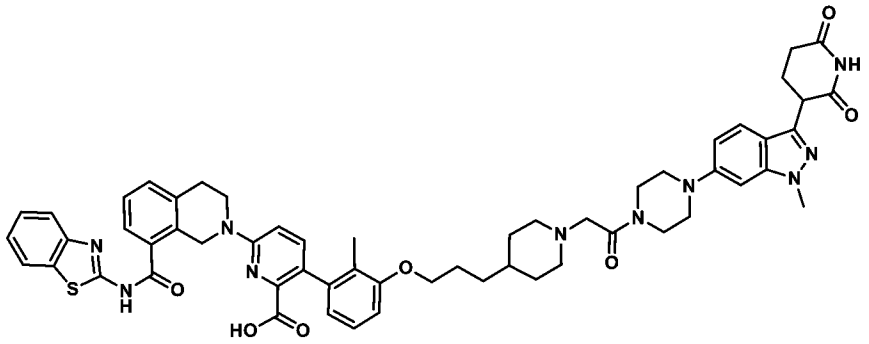
【0761】 在 40°C下將含 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(50 mg，47.34 μmol，1 當量)之三氟乙酸(0.8 mL)及二氯甲烷(0.8 mL)攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μmol；移動相：[水(1%甲酸) - 乙腈]；B%：55% - 85%，10 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(20.2 mg，19.3 μmol，40.7%產率，95.2%純度)。

【0762】 **MS (ESI)** *m/z*: 1000.4 $[M+H]^+$；

【0763】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.86 - 12.84 (m, 2H), 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 4H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 4H), 6.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 3.93 - 3.90 (m, 5H), 3.65 - 3.60 (m, 4H), 3.24 - 3.18 (m, 4H), 3.04 - 2.99 (m, 2H), 2.67 - 2.61(m, 2H), 2.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 2.10 - 2.07 (m, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 5H), 1.49 - 1.44 (m, 2H), 1.35 - 1.31 (m, 4H), 1.13 - 1.04 (m, 2H)。

實例 7. 製備化合物 142



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-

基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3- (1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【0764】 向 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸(70 mg，90.21 μmol，1 當量)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 HATU (34.30 mg，90.21 μmol，1 當量)、3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(29.53 mg，90.21 μmol，1 當量)及 DIEA (11.66 mg，90.21 μmol，15.71 uL，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (10 × 3 mL)萃取。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(75 mg，69.10 μmol，76%產率)，其未經進一步純化即繼續使用。

【0765】 **MS (ESI)** *m/z* 543.4 $[M/2+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3- (1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

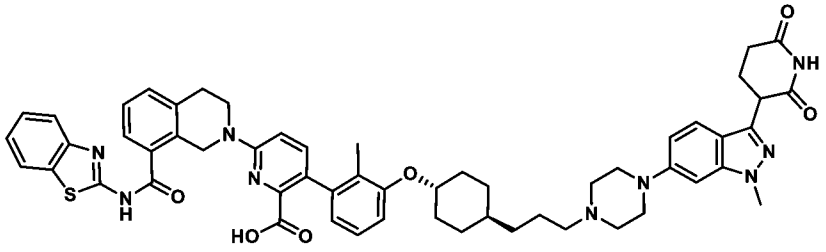
【0766】 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(70 mg，64.50 μmol，1 當量)於三氟乙酸(1 mL)及二氯甲烷(2 mL)中之溶液。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑，得到粗產物。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um；移動相：[水(1%甲酸) - 乙腈]；B%：

30%-60%，10 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(25.64 mg，23.93 μmol，37%產率，96%純度)。

【0767】 **MS (ESI)** *m/z*: 1029.7 $[M+H]^+$；

【0768】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 3H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 6.75 - 6.70 (m, 1H), 6.64 - 6.59 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 4H), 3.83 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.78 - 3.74 (m, 2H), 3.14 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 3.03 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.97 - 2.83 (m, 2H), 2.80 (d, J = 100 Hz, 2H), 2.67 - 2.49 (m, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.30 (dd, J = 4.4, 8.8 Hz, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.73 - 1.68 (m, 2H), 1.62 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.36 - 1.31 (m, 2H), 1.18 (s, 2H)。

實例 8. 製備化合物 148a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【0769】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-

甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(80 mg，109.45 μmol，1 當量)、3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(43.00 mg，131.34 μmol，1.2 當量)、4A 分子篩(109.45 μmol，1 當量)及 $NaBH(OAc)_3$ (69.59 mg，328.35 μmol，3 當量)於 DCM (6 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 1.5 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，95.94 μmol，87%產率)。

【0770】 **MS (ESI)** *m/z*: 549.0 $[M/2+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

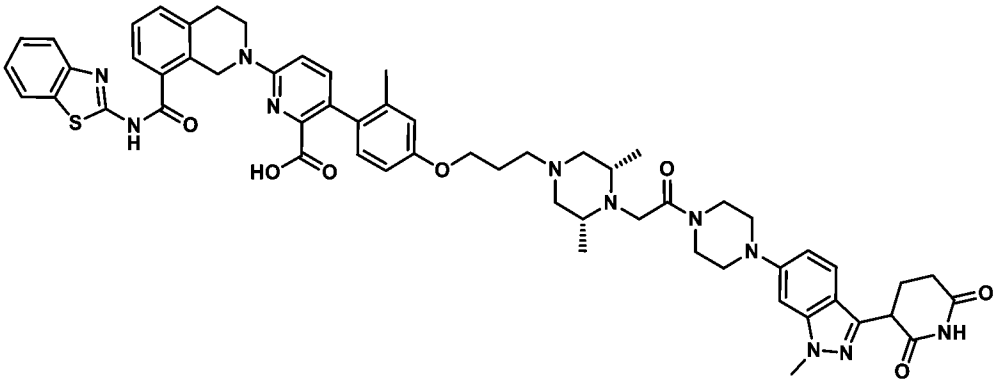
【0771】 在 40°C下攪拌 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(80 mg，76.75 μmol，1 當量)於二氯甲烷(1 mL)及三氟乙酸(1 mL)中之溶液。3 小時後，濃縮反應溶液且藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150×25mm×10um；移動相：[水(1%甲酸)-乙腈]；B%：30% - 60%，0 分鐘)進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(70.56 mg，66.37 μmol，86%產率，92.7%純度)。

【0772】 **MS (ESI)** *m/z*: 986.2 $[M+H]^+$；

【0773】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.95 - 12.79 (m, 1H), 10.86 (s, 1H),

8.14 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 3H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 5H), 6.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 6H), 3.03 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 2.90 - 2.79 (m, 2H), 2.68 - 2.57 (m, 5H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.20 - 2.08 (m, 4H), 1.88 (s, 3H), 1.83 - 1.79 (m, 2H), 1.59 - 1.54 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.12 - 1.04 (m, 2H)。

實例 9. 製備化合物 154a



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-((3*R*,5*S*)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (3*R*,5*S*)-4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三级丁酯

【0774】 將 2-溴乙酸甲酯(9.35 g，56.00 mmol，6.19 mL，1.5 當量)、(3*R*,5*S*)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(8 g，37.33 mmol，1 當量)及 K_2CO_3 (15.48 g，111.99 mmol，3 當量)於 MeCN (100 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 60°C下搅拌。3 小時後，用水(100 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (120 mL × 3)萃取。用鹽水(120 mL × 3)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。藉由急驟矽膠層析(0-25%乙酸乙酯/石油醚)純化所得粗物質，得到呈黃色油狀之(3*R*,5*S*)-4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三级丁酯(10 g，33.3 mmol，89.2%產率)。

【0775】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.10 - 4.05 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.49 - 2.32 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.20 - 1.16 (m, 3H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

步驟 B. 2-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸酯鹽酸鹽

【0776】 在25℃下於N_2氛圍下將(3*R*,5*S*)-4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三级丁酯(10 g，33.29 mmol，1 當量)及含 4 M HCl 之二噁烷(83.22 mL，10 當量)於二氯甲烷(80 mL)中之混合物攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之 2-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸甲酯鹽酸鹽(12.25 g，粗物質)，其未經進一步純化即繼續使用。**^{1}H NMR** (400 MHz,CD_3OD) δ = 4.44 (s, 2H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 C. 1-溴-4-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯

【0777】 在 70℃下於N_2氛圍下將 4-溴-3-甲基苯酚(3 g，16.04 mmol，1 當量)、1,3-二溴丙烷(16.19 g，80.20 mmol，8.18 mL，5 當量)及 K_2CO_3 (6.65 g，48.12 mmol，3 當量)於 MeCN (30 mL)中之混合物攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由急驟矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈無色油狀之 1-溴-4-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯(2.5 g，8.12 mmol，50.6%產率)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 2H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.26 - 2.19 (m, 2H)。

步驟 D. 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸乙酯

【0778】 在 60℃下於N_2氛圍下將 1-溴-4-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯(2.34 g，7.60 mmol，1.2 當量)、2-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸甲酯鹽酸鹽(1.5 g，6.34 mmol，1 當量)及 *N*,*N*-二異丙基乙胺(4.09 g，31.68 mmol，5.52 mL，5 當量)於二

甲基甲醯胺(40 mL)中之混合物攪拌 16 小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(100 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL × 6)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。藉由急驟矽膠層析(0-7%二氯甲烷/MeOH)純化所得粗物質，得到呈橙色油狀之 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸乙酯(1.3 g，3.04 mmol，48%產率)。**^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.04 - 2.98 (m, 2H), 2.86 - 2.84 (m, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.54 - 2.46 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

步驟 E. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-((3*R*,5*S*)-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【0779】 將 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸乙酯(400 mg，935.95 μmol，1 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(687.97 mg，1.12 mmol，1.2 當量)、cataCXium® A Pd G3 (68.16 mg，93.59 μmol，0.1 當量)及 KF (1.5 M，1.87 mL，3 當量)在微波管中溶於 1,4-二噁烷(11 mL)中。在 100°C下於微波反應器中加熱密封管 60 分鐘。在減壓下濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC 進行純化，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-((3*R*,5*S*)-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(410 mg，477.46 umol，51%產率，97%純度)。MS (ESI) *m/z*: 833.4 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.12 - 12.55 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.8

Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.75 - 6.69 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.72 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.87 -1.78 (m, 2H), 1.66 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

步驟 F. 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(4-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸

【0780】 在 40℃下於 N_2 氛圍下攪拌 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-((3*R*,5*S*)-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(400 mg，480.17 umol，1 當量)及 $LiOH·H_2O$ (100.75 mg，2.40 mmol，5 當量)於 THF (4 mL)及 H_2O (1 mL)中之混合物。7 小時後，在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(4-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸(400 mg，粗物質)，其未經進一步純化即繼續使用。**MS (ESI)** *m/z*: 805.7 $[M+H]^+$。

步驟 G. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-((3*R*,5*S*)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【0781】 在 25℃下攪拌含 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(4-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸(100 mg，124.22 μmol，1 當量)、3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(54.24 mg，149.07 μmol，1.2 當量)及 *N*,*N*-二異丙基-*N*-二乙胺(48.17 mg，372.67 μmol，64.91 μL，3 當量)之 DMF (1.5

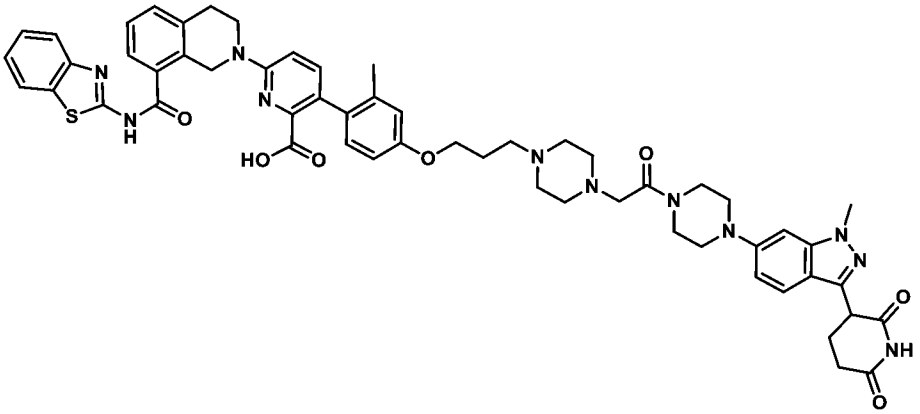
mL)。5 分鐘後，添加 HATU (56.68 mg，149.07 umol，1.2 當量)，且在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈棕色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3- ((3*R*,5*S*)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(130 mg，116.7 μmol，93.9%產率)。**MS (ESI)** *m/z*: 1114.5 $[M+H]^+$。

步驟 H. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-((3*R*,5*S*)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

【0782】 在 25°C下攪拌 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-((3*R*,5*S*)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，107.69 μmol，1 當量)於三氟乙酸(0.6 mL)及二氯甲烷(0.6 mL)中之混合物。16 小時後，在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150 × 25mm × 10um；移動相：[水(1%甲酸)-乙腈]；B%：25%-55%，10 分鐘)進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-((3*R*,5*S*)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(80.4 mg，73.8 μmol，68.5%產率，97.1%純度)。**MS (ESI)** *m/z*: 1058.8 $[M+H]^+$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.38 - 12.38 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 6H), 6.96 - 6.88 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 6.73 -6.68 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 3.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (s, 6H), 3.23 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.13 (d, *J* = 2.0

Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.79 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.90 - 1.85 (m, 2H), 0.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)。

實例 10. 製備化合物 153



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 1-溴-4-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯

【0783】 在 70°C下攪拌 4-溴-3-甲基苯酚(2 g，10.69 mmol，1 當量)、1,3-二溴丙烷(10.79 g，53.47 mmol，5.45 mL，5 當量)及 K_2CO_3 (4.43 g，32.08 mmol，3 當量)於 MeCN (20 mL)中之混合物。12 小時後，過濾反應混合物且在減壓下濃縮。藉由急驟矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/石油醚)純化所得粗物質，得到呈黃色油狀之 1-溴-4-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯(1.55 g，5.03 mmol，47.1%產率)。

【0784】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 4.05 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (m, *J* = 6.4 Hz, 2H)。

步驟 B. 2-(4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯

【0785】 在 60°C下攪拌 1-溴-4-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯(1.5 g，4.87 mmol，1 當量)、2-(哌嗪-1-基)乙酸乙酯(838.73 mg，4.87 mmol，1 當量)及 K_2CO_3 (3.37 g，

24.35 mmol，5 當量)於 MeCN (15 mL)中之混合物。14 小時後，過濾反應混合物且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化所得粗物質，得到呈黃色油狀之 2-(4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(1.44 g，3.28 mmol，67.4%產率，91.0%純度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.62 (dd, J = 2.0, 3.6 Hz, 4H), 2.56 - 2.45 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 C. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3- (4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【0786】 向 2-(4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(400 mg，1.00 mmol，1 當量)、6-(8-((3*H*-吲哚-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(612.55 mg，1.00 mmol，1 當量)及 K_2CO_3 (1.5 M，1.00 mL，1.5 當量)於二噁烷(4 mL)中之混合物中添加 cataCXium® A Pd G3 (145.65 mg，200.00 μmol，0.2 當量)。將反應混合物用 N_2 吹掃三次且在 80°C下攪拌反應混合物。2 小時後，將反應溶液分配於 H_2O (10 mL)與乙酸乙酯(10 mL)之間。分離有機相，用 NaCl 水溶液(3 mL × 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0-90%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(692 mg，733.27 μmol，73.3%產率，85.3%純度)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.01 - 12.64 (m, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.02 - 4.00 (m, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H),

3.17 (s, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 8H), 2.33 - 2.25 (m, 3H), 2.00 (s, 2H), 1.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.18 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H)。

步驟 D. 2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸

【0787】 在 25℃下攪拌含 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(380 mg，472.05 μmol，1 當量)及 $LiOH•H_2O$ (1 M，1.42 mL，3 當量)之 THF (4 mL)及 H_2O (1 mL)。13 小時後，濃縮反應溶液，用水(4 mL)稀釋，且藉由添加 1 M HCl 將 pH 調節至 3。過濾所得漿液，且乾燥濾餅，得到呈黃色固體狀之 2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸(333 mg，粗物質)，其未經進一步純化即繼續使用。**MS (ESI)** *m/z*: 777.5 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

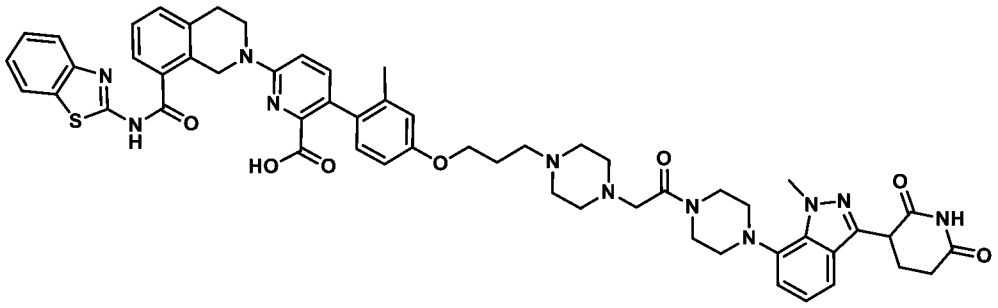
【0788】 向 2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸(120 mg，154.45 μmol，1 當量)、HATU (64.60 mg，169.90 μmol，1.1 當量)、*N,N*-二異丙基-*N*-乙胺(59.9 mg，463.4 μmol，80.7 μL，3 當量)於 DMF (1.2 mL)中之混合物中添加 3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(50.6 mg，154.5 μmol，1 當量)。在 25℃下攪拌反應溶液。2 小時後，用水(2 mL)稀釋反應溶液且過濾。將濾餅溶解於二氯甲烷及甲醇中且濃縮，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(4- (2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-

2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(215 mg，粗物質)，其未經進一步純化即繼續使用。**MS (ESI)** *m/z*: 543.9 $[M/2+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

【0789】 在 25℃下攪拌 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(215 mg，197.92 μmol，1 當量)於三氟乙酸(1 mL)及 CH_2Cl_2 (3 mL)中之混合物。70 小時後，在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um；移動相：[水(1%甲酸)-MeCN]；B%：20%-50%，0 分鐘)進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(22.5 mg，21.3 μmol，10.8%產率，97.4%純度)。**MS (ESI)** *m/z*: 1030.7 $[M+H]^+$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.36 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.97 - 6.88 (m, 4H), 6.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.72 - 6.67 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.26 (dd, *J* = 5.2, 9.3 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.77 - 3.69 (m, 3H), 3.62 (s, 4H), 3.18 (d, *J* = 4.0 Hz, 6H), 3.08 - 2.96 (m, 4H), 2.70 - 2.57 (m, 4H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.09 (d, *J* = 18.0 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.89 - 1.82 (m, 2H)。

實例 11. 製備化合物 152



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 1-溴-4-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯

【0790】 在 70°C下攪拌 4-溴-3-甲基苯酚(2 g，10.69 mmol，1 當量)、1,3-二溴丙烷(10.79 g，53.47 mmol，5.45 mL，5 當量)及 K_2CO_3 (4.43 g，32.08 mmol，3 當量)於 MeCN (20 mL)中之混合物。12 小時後，過濾反應混合物且在減壓下濃縮。藉由急驟矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/石油醚)純化所得粗物質，得到呈黃色油狀之 1-溴-4-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯(1.55 g，5.03 mmol，47.1%產率)。

【0791】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 4.05 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (m, *J* = 6.4 Hz, 2H)。

步驟 B. 2-(4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯

【0792】 在 60°C下攪拌 1-溴-4-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯(1.5 g，4.87 mmol，1 當量)、2-(哌嗪-1-基)乙酸乙酯(838.73 mg，4.87 mmol，1 當量)及 K_2CO_3 (3.37 g，24.35 mmol，5 當量)於 MeCN (15 mL)中之混合物。14 小時後，過濾反應混合物且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化所得粗物質，得到呈黃色油狀之 2-(4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(1.44 g，3.28 mmol，67.4%產率，91.0%純度)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* =

7.2 Hz, 2H), 4.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.62 (dd, *J* = 2.0, 3.6 Hz, 4H), 2.56 - 2.45 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 C. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【0793】 向 2-(4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(400 mg，1.00 mmol，1 當量)、6-(8-((3*H*-吲哚-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(612.55 mg，1.00 mmol，1 當量)及 K_2CO_3 (1.5 M，1.00 mL，1.5 當量)於二噁烷(4 mL)中之混合物中添加 cataCXium® A Pd G3 (145.65 mg，200.00 μmol，0.2 當量)。將反應混合物用 N_2 吹掃三次。在 80°C下攪拌反應混合物。2 小時後，將反應溶液分配於 H_2O (10 mL)與乙酸乙酯(10 mL)之間。分離有機相，用 NaCl 水溶液(3 mL × 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0-90%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(692 mg，733.27 μmol，73.3%產率，85.3%純度)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.01 - 12.64 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.02 - 4.00 (m, 2H), 3.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 8H), 2.33 - 2.25 (m, 3H), 2.00 (s, 2H), 1.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.18 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H)。

步驟 D. 2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸

【0794】 在 25°C下攪拌含 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(380 mg，472.05 umol，1 當量)及 LiOH•H_2O (1 M，1.42 mL，3 當量)之 THF (4 mL)及 H_2O (1 ml)。13 小時後，濃縮反應溶液，用水(4 mL)稀釋，且藉由添加 1 M HCl 將 pH 調節至 3。過濾所得漿液，且乾燥濾餅，得到呈黃色固體狀之 2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸(333 mg，粗物質)，其未經進一步純化即繼續使用。**MS (ESI)** *m/z*: 777.5 $[M+H]^+$。

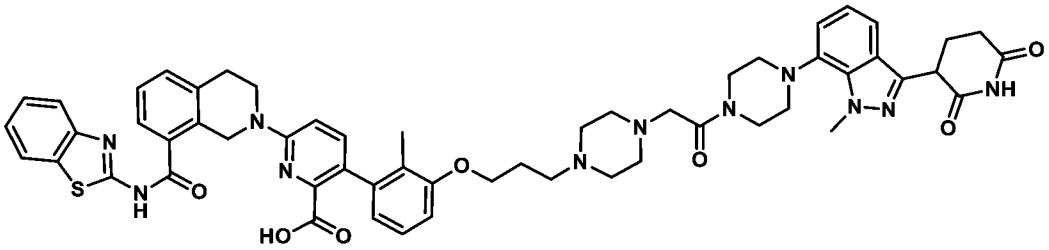
步驟 E. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【0795】 向 2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸(170 mg，218.81 μmol，1 當量)、HATU (91.52 mg，240.69 umol，1.1 當量)及 *N,N*-二異丙基-*N*-乙胺(84.84 mg，656.42 μmol，114.34 μL，3 當量)於 DMF (2 mL)中之混合物中添加 3-(1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(71.63 mg，218.81 μmol，1 當量)，且在 25°C下攪拌混合物。12 小時後，用水(5 mL)稀釋反應溶液且過濾。用二氯甲烷(4 mL)及 MeOH 洗滌濾餅，且濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(213 mg，粗物質)，其未經進一步純化即繼續使用。**MS (ESI)** *m/z*: 1086.8 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

【0796】 在 40℃下攪拌 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(200 mg，184.11 μmol，1 當量)於 CH_2Cl_2 (3 mL)及三氟乙酸(1 mL)中之混合物。18 小時後，濃縮反應溶液且藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um；移動相：[水(1%甲酸)-MeCN]；B%：25%-55%，10 分鐘)進行純化，得到呈綠色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(64.5 mg，55.16 μmol，30.0%產率，88.1%純度)。**MS (ESI)** *m/z*: 1030.7 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.96 - 10.83 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 5H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.06 - 7.02 (m, 2H), 6.94 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.57 - 4.37 (m, 2H), 4.35 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.01 (s, 4H), 3.91 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.87 - 2.75 (m, 4H), 2.73 - 2.65 (m, 4H), 2.64 - 2.56 (m, 4H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 2.03 (s, 5H)。

實例 12. 製備化合物 151



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

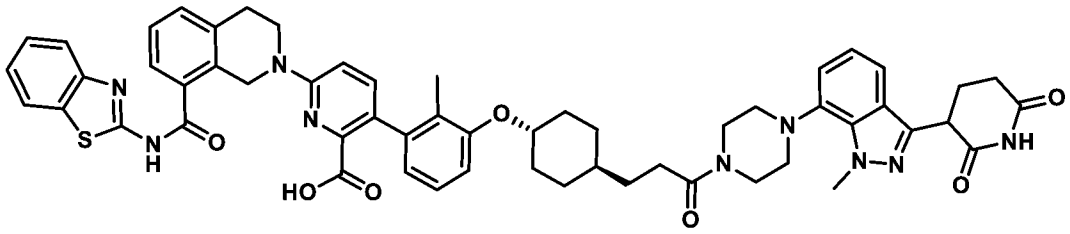
【0797】 向 3-(1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(50.56 mg，139.0 μmol，1.20 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基-*N*-乙胺(44.9 mg，347.5 μmol，60.53 μL，3.00 當量)、HOBt (20.4 mg，150.6 μmol，1.30 當量)、EDCI (28.9 mg，150.6 μmol，1.30 當量)及 2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸(90 mg，115.8 μmol，1.00 當量)。在 25℃下攪拌反應溶液。12 小時後，在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 20:1)進行純化，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(110 mg，101.3 μmol，87.4%產率)。**MS (ESI)** *m/z*: 1086.8 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

【0798】 在 40℃下攪拌 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(110 mg，101.3 μmol，1.00 當量)於二氯甲烷(1 mL)及三氟乙酸(1 mL)中之溶液。12 小時後，濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150×25mm×10um；移動相：[水(1%甲酸)-MeCN]；B%：25%-55%，10 分鐘)進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(22.8 mg，21.1 μmol，20.8%產率，99.3%純度)。**MS (ESI)** *m/z*: 1030.7 $[M+H]^+$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ = 10.89 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 7H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.47 - 4. 40 (m, 1H), 4.34 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 3.99 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.18 (s, 8H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.95 - 2.89 (m, 2H), 2.80 - 2.74 (m, 2H), 2.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.54 (s, 4H), 2.36 - 2.29 (m, 2H), 2.16 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.92 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.89 (s, 3H)。

實例 13. 製備化合物 146a



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲酸乙酯

【0799】 在 0°C下向 4-羥基環己烷甲酸乙酯(10 g，58.06 mmol，1 當量)、3-溴-2-甲基-苯酚(11.95 g，63.87 mmol，1.1 當量)及 PPh_3 (24.37 g，92.90 mmol，1.6 當量)於 THF (100 mL)中之溶液中添加 DIAD (18.79 g，92.90 mmol，18.06 mL，1.6 當量)。接著在 25°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物，將其藉由矽膠層析(乙酸乙酯/石油醚梯度)進行純化，得到標題化合物

(3.6 g，10.55 mmol，18.17%產率)。**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 3H), 2.39 - 2.35 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.19 - 2.14 (m, 2H), 2.09 - 2.04 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 5H), 1.26 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

步驟 B. ((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)甲醇

【0800】 在 0°C下向 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲酸乙酯(3.6 g，10.55 mmol，1 當量)於 THF (15 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (480.49 mg，12.66 mmol，1.2 當量)。接著在 25°C下攪拌所得混合物 1.5 小時。藉由添加飽和硫酸鈉水溶液(10 mL)淬滅反應物，接著用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到標題化合物(2.96 g，粗物質)，其未經進一步純化即使用。**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 3.50 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20 - 2.14 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 3H), 1.14 - 1.04 (m, 2H)。

步驟 C. (1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲醛

【0801】 在-70°C下於氮氣氛圍下向 DMSO (3.09 g，39.57 mmol，3.09 mL，4 當量)於 DCM (10 mL)中之溶液中逐滴添加乙二醯氯(2.51 g，19.79 mmol，1.73 mL，2 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液。在-70°C下攪拌混合物 1 小時。接著在-70°C下逐滴添加含[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]甲醇(2.96 g，9.89 mmol，1 當量)之 DCM (10 mL)。在-70°C下攪拌溶液 1 小時。添加 TEA (6.01 g，59.36 mmol，8.26 mL，6 當量)，且在-70°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 0.5 小時。藉由添加水(10 mL)淬滅反應混合物，用 DCM (10 mL)稀釋，且用 DCM (10 mL × 3)萃取。用水(5 mL × 3)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，得到(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲醛(3 g，粗物質)，其未經進一

步純化即使用。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.62 - 9.59 (m, 1H), 7.16 - 7.01 (m, 3H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.25 - 2.18 (m, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 4H), 1.50 - 1.38 (m, 4H)。

步驟 D. (E)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙烯酸乙酯

【0802】 在 0℃下向 NaH (56.52 mg，1.41 mmol，60%純度，2.1 當量)於 THF (3 mL)中之溶液中添加 2-二乙氧基磷醯基乙酸乙酯(301.75 mg，1.35 mmol，267.04 µL，2 當量)，接著添加(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲醛(200 mg，672.98 µmol，1 當量)，且在 25℃下攪拌混合物 6 小時。在 0℃下藉由添加飽和氯化銨水溶液(5 mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。用水(10 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，得到殘餘物，將其藉由矽膠層析(乙酸乙酯/石油醚梯度)進行純化，得到(E)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙烯酸乙酯(140 mg，362.12 µmol，53.81%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.87 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 1.2, 15.6 Hz, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.33 - 1.26 (m, 5H)。

步驟 E. 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸乙酯

【0803】 將(E)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙-2-烯酸乙酯(1.6 g，4.36 mmol，1 當量)、PtO_2 (98.92 mg，435.64 µmol，0.1 當量)於 EtOH (15 mL)中之混合物脫氣且用氫氣吹掃三次。在 25℃下於氫氣氛圍(氣球，約 15 psi)下攪拌混合物 3 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物，將其藉由製備型 RP-HPLC (水/乙腈，各自含 0.1%甲酸)進行純化。合併且凍乾含純產物之級分，得到 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸乙酯(1.4 g，3.79 mmol，87.02%產率)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.20 (s,

3H), 2.03 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.55 - 1.42 (m, 2H), 1.39 - 1.21 (m, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.11 - 0.97 (m, 2H)。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【0804】 將 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙酸乙酯(200 mg，541.58 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(546.40 mg，758.21 μmol，1.4 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(78.88 mg，108.32 μmol，0.2 當量)及碳酸鉀水溶液(1.5 M，541.58 μL，1.5 當量)於二噁烷(2.5 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃三次。在 100°C下於微波加熱下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物，將其藉由矽膠層析(乙酸乙酯/石油醚梯度)進行純化，得到標題化合物(440 mg，粗物質)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.59 - 6.49 (m, 1H), 5.03 - 4.90 (m, 2H), 4.27 - 4.14 (m, 1H), 4.03 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.50 - 1.42 (m, 2H), 1.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.19 - 1.17 (m, 3H), 1.07 (s, 2H), 1.00 (s, 9H)。

步驟 G. 3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸

【0805】 在 25°C下將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(440 mg，567.77 μmol，1 當量)及 LiOH 單水合物(71.47 mg，1.70 mmol，

3 當量)於 THF (1.2 mL)及水(0.4 mL)中之混合物攪拌 1.5 小時。濃縮混合物且再溶解於水(20 mL)中，且添加 1M HCl 水溶液以將 pH 調節至 2。過濾所得固體且在減壓下乾燥，得到標題化合物(380 mg，508.76 μmol，89.61%產率)。

步驟 H. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【0806】 在 25°C下將 3-((*1r,4r*)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸(100 mg，133.88 umol，1 當量)、3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(48.21 mg，147.27 umol，1.1 當量)及 EDCI (32.08 mg，167.35 μmol，1.25 當量)於吡啶(1 mL)中之混合物攪拌 12 小時。用水(2 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(1 mL × 3)萃取。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((*1r,4r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，粗物質)，其未經進一步純化即繼續使用。

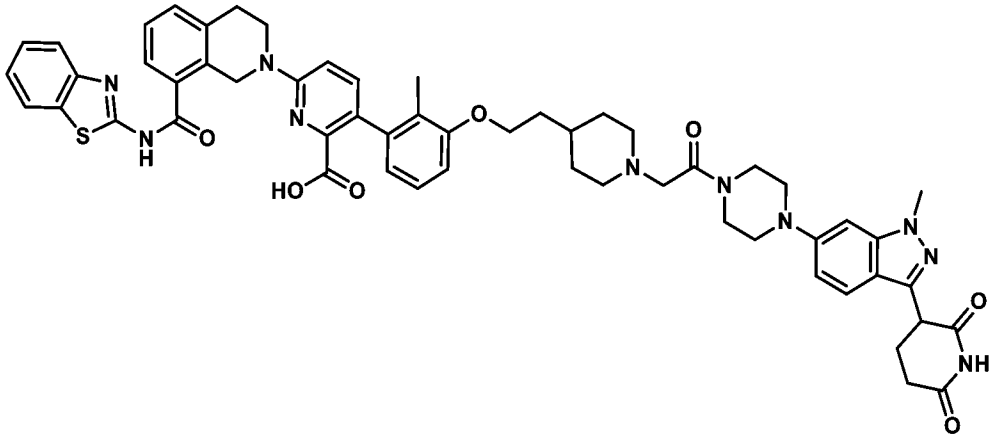
【0807】 **MS(ESI)** *m/z*: 1056.7 $[M+H]^+$。

步驟 I. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

【0808】 在 40°C下將含 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，94.67 umol，1 當量)之三氟乙酸(0.5 mL)及二氯甲烷(0.5 mL)攪拌 2 小時。在減壓

下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150 × 25mm × 10um；移動相：[水(1%甲酸)-MeCN]；63% - 93%，15 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(31.1 mg，28.2 umol，29.8%產率)。**MS(ESI)** *m/z*: 1000.6 $[M+H]^+$；**^{1}HNMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.95 - 12.80 (m, 1H), 12.75 - 12.42 (m, 1H), 10.94 - 10.85 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 6H), 7.11 - 7.01 (m, 3H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 15.6 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 - 4.31 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 4.07 - 3.81 (m, 3H), 3.25 - 3.14 (m, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 3H), 2.41 - 2.31 (m, 3H), 2.21 - 2.02 (m, 4H), 1.89 - 1.79 (m, 5H), 1.50 - 1.43 (m, 2H), 1.42 - 1.25 (m, 4H), 1.14 - 1.03 (m, 2H)。

實例 14. 製備化合物 143



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(1-

(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【0809】 在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(300 mg，489.8 μmol，1.00 當量)、2-(4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(207.0 mg，538.7 μmol，1.10 當量)、cataCXium Pd G3 (35.7 mg，49.0 μmol，0.10 當量)及 KF (85.37 mg，1.47 mmol，34.4 μL，3.00 當量)於二噁烷(4 mL)及水(1 mL)中之混合物。1 小時後，濃縮反應溶液且藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 1:1，Rf = 0.12)進行純化，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(360 mg，455.7 μmol，93.1%產率)。**MS (ESI)** *m/z*: 790.7 $[M+H]^+$。

步驟 B. 2-(4-(2-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸

【0810】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(360 mg，455.7 μmol，1.00 當量)於 THF (4 mL)及 H_2O (1 mL)中之溶液中添加 $LiOH.H_2O$ (57.4 mg，1.37 mmol，3.00 當量)。在 25°C下攪拌混合物。12 小時後，用 1M HCl 將反應溶液酸化至 pH = 5 且用 EtOAc (20 mL × 3)萃取。用鹽水(30 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之 2-(4-(2-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸(300 mg，393.74 umol，86.4%產率)，其未經進一步純化即繼續使用。**MS (ESI)** *m/z*: 762.6 $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙

基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

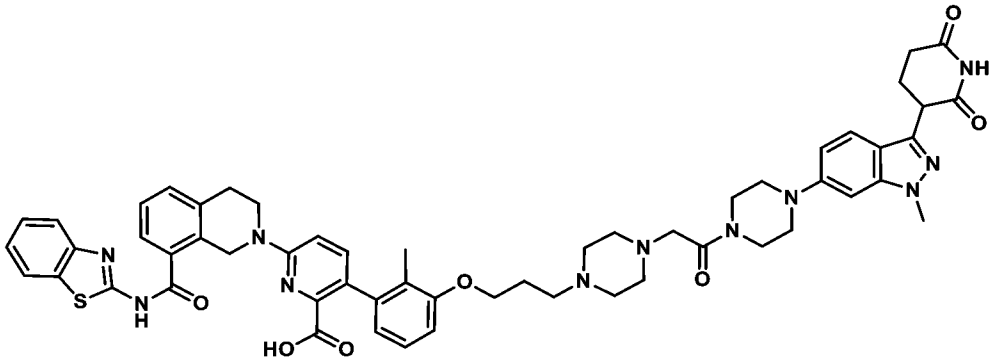
【0811】 向 2-(4-(2-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸(100 mg，131.3 μmol，1.00 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基-*N*-乙胺(50.9 mg，393.7 μmol，68.6 μL，3.00 當量)、HATU (59.9 mg，157.5 μmol，1.20 當量)及 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(52.5 mg，144.4 μmol，1.10 當量)。在 25°C下攪拌反應溶液。1 小時後，用水(20 mL)稀釋反應溶液且用二氯甲烷(30 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，112.01 umol，85.35%產率)，其未經進一步純化即繼續使用。**MS (ESI)** *m/z*: 1071.8 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

【0812】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，112.01 μmol，1.00 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1.54 g，13.51 mmol，1 mL，120.6 當量)。在 40°C下攪拌反應混合物。1 小時後，濃縮反應溶液且藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex luna C^{18} 150×25mm×10um；移動相：[水(1%甲酸)-乙腈]；B%：25%-55%，10 分鐘)進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(1- (2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-

3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(23.1 mg，22.2 μmol，19.8%產率，97.8%純度)。**MS (ESI)** *m/z*: 1015.8 $[M+H]^+$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.86 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.32 (m, 6H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 - 6.86 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.29 - 4.25 (m, 1H), 4.02 - 3.98 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.26 - 3.25 (m, 2H), 3.18 (s, 4H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.84 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.63 - 2.59 (m, 2H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.74 - 1.74 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 4H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.28 - 1.20 (m, 2H)

實例 15. 製備化合物 140



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【0813】 向 2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(201.5 mg，504.6 μmol，1.00 當量)於 1,4-二噁烷(6 mL)及 H_2O (0.6 mL)中之溶液中添加 cataCXium Pd G3 (36.75 mg，50.5 μmol，0.10 當量)、KF (87.95 mg，1.51 mmol，

35.46 µL，3.00 當量)及 6-(8-((3H-吲哚-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(300 mg，504.62 µmol，1 當量)。在 100°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 1 小時。濃縮反應混合物且藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 20:1，Rf = 0.4)進行純化，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(220 mg，273.29 µmol，54.2%產率)。**MS (ESI)** *m/z*: 805.4 $[M+H]^+$。

步驟 B. 2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸

【0814】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(220 mg，273.29 µmol，1.00 當量)於 THF (4 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (19.6 mg，819.88 µmol，3.00 當量)及 H_2O (1 mL)。在 25°C下攪拌反應混合物。12 小時後，用檸檬酸水溶液將反應溶液酸化至 pH = 3，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之 2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸(175 mg，225.2 µmol，82.4%產率)，其未經進一步純化即繼續使用。**MS (ESI)** *m/z*: 777.6 $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【0815】 向 3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(41.21 mg，113.27 µmol，1.10 當量)及 2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌嗪-1-基)乙酸(80 mg，102.97 umol，1.00 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 *N,N*-

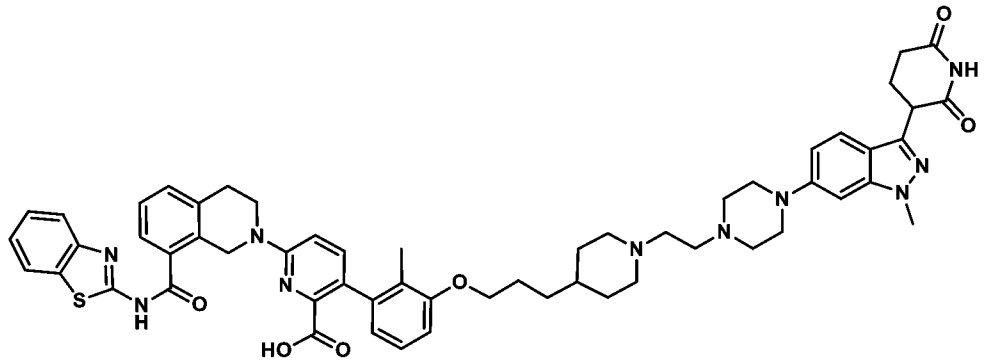
二異丙基-*N*-乙胺(39.9 mg，308.9 μmol，53.80 μL，3.00 當量)及 HATU (58.7 mg，154.5 μmol，1.50 當量)。在 25℃下攪拌反應溶液。1 小時後，在減壓下濃縮反應溶液，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(110 mg，101.26 μmol，98.3%產率)，其未經進一步純化即繼續使用。**MS (ESI)** *m/z*: 1086.7 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

【0816】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(110 mg，101.3 μmol，1.00 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1.99 g，17.48 mmol，1.00 mL，172.61 當量)。在 40℃下攪拌反應溶液。1 小時後，濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150×25mm×10um；移動相：[水(1%甲酸)-ACN]；B%：22%-52%，10 分鐘)進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3- (4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(22.1 mg，20.0 μmol，19.7%產率，97.3%純度)。**MS (ESI)** *m/z*: 1030.7 $[M+H]^+$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.84 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H),7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 6H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.27 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.98 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H),

3.94 - 3.90 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 - 3.73 (m, 2H), 3.63 - 3.61 (m, 2H), 3.28-3.26 (m, 4H), 3.20 - 3.18 (m, 4H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.44 (m, 8H), 2.34 - 2.30 (m, 1H), 2.16 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.88-1.86 (m, 2H)。

實例 16. 製備化合物 220



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0817】 向 3-溴-2-甲基-苯酚(1 g，5.35 mmol，1 當量)及 4-(3-溴丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.64 g，5.35 mmol，1 當量)於 MeCN (4 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (2.22 g，16.04 mmol，3 當量)。在 60°C下攪拌混合物。2 小時後，在減壓下濃縮反應溶液，藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 10/1)進行純化，得到呈無色油狀之 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.2 g，5.34 mmol，99.8%產率)。**MS(ESI)** *m/z*: 312.4 $[M+H]^+$；**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.94 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 2.4, 12.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.48 - 1.43 (m, 12H), 1.18 - 1.08 (m, 2H)

步驟 B. 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶

【0818】 在 25℃下攪拌 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.2 g，5.34 mmol，1 當量)於含 4 M HCl 之 EtOAc (10 mL)中之溶液。1 小時後，過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶(1.6 g，5.12 mmol，96.05%產率)，其未經進一步純化即繼續使用。**MS(ESI)** *m/z*: 314.4 $[M+H]^+$；**^{1}HNMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.94 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 2.4, 12.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.48 - 1.43 (m, 12H), 1.18 - 1.08 (m, 2H)。

步驟 C. 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶

【0819】 向 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶(1.5 g，4.80 mmol，1 當量)及 2-溴-1,1-二乙氧基-乙烷(946.71 mg，4.80 mmol，722.68 uL，1 當量)於 MeCN (5 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (1.99 g，14.41 mmol，3 當量)及碘化鉀(797.46 mg，4.80 mmol，1 當量)。在 80℃下攪拌混合物 8 小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由管柱層析(SiO_2，乙酸乙酯/MeOH = 1/0 至 20/1)進行純化，得到呈黃色油狀之 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶(1.7 g，3.97 mmol，82.6%產率)。**MS(ESI)** *m/z*: 430.5 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2,2-二乙氧基乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯

【0820】 將 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶(800 mg，1.87 mmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(1.14 g，1.87 mmol，1 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(136.00 mg，186.74 umol，0.1 當量)及 KF (1.5 M，3.73 mL，3 當量)於二噁烷(5 mL)及 H_2O (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。接著在

100°C下於微波反應器中攪拌反應混合物。1 小時後，在減壓下濃縮反應溶液且藉由管柱層析(SiO_2，乙酸乙酯/MeOH = 1/0 至 10/1)進行純化，得到呈黃色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2,2-二乙氧基乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(1.5 g，1.72 mmol，91.99%產率，95.52%純度)，其未經進一步純化即繼續使用。**MS(ESI)** *m/z*: 834.8 $[M+H]^+$；**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.2, 15.6 Hz, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 5H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.12 - 4.95 (m, 2H), 4.81 - 4.60 (m, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 3.97 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.72 - 3.68 (m, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.07 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.84 - 1.80 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 9H), 1.24 - 1.20 (m, 6H), 1.15 (s, 9H)。

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[3-[1-(2-側氧基乙基)-4-哌啶基]丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸

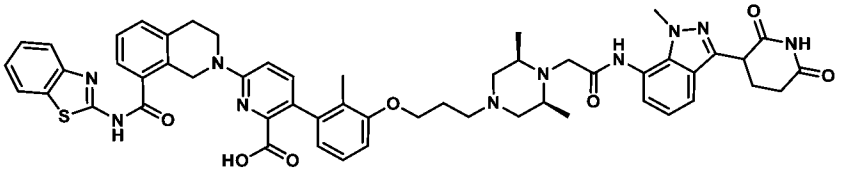
【0821】 在 90°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2,2-二乙氧基乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，119.89 umol，1 當量)於甲酸(2 mL)中之溶液攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈深綠色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[3-[1-(2-側氧基乙基)-4-哌啶基]丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸鹽酸鹽(70 mg，99.5 umol，83%產率)，其未經進一步純化即繼續使用。**MS(ESI)** *m/z*: 722.5 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

【0822】 在 0°C下向 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(83.72

mg，255.74 umol，0.9 當量)及 $NaBH(OAc)_3$ (180.67 mg，852.46 umol，3.0 當量)於異丙醇(1.5 mL)及 DCM (1.5 mL)中之溶液中緩慢添加 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[3-[1-(2-側氧基乙基)-4-哌啶基]丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(200 mg，284.15 umol，1.0 當量)。在 0℃下攪拌混合物 1 小時，接著將混合物升溫至 25℃且在 25℃下攪拌 12 小時。在減壓下濃縮混合物，用 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)稀釋且藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150× 25mm× 10um；移動相：[水(1%甲酸)-乙腈]；B%：20%-50%，8 分鐘)進行純化，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(34.9 mg，32.8 umol，11.5%產率，99.6%純度)。MS (ESI) *m/z*: 1016.8 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.54 - 7.26 (m, 6H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.88 - 6.78 (m, 3H), 6.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.25 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.91 - 3.87 (m, 5H), 3.19 (s, 4H), 3.03 - 3.95 (m, 4H), 2.65 - 2.58 (m, 4H), 2.58 - 2.54 (m, 4H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.52 (m, 2H), 1.37 - 1.22 (m, 3H), 1.21 - 0.94 (m, 2H)。

實例 17. 製備化合物 117a



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-

[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【0823】 2-[(2S,6R)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸(100 mg，124.22 μmol，1 當量)、3-(7-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(32.08 mg，124.22 μmol，1 當量)、HATU (47.23 mg，124.22 μmol，1 當量)、DIEA (16.06 mg，124.22 μmol，21.64 μL，1 當量)於 DMF (2 mL)中之混合物，接著在 60°C下攪拌混合物 12 小時。接著將 H_2O (20 mL)逐滴添加至反應混合物中，將其過濾，得到呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*S*,5*R*)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(90 mg，86.1 μmol，69.3%產率)。

MS (ESI) *m/z*: 523.4 $[M/2+H]^+$

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

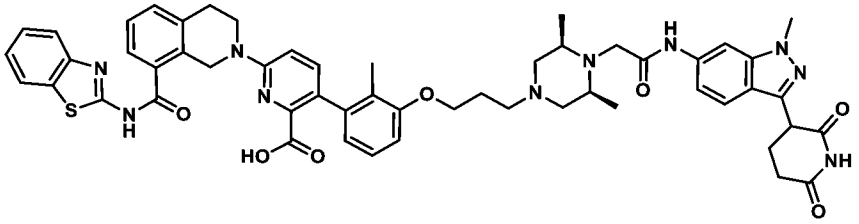
【0824】 在 40°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*S*,5*R*)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(90 mg，86.10 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)中之混合物攪拌 4 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑，得到粗產物。藉由逆相 HPLC 純化粗產物，得到呈白色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*S*,5*R*)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-

7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(20 mg，17.8 μmol，20.6%產率，88%純度)。

【0825】 **MS (ESI)** *m/z*: 989.3 $[M+H]^+$

【0826】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.96 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.34 (m, 7H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.44 (dd, *J* = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.06 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.09 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.87 (d, *J* = 10。Hz, 2H), 2.81 - 2.69 (m, 4H), 2.53 - 2.36 (m, 4H), 2.22 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 7H), 1.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)。

實例 18. 製備化合物 116a



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基-苯之製備程序

【0827】 向 3-溴-2-甲基-苯酚(2 g，10.69 mmol，1 當量)於丙酮(30 mL)中之溶液中添加 1,3-二溴丙烷(5.18 g，25.66 mmol，2.62 mL，2.4 當量)及 K_2CO_3 (4.43 g，32.08 mmol，3 當量)，在 60°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物 1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基-苯(1.6 g，5.2 mmol，48.6%產率)。

【0828】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.54 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.27 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H)

步驟 B. (3S,5R)-1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-3,5-二甲基-哌嗪之製備程序

【0829】 在 60°C下將 1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基-苯(1.6 g，5.19 mmol，1 當量)、(2*S*,6*R*)-2,6-二甲基哌嗪(593.17 mg，5.19 mmol，1 當量)、K_2CO_3 (1.44 g，10.39 mmol，2 當量)於 CH_3CN (20 mL)中之混合物攪拌 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之化合物(3*S*,5*R*)-1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-3,5-二甲基-哌嗪(1.75 g，5.1 mmol，98.7%產率)。

【0830】 **MS (ESI)** *m/z*: 341.1 $[M+H]^+$

【0831】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.86 - 2.84 (m, 2H), 2.74 (dd, *J* = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 2.47 - 2.42 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.95 - 1.90 (m, 2H), 1.53 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

步驟 C. 2-[(2S,6R)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸乙酯之製備程序

【0832】 在 50°C下將(3*S*,5*R*)-1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-3,5-二甲基-哌嗪(1.75 g，5.13 mmol，1 當量)、2-溴乙酸乙酯(856.33 mg，5.13 mmol，567.10 µL，1 當量)、K_2CO_3 (1.42 g，10.26 mmol，2.0 當量)、KI (851.20 mg，5.13 mmol，1 當量)於 CH_3CN (20 mL)中之混合物攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(DCM:MeOH = 1/0 至 10/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物 2-[(2*S*,6*R*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸乙酯(2.0 g，4.7 mmol，91.3%產率)。

【0833】 **MS (ESI)** *m/z*: 429.0 $[M+H]^+$

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【0834】 將 2-[(2*S*,6*R*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸乙酯(200 mg，467.97 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(286.66 mg，467.97 μmol，1 當量)、K_2CO_3 (129.36 mg，935.95 μmol，2.0 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (34.08 mg，46.80 μmol，0.1 當量)在微波管中溶於二噁烷(5 mL)及 H_2O (5 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑，得到粗產物。藉由逆相 HPLC 純化粗產物，得到呈黃色油狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*S*,5*R*)-4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(172 mg，206.4 μmol，44.1% 產率)。

【0835】 **MS (ESI)** *m/z*: 833.5 $[M+H]^+$

步驟 E. 2-[(2S,6R)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸之製備程序

【0836】 在 20°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*S*,5*R*)-4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(270 mg，324.11 μmol，1 當量)、$LiOH•H_2O$ (81.61 mg，1.94 mmol，6.0 當量)於 THF (5 mL)及 H_2O (5 mL)中之混合物攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 THF。將混合物之 pH 調節至 2-3，接著用 DCM (10 mL × 3)萃取。在減壓下濃縮經合併之有機層，得到呈黃色固體狀之

化合物 2-[(2*S*,6*R*)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸(260 mg，322.9 μmol，99.6%產率)。

【0837】 **MS (ESI)** *m/z*: 805.4 $[M+H]^+$

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【0838】 在 25℃下將 2-[(2*S*,6*R*)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸(100 mg，124.22 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(32.08 mg，124.22 μmol，1 當量)、HATU (47.23 mg，124.22 μmol，1 當量)、DIEA (16.06 mg，124.22 μmol，21.64 μL，1.0 當量)於 DMF (3 mL)中之混合物攪拌 2 小時。將 H_2O (20 mL)逐滴添加至反應混合物中。接著過濾混合物且在減壓下濃縮，得到呈粉紅色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*S*,5*R*)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(110 mg，105.2 μmol，84.7%產率)。

【0839】 **MS (ESI)** *m/z*: 523.3.3$[M/2+H]^+$

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

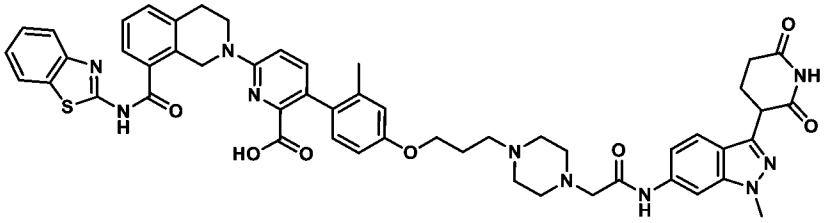
【0840】 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*S*,5*R*)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙

基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(110 mg，105.24 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之混合物，在 40℃下攪拌混合物 4 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*S*,5*R*)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(50.3 mg，49.2 μmol，46.8%產率，96.8%純度)。

【0841】 **MS (ESI)** *m/z*: 989.3 $[M+H]^+$

【0842】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.34 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.01 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.98 - 3.85 (m, 6H), 3.03 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 4H), 2.70 - 2.56 (m, 3H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.42 - 2.12 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 7H), 1.02 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H)。

實例 19. 製備化合物 119



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【0843】 將 4-溴-3-甲基-苯酚(382.75 mg，2.05 mmol，1 當量)、4-(3-羥丙基)哌

嗪-1-甲酸三級丁酯(500 mg，2.05 mmol，1 當量)、PPh_3 (697.77 mg，2.66 mmol，1.3 當量)於 THF (9 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 0°C下逐滴添加 DIAD (496.56 mg，2.46 mmol，477.46 µL，1.2 當量)。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。用 H_2O (5 mL × 3)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。用鹽水(5 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-47%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(450 mg，870.9 µmol，42.5%產率，80%純度)。

【0844】 **MS (ESI)** *m/z*: 414.9 $[M+H]^+$。

【0845】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 3.2, 3.2 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.43 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

步驟 B. 1-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌嗪之製備程序

【0846】 向 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(450 mg，1.09 mmol，1 當量)之溶液中添加 HCl/二噁烷(4 M，4.50 mL，16.53 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之化合物 1-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌嗪(400 mg，粗物質)。

【0847】 **MS (ESI)** *m/z*: 315.0 $[M+H]^+$。

步驟 C. 2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯之製備程序

【0848】 向 1-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌嗪(350 mg，1.00 mmol，1 當量，HCl)於 CH_3CN (3 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (414.98 mg，3.00 mmol，3 當量)及 2-溴乙酸乙酯(167.15 mg，1.00 mmol，110.69 µL，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由製備型 TLC (SiO_2，

DCM:MeOH = 30:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物 2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯(230 mg，518.3 μmol，51.7%產率，90%純度)。

【0849】 **MS (ESI)** *m/z*: 401.1 $[M+H]^+$

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【0850】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(260 mg，424.46 μmol，1 當量)、2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯(225.99 mg，509.35 μmol，90%純度，1.2 當量)於二噁烷(3 mL)中之混合物中添加 KF (1.5 M，848.92 μL，3 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (30.91 mg，42.45 μmol，0.1 當量)。添加後，將混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。用 H_2O 6 mL 稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(5 mL × 4)萃取。用鹽水(5 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-9%二氯甲烷/甲醇之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(220 mg，218.6 μmol，51.5%產率，80%純度)。

【0851】 **MS (ESI)** *m/z*: 805.3 $[M+H]^+$

【0852】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 5.2, 4.0 Hz, 2H), 7.38 - 7.34 (m, 3H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 2.4, 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 3.2, 2.8 Hz, 1H), 4.11 - 4.07 (m, 2H), 4.03 - 3.98 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.06

(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.72 - 2.57 (m, 12H), 2.36 (s, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.69 - 1.54 (m, 4H), 1.18 (s, 9H)

步驟 E. 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]哌嗪-1-基]乙酸之製備程序

【0853】 在 25°C下向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(220 mg，218.64 μmol，80%純度，1 當量)於 THF (2 mL)中之溶液中添加 LiOH (15.71 mg，655.91 μmol，3 當量)及 H_2O (0.5 mL)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 THF。用 1 M HCl 將水相調節至 pH = 4-5。過濾反應混合物。在乙酸乙酯中稀釋固體。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之化合物 2-[4-[3-[4- [6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]哌嗪-1-基]乙酸(160 mg，粗物質)。

【0854】 **MS (ESI)** *m/z*: 777.2 $[M+H]^+$

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【0855】 向 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]哌嗪-1-基]乙酸(80 mg，102.97 μmol，1 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 HATU (46.98 mg，123.56 μmol，1.2 當量)、DIPEA (39.92 mg，308.90 μmol，53.80 μL，3 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(31.91 mg，123.56 μmol，1.2 當量)。在 25°C下攪拌混合物 3 小時。藉由添加 H_2O (2mL)淬滅反應混合物。過濾反應混合物且用水(5 mL)洗滌。在 DCM (10 mL)中稀釋固體。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，

過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(90 mg，粗物質)。

【0856】 **MS (ESI)** *m/z*: 1017.4 $[M+H]^+$

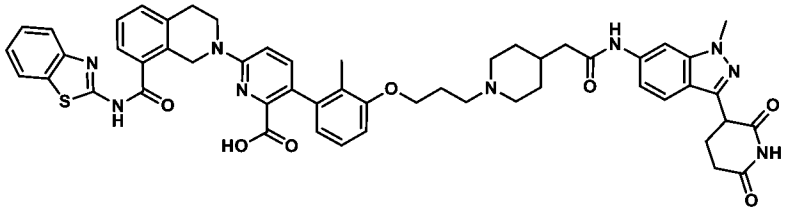
步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【0857】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(90 mg，88.48 μmol，1 當量)於 DCM (0.5 mL)中之溶液中添加 TFA (770.00 mg，6.75 mmol，500.00 μL，76.32 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(12.5 mg，12.2 μmol，13.8%產率，94.3%純度)。

【0858】 **MS (ESI)** *m/z*: 961.1 $[M+H]^+$

【0859】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.86 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 2H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 - 7.33 (m, 6H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.73 - 6.68 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.92 - 3.91 (m, 5H), 3.61 - 3.56 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.05 - 2.99 (m, 4H), 2.97 - 2.94 (m, 1H), 2.61 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.03 (s, 4H), 1.89 - 1.84 (m, 2H)。

實例 20. 製備化合物 120



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 2-[1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【0860】 1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基-苯(800 mg，2.60 mmol，1 當量)、2-(4-哌啶基)乙酸乙酯(444.76 mg，2.60 mmol，1 當量)、K_2CO_3 (717.93 mg，5.19 mmol，2.0 當量)於 ACN (20 mL)中之混合物，接著在 50°C下攪拌混合物 4 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 CH_3CN，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，DCM:MeOH = 1/0 至 10/1)純化殘餘物，獲得呈無色油狀之化合物 2-[1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-哌啶基]乙酸乙酯(650 mg，1.6 mmol，62.8%產率)。

【0861】 **MS (ESI)** *m/z*: 398.0 $[M+H]^+$

【0862】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.01 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.95 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 4H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.75 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 1.41 - 1.32 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【0863】 將 2-[1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-哌啶基]乙酸乙酯(400 mg，

1.00 mmol，1 當量) 、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(430.58 mg，702.93 μmol，0.7 當量)、K_2CO_3 (277.57 mg，2.01 mmol，2.0 當量)及 Ad$_2$nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (73.13 mg，100.42 μmol，0.1 當量)在微波管中溶於二噁烷(5 mL)及 H_2O (2 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC (中性條件)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(300 mg，373.1 μmol，37.1%產率)。

【0864】 **MS (ESI)** *m/z*: 804.7 $[M+H]^+$

步驟 C. 2-[1-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-4-哌啶基]乙酸之製備程序

【0865】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(300 mg，373.1 μmol，1 當量)、$LiOH•H_2O$ (93.94 mg，2.24 mmol，6 當量)於 THF (6 mL)及 H_2O (3 mL)中之混合物攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 THF，接著用 HCl (3 M)將 pH 調節至 2-3。接著過濾混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之化合物 2-[1-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-4-哌啶基]乙酸(280 mg，360.8 μmol，96.7%產率)。

【0866】 **MS (ESI)** *m/z*: 776.2 $[M+H]^+$

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【0867】 在 25°C下將 2-[1-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-4-哌啶基]乙酸(100 mg，128.87 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(33.28 mg，128.87 μmol，1 當量)、HATU (49.00 mg，128.87 μmol，1 當量)、DIEA (16.66 mg，128.87 μmol，22.45 μL，1 當量)於 DMF (5 mL)中之混合物攪拌 2 小時。用水 10 mL 稀釋反應混合物，過濾，得到呈黃色固體狀之粗產物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，98.4 μmol，76.4%產率)。

【0868】 **MS (ESI)** *m/z*: 960.3 $[M-56+H]^+$

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

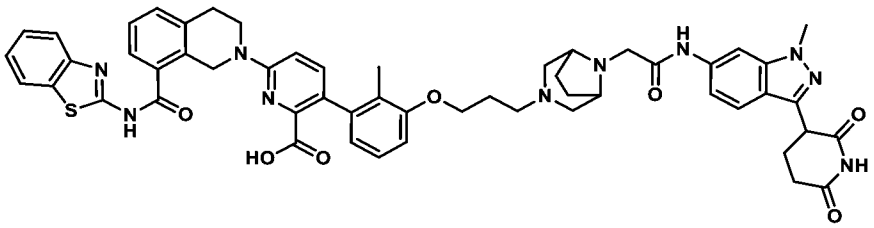
【0869】 在 40°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，98.40 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)中之混合物攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物。藉由逆相 HPLC 純化粗產物，得到呈白色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(35.1 mg，34.8 μmol，35.3%產率，95%純度)。

【0870】 **MS (ESI)** *m/z*: 960.3 $[M+H]^+$

【0871】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.86 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m,

2H), 7.46 - 7.34 (m, 5H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.31 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.99 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H), 3.95 - 3.88 (m, 6H), 3.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 2.71 - 2.56 (m, 4H), 2.35 - 2.32 (m, 1H), 2.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.18 (dd, *J* = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 2.06 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.69 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.36 - 1.23 (m, 2H)。

實例 21. 製備化合物 127



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((1R,5S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (1R,5S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三级丁酯之製備程序

【0872】 向 1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯(1 g，3.25 mmol，1 當量)及(1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.38 g，6.49 mmol，2 當量)於 CH_3CN (10 mL)中之溶液中添加 DIPEA (1.26 g，9.74 mmol，1.70 mL，3 當量)。在 60°C 下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-16%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物(1*R*,5*S*)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三级丁酯(1.5 g，3.4 mmol，50.0%產率)。

【0873】 **MS (ESI)** *m/z:* 441.1 $[M+H]^+$。

步驟 B. (1R,5S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷之製備

程序

【0874】 將(1*R*,5*S*)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三级丁酯(1.5 g，3.41 mmol，1 當量)、HCl/1,4-二噁烷(4 M，10 mL，11.72 當量)於 DCM (5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮混合物，得到呈白色固體狀之化合物(1*R*,5*S*)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷(2 g，粗物質)。

【0875】 **MS (ESI)** *m/z*: 340.8 $[M+H]^+$。

步驟 C. 2-((1R,5S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙酸乙酯之製備程序

【0876】 將(1*R*,5*S*)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷(1 g，2.95 mmol，1 當量)、2-溴乙酸乙酯(984.47 mg，5.90 mmol，651.97 µL，2 當量)及 DIEA (1.14 g，8.84 mmol，1.54 mL，3 當量)於 CH_3CN (30 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。用水 50 mL 稀釋反應混合物且用 EtOAc 50 mL × 3 萃取。用鹽水 50 mL × 3 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，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC (含 0.1% HCOOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物 2-((1*R*,5*S*)- 3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙酸乙酯(800 mg，1.84 mmol，62.5%產率，98%純度)。

【0877】 **MS (ESI)** *m/z*: 426.9 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((1R,5S)-8-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【0878】 將 2-((1*R*,5*S*)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙酸乙酯(150 mg，352.64 µmol，1 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-

3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(216.01 mg，352.64 μmol，1 當量)、KF (1.5 M，705.29 μL，3 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (25.68 mg，35.26 μmol，0.1 當量)在微波管中溶於 1,4-二噁烷(3.5 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 60 分鐘。用水 20 mL 稀釋反應混合物且用 DCM 25 mL × 3 萃取。用鹽水 15 mL × 3 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，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((1*R*,5*S*)-8-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(190 mg，225.84 μmol，64.04%產率，98.78%純度)。

【0879】 **MS (ESI)** *m/z*: 831.7 $[M+H]^+$。

步驟 E. 2-((1R,5S)-3-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙酸之製備程序

【0880】 將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((1*R*,5*S*)-8-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(190 mg，228.63 μmol，1 當量)及 $LiOH·H_2O$ (28.78 mg，685.89 μmol，3 當量)於 THF (1.5 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮混合物，得到呈白色固體狀之化合物 2-((1*R*,5*S*)-3-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙酸(150 mg，186.8 μmol，81.7%產率)。

【0881】 **MS (ESI)** *m/z*: 803.5 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-

((1R,5S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【0882】 向 2-((1*R*,5*S*)-3-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙酸(100 mg，124.54 μmol，1 當量)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 DIEA (48.29 mg，373.61 μmol，65.07 uL，3 當量)及 HATU (56.82 mg，149.44 μmol，1.2 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(35.38 mg，136.99 μmol，1.1 當量)。在 25℃下攪拌混合物 1 小時。用水(30 mL)稀釋反應物且用 DCM (20mL × 2)萃取。用鹽水(30 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1，Rf =0.5)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((1*R*,5*S*)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，115.0 μmol，92.3%產率)。

【0883】 **MS (ESI)** *m/z*: 1043.1 $[M+H]^+$。

步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((1R,5S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

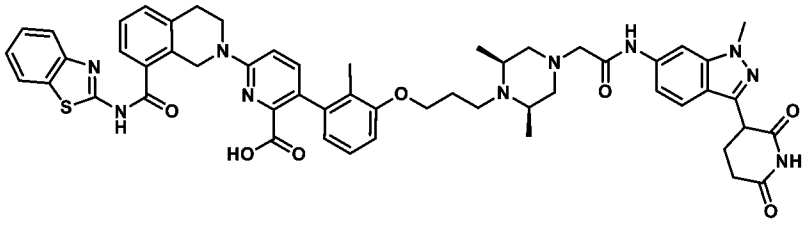
【0884】 將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((1*R*,5*S*)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，95.86 μmol，1 當量)於 TFA (0.5 mL)及 DCM (0.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混

合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((1*R*,5S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(28.6 mg，28.9 μmol，30.1%產率，99.5%純度)。

【0885】 **MS (ESI)** *m/z*: 494.3 $[M/2+H]^+$。

【0886】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.86 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.33 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.94 - 3.91 (m, 4H), 3.20 (s, 4H), 3.12 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 4H), 2.42 - 2.23 (m, 4H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 2H)。

實例 22. 製備化合物 131a



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,6S)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. (3R,5S)-4-(3-碘丙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【0887】 向(3*R*,5*S*)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(2.0 g，9.33 mmol，1 當量)於 CH_3CN (5 mL)中之溶液中添加 1,3-二碘丙烷(2.76 g，9.33 mmol，1.08 mL，1 當量)及 K_2CO_3 (1.29 g，9.33 mmol，1 當量)。在 60°C下攪拌混合物 12 小時。在

減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物(3*R*,5*S*)-4-(3-碘丙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.0 g，2.62 mmol，28.0%產率)。

【0888】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.23 - 5.07 (m, 1H), 3.96 - 3.58 (m, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.05 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.64 - 2.28 (m, 4H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.52 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.02 (d, *J* = 5.2 Hz, 6H)。

步驟 B. (3R,5S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【0889】 向(3*R*,5*S*)-4-(3-碘丙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1 g，2.62 mmol，1 當量)於 CH_3CN (15 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (1.08 g，7.85 mmol，3 當量)及 3-溴-2-甲基-苯酚(489.26 mg，2.62 mmol，1 當量)。在 60°C下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，DCM:MeOH = 1/0 至 10/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物(3*R*,5*S*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(540 mg，1.22 mmol，46.7%產率)。

【0890】 **MS (ESI)** *m/z*: 443.3 $[M+H]^+$

步驟 C. (2R,6S)-1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2,6-二甲基-哌嗪之製備程序

【0891】 向(3*R*,5*S*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(500 mg，1.13 mmol，1 當量)於 EtOAc (5 mL)中之溶液中添加 HCl/EtOAc (3 M，1.13 mL，3 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 EtOAc，得到呈白色固體狀之粗產物(2*R*,6*S*)-1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2,6-二甲基-哌嗪(420 mg，1.11 mmol，98.1%產率)。

【0892】 **MS (ESI)** *m/z*: 342.8 $[M+H]^+$

步驟 D. 2-[(3R,5S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸乙

酯之製備程序

【0893】 向(2*R*,6*S*)-1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2,6-二甲基-哌嗪(420 mg，1.23 mmol，1 當量)於 CH_3CN (10 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (510.25 mg，3.69 mmol，3 當量)及 2-溴乙酸乙酯(205.52 mg，1.23 mmol，136.10 µL，1 當量)。在 60°C下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物，用 EtOAc (10 mL)洗滌，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，DCM:MeOH = 1/0 至 10/1)純化殘餘物，得到呈粉紅色固體狀之化合物 2-[(3*R*,5*S*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸乙酯(350 mg，818.9 µmol，66.5%產率)。

【0894】 **MS (ESI)** *m/z*: 429.3 $[M+H]^+$

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,6S)-4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【0895】 向 2-[(3*R*,5*S*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸乙酯(250 mg，584.97 µmol，1 當量)在微波管溶於二噁烷(5 mL)及 H_2O (1 mL)中之溶液中添加 6-[8-(*3H*-吲哚-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(347.77 mg，584.97 µmol，1 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (42.60 mg，58.50 µmol，0.1 當量)及 K_2CO_3 (242.54 mg，1.75 mmol，3 當量)。將反應混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物。藉由逆相 HPLC 純化粗產物，得到呈黃色油狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2*R*,6*S*)-4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，120.04 µmol，20.52%產率)。

【0896】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.23 (s, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H),

7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.41 - 7.24 (m, 6H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 7.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 1H), 6.73 - 6.64 (m, 2H), 5.04 - 4.89 (m, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.06 - 3.90 (m, 4H), 3.40 - 3.20 (m, 4H), 3.19 - 3.16 (m, 2H), 3.03 - 2.96 (m, 2H), 2.87 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.92 - 1.88 (m, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.23 - 1.18 (m, 3H), 1.09 (s, 9H)。

步驟 F. 2-[(3R,5S)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸之製備程序

【0897】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2*R*,6*S*)-4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，120.04 μmol，1 當量)於 THF (3 mL)及 H_2O (1 mL)中之溶液中添加 $LiOH.H_2O$ (50.4 mg，12.00 μmol，10 當量)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。用 H_2O (10 mL)稀釋所得殘餘物且調節至 pH = 3-4。接著用 EtOAc 10 mL (10 mL × 3)萃取混合物，且用鹽水(10 mL)洗滌經合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之粗產物 2-[(3*R*,5*S*)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸(84 mg，104.3 μmol，86.9%產率，100%純度)。

【0898】 **MS (ESI)** *m/z*: 805.2 $[M+H]^+$

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,6S)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【0899】 向 2-[(3*R*,5*S*)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-

1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸(84 mg，104.35 μmol，1 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(26.95 mg，104.35 μmol，1 當量)、HATU (39.68 mg，104.35 μmol，1 當量)及 DIEA (13.49 mg，104.35 μmol，18.18 μL，1 當量)。在 25℃下攪拌混合物 2 小時。用水(10 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (10 mL)萃取。過濾經合併之萃取物且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之粗產物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3- [(2*R*,6*S*)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(80 mg，67.3 μmol，64.5%產率，88%純度)。

【0900】 **MS (ESI)** *m/z*: 523.2 $[M/2+H]^+$

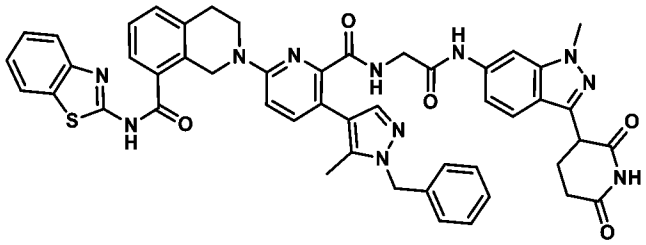
步驟 H. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2R,6S)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【0901】 在 25℃下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2*R*,6*S*)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(70 mg，66.97 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之溶液攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物。藉由逆相 HPLC 純化粗產物，得到呈白色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2*R*,6*S*)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(41.2 mg，39.6 μmol，59.2%產率，94.9%純度)。

【0902】 **MS (ESI)** *m/z*: 989.7 $[M+H]^+$。

【0903】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.90 (s, 1H), 9.90 - 9.85 (m, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 2H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.02 - 4.95 (m, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.95 - 3.89 (m, 5H), 3.12 (s, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 2.78 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 2.64 (dt, J = 5.6, 10.4 Hz, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.94 - 1.90 (m, 3H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.07 - 0.99 (m, 6H)。

實例 23. 製備化合物 135



N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[5-(1-苯甲基-5-甲基-吡唑-4-基)-6-[[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]胺甲醯基]-2-吡啶基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-8-甲醯胺

步驟 A. 1-苯甲基-4-碘-吡唑之製備程序

【0904】 向溴甲基苯(13.6 g，79.6 mmol，9.45 mL，1.05 當量)及 4-碘-1H-吡唑(14.7 g，75.8 mmol，1 當量)於丙酮(200 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (26.2 g，189 mmol，2.5 當量)。在 70°C下攪拌混合物 4 小時。完成後，過濾反應物且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化粗產物。獲得呈灰白色固體狀之 1-苯甲基-4-碘-吡唑(20.4 g，68.2 mmol，90.0%產率，95%純度)。

【0905】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3Cl) δ = 7.46 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.22 - 7.28 (m, 3 H), 7.14 (dd, J = 8.0, 1.75 Hz, 2 H), 5.21 (s, 2 H)

步驟 B. 1-苯甲基-4-碘-5-甲基-吡唑之製備程序

【0906】 在-70°C下向 1-苯甲基-4-碘-吡唑(10.0 g，35.2 mmol，1 當量)於 THF (100 mL)中之溶液中添加 LDA (2 M，21.1 mL，1.2 當量)，接著在-70°C下攪拌混合物 30 分鐘。在-70°C下逐滴添加 MeI (5.50 g，38.7 mmol，2.41 mL，1.1 當量)。接著在 25°C下攪拌混合物 5 小時。完成後，用飽和 NH_4Cl 溶液(50 ml)淬滅反應物且用乙酸乙酯(70 ml × 3)萃取。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 1-苯甲基-4-碘-5-甲基-吡唑(9.6 g，粗物質)。

【0907】 **MS (ESI)** *m/z*: 298.7 $[M+H]^+$。

步驟 C. 1-苯甲基-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑之製備程序

【0908】 向 1-苯甲基-4-碘-5-甲基-吡唑(8.50 g，28.5 mmol，1 當量)及 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(14.6 g，114 mmol，16.6 mL，4 當量)於 CH_3CN (100 mL)中之溶液中添加 TEA (11.5 g，114 mmol，15.9 mL，4 當量)及環戊基(二苯基)磷烷;二氯甲烷;二氯鈀;鐵(2.33 g，2.85 mmol，0.1 當量)。在 80°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 4 小時。將反應混合物分配於水(100 mL)與乙酸乙酯(200 mL)之間。分離有機相，用乙酸乙酯(200 mL × 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 1-苯甲基-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑(7.00 g，21.1 mmol，74.1%產率，90%純度)。

【0909】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.67 (s, 1 H), 7.13 - 7.27 (m, 3 H), 7.02 (d, *J* =7.2 Hz, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 1.15 - 1.23 (m, 12 H)

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-(1-苯甲基-5-甲基-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【0910】 向 1-苯甲基-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)

吡唑(571 mg，1.92 mmol，1.3 當量)及 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-溴-吡啶-2-甲酸三級丁酯(833 mg，1.47 mmol，1 當量)於二噁烷(10 mL)及 H_2O (3 mL)中之溶液中添加[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(215 mg，295 μmol，0.2 當量)及 K_2CO_3 (611 mg，4.42 mmol，3 當量)。在 100℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。將反應混合物分配於水(30 mL)與乙酸乙酯(30 mL)之間。分離有機相，用乙酸乙酯(30 mL × 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-(1-苯甲基-5-甲基-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(0.9 g，1.23 mmol，83.7%產率，90%純度)，其直接用於下一步驟中。

【0911】 **MS (ESI)** *m/z*: 657.4 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-(1-苯甲基-5-甲基-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸之製備程序

【0912】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-(1-苯甲基-5-甲基-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(0.9 g，1.37 mmol，1 當量)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加 TFA (7.70 g，67.5 mmol，5 mL，49.3 當量)。在 25℃下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-(1-苯甲基-5-甲基-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸(867 mg，粗物質)，其直接用於下一步驟中。

步驟 F. 2-[[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-(1-苯甲基-5-甲基-吡唑-4-基)吡啶-2-羰基]胺基]乙酸甲酯之製備程序

【0913】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-(1-苯甲基-5-甲基-吡唑-4-基)吡啶-2-甲酸(260 mg，433 μmol，1 當量)於 DMF (5 mL)

中之溶液中添加 HATU (197 mg，519 μmol，1.2 當量)及 DIEA (168 mg，1.30 mmol，226 μL，3 當量)。在 25℃下攪拌混合物 30 分鐘。將 2-胺基乙酸甲酯(65.2 mg，519 μmol，1.2 當量，HCl)添加至混合物中且在 25℃下攪拌 1 小時。向反應混合物中添加水(50 mL)，接著過濾混合物，得到粗產物。獲得呈黃色固體狀之 2-[[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-(1-苯甲基-5-甲基-吡唑-4-基)吡啶-2-羰基]胺基]乙酸甲酯(0.2 g，粗物質)，其直接用於下一步驟中。

【0914】 **MS (ESI)** *m/z*: 672.5 $[M+H]^+$。

步驟 G. 2-[[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-(1-苯甲基-5-甲基-吡唑-4-基)吡啶-2-羰基]胺基]乙酸之製備程序

【0915】 向 2-[[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-(1-苯甲基-5-甲基-吡唑-4-基)吡啶-2-羰基]胺基]乙酸甲酯(180 mg，268 μmol，1 當量)於 THF (3 mL)中之溶液中添加 $LiOH.H_2O$ (0.5 M，1 mL，1.87 當量)。在 25℃下攪拌混合物 1 小時。用 HCl 水溶液(1 M)酸化反應混合物直至 pH = 3，接著過濾混合物，得到呈白色固體狀之 2-[[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-(1-苯甲基-5-甲基-吡唑-4-基)吡啶-2-羰基]胺基]乙酸(100 mg，粗物質)，其直接用於下一步驟中。

【0916】 **MS (ESI)** *m/z*: 658.1 $[M+H]^+$。

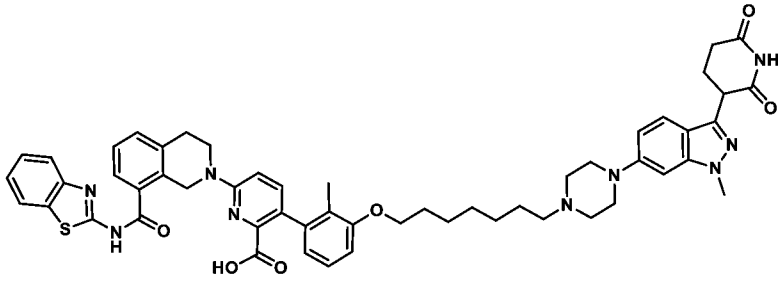
步驟 H. N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[5-(1-苯甲基-5-甲基-吡唑-4-基)-6-[[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]胺甲醯基]-2-吡啶基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-8-甲醯胺之製備程序

【0917】 向 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(47.1 mg，182 μmol，1.2 當量)於 DMF (3 mL)中之溶液中添加 HATU (63.6 mg，167.24 μmol，1.1 當量)及 DIEA (58.9 mg，456 μmol，79.4 μL，3 當量)，接著在 25℃下攪拌混合物 30 分

鐘。將 2-[[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-(1-苯甲基-5-甲基-吡唑-4-基)吡啶-2-羰基]胺基]乙酸(100 mg，152 μmol，1 當量)添加至混合物中且在 25°C下攪拌 30 分鐘。過濾反應混合物。藉由製備型 HPLC 純化濾液。獲得呈黃色固體狀之 N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[5-(1-苯甲基-5-甲基-吡唑-4-基)-6-[[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]胺甲醯基]-2-吡啶基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-8-甲醯胺(10.6 mg，10.9 μmol，7.20%產率，93%純度)。

【0918】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.88 (s, 1 H), 10.16 (s, 1 H), 8.71 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.69 (m, 1 H), 7.57 - 7.64 (m, 2 H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.24 - 7.41 (m, 7 H), 7.17 - 7.24 (m, 2 H), 7.02 - 7.13 (m, 4 H), 5.27 (s, 2 H), 5.05 (s, 2 H), 4.32 (m, 1 H), 4.07 (m, 2 H), 3.98 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 2.96 - 3.07 (m, 3 H), 2.62 - 2.67 (m, 1 H), 2.27 - 2.35 (m, 1 H), 2.16 (s, 1 H), 2.03 (s, 3 H)

實例 24. 製備化合物 137



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)庚基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【0919】 向 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(5 g，9.99 mmol，

1.00 當量)於二噁烷(60 mL)中之溶液中添加 RuPhos (932.55 mg，2.00 mmol，0.20 當量)、Cs_2CO_3 (9.77 g，29.98 mmol，3.00 當量)、哌嗪-1-甲酸三級丁酯(5.58 g，29.98 mmol，3.00 當量)及 $Pd(dba)_2$ (574.56 mg，999.23 μmol，0.10 當量)。在 100°C 下攪拌混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑，接著用 H_2O (100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用 H_2O (100 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 3/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(5.6 g，9.25 mmol，92.52% 產率)。

【0920】 **MS (ESI)** *m/z*: 606.5 $[M+H]^+$。

步驟 B. 4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【0921】 在 N_2 氛圍下向 4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(5.6 g，9.25 mmol，1.00 當量)於 THF (40 mL)及 EtOH (30 mL)中之溶液中添加 $Pd(OH)_2$ (2.86 g，4.07 mmol，20%純度，0.30 當量)及 Pd/C (2.85 g，2.72 mmol，10%純度，0.20 當量)、AcOH (2.45 g，40.73 mmol，2.33 mL，3.00 當量)。將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 50°C下於 H_2 (50 Psi)下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(2.6 g，6.08 mmol)。

【0922】 **MS (ESI)** *m/z*: 428.5 $[M+H]^+$。

步驟 C. 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【0923】 向 4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(2.4 g，5.61 mmol，1.00 當量)於 DCM (25 mL)中之溶液中添加 HCl/二噁烷(4 M，1.40 mL，1.00 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應

混合物，得到呈白色固體狀之 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(1 g，2.75 mmol，48.9%產率)。

【0924】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ = 10.87 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 4H), 3.26 (s, 4H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.32 - 2.13 (m, 2H)

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7- (4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)庚基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【0925】 在25℃下向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-((7-側氧基庚基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，141.87 μmol，1.00 當量)於 DCM (1.5 mL)中之溶液中添加 NMM (14.35 mg，141.87 μmol，15.60 μL，1.00 當量)及 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(56.78 mg，156.06 μmol，1.10 當量，HCl)持續 4 小時。將 $NaBH_3CN$ (26.75 mg，425.61 μmol，3.00 當量)添加至混合物中且在 25℃下攪拌 1 小時。用水(20 mL)稀釋反應物且用 DCM 30 mL (30 mL × 3)萃取。用鹽水 20 mL (20 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-((7-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)庚基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，95.6 μmol，67.4%產率，97.2%純度)。

【0926】 **MS (ESI)** *m/z*: 960.7 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7- (4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)庚基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

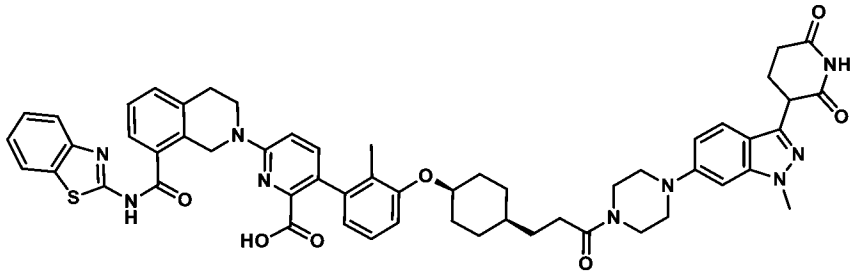
【0927】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-

((7-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)庚基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，98.40 μmol，1.00 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，137.26 當量)。在 40°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-((7-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)庚基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(35.9 mg，34.6 μmol，35.2%產率，97.1%純度，FA)。

【0928】 **MS (ESI)** *m/z*: 960.1 $[M+H]^+$。

【0929】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ = 13.05 - 12.70 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.40 (m, 5H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 4H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 3.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.59 - 3.53 (m, 2H), 3.01 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 4H), 2.65 - 2.57 (m, 6H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.78 - 1.72 (m, 2H), 1.55 (s, 2H), 1.49 - 1.44 (m, 2H), 1.41 - 1.32 (m, 4H)

實例 25. 製備化合物 138b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-3-側氧基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【0930】 向 3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]環己基]丙酸(150 mg，200.83 μmol，1 當量)、3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(87.68 mg，240.99 μmol，1.2 當量，HCl)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 HATU (91.63 mg，240.99 μmol，1.2 當量)及 DIEA (77.87 mg，602.48 μmol，104.94 μL，3 當量)。在 25℃下攪拌混合物 2 小時。用水(10 mL)稀釋反應混合物且過濾，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3- [4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-3-側氧基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(170 mg，粗物質)。

【0931】 **MS (ESI)** *m/z*: 529.0 $[1/2M+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

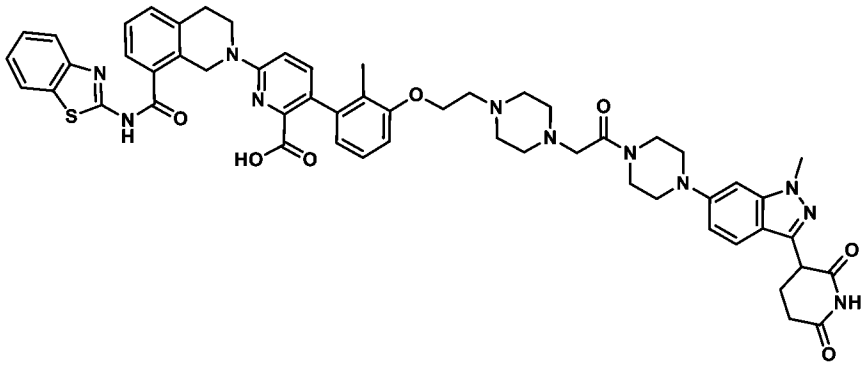
【0932】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-3-側氧基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(170 mg，160.94 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，83.92 當量)。在 25℃下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

(21.1 mg，20.1 μmol，12.5%產率，95.1%純度)。

【0933】 **MS (ESI)** *m/z*: 500.9 $[1/2M+H]^+$。

【0934】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.12 - 12.29 (m, 2H), 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 2H), 6.91 - 6.86 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.26 (dd, *J* = 5.0, 9.2 Hz, 1H), 3.93 - 3.90 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.61 (d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.24 - 3.16 (m, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.41 - 2.36 (m, 2H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.91 - 1.86 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 1.6 Hz, 4H), 1.50 - 1.44 (m, 2H), 1.41 - 1.20 (m, 4H)

實例 26. 製備化合物 141



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【0935】 向 2-(4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸

(100 mg，131.08 μmol，1 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 HATU (64.79 mg，170.40 μmol，1.3 當量)、DIEA (50.82 mg，393.23 μmol，68.49 μL，3 當量)及 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(52.46 mg，144.18 μmol，1.1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2- (4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(70 mg，65.28 μmol，49.80%產率)。

【0936】 **MS (ESI)** *m/z*: 1072.6 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2- (4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

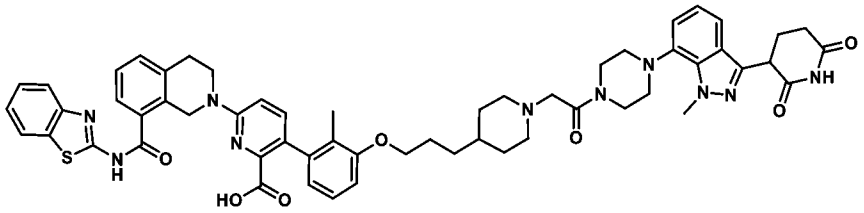
【0937】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(70 mg，65.28 μmol，1 當量)於 DCM (0.5 mL)中之溶液中添加 TFA (770.00 mg，6.75 mmol，0.5 mL，103.44 當量)。在 40°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(18.5 mg，16.8 μmol，25.7%產率，96.5%純度)。

【0938】 **MS (ESI)** *m/z*: 1016.7 $[M+H]^+$。

【0939】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.86 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.32 (m, 7H),

7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.92 - 6.87 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 4.08 - 4.04 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.25 (m, 4H), 3.19 (s, 4H), 3.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.72 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 6H), 2.46 (s, 2H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.89 (s, 3H)

實例 27. 製備化合物 144



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【0940】 向 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸(70 mg，90.21 μmol，1 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(29.53 mg ，90.21 μmol ，1 當量) 、HATU (34.30 mg ，90.21 μmol，1 當量)及 DIEA (11.66 mg，90.21 μmol，15.71 μL，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之粗產物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(70 mg，38.05 μmol，42.18%產率，59%純度)。

【0941】 **MS (ESI)** *m/z*: 543.4 $[M/2+H]^+$

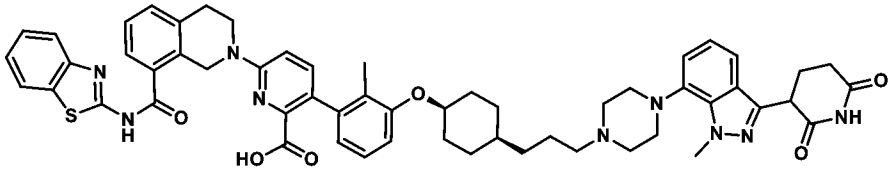
步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【0942】 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(70 mg，64.50 μmol，1當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (2 mL)中之溶液。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑，得到粗產物。藉由逆相 HPLC 純化粗產物，得到呈白色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(15.9 mg，14.6 μmol，22.6%產率，94.1%純度)。

【0943】 **MS (ESI)** *m/z*: 1029.1 $[M+H]^+$。

【0944】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.84 - 7.65 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 4H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.84 (m, 3H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.59 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.97 - 3.86 (m, 3H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 3.37 - 3.21 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.03 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.87 - 2.72 (m, 4H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.48 - 2.24 (m, 4H), 2.15 - 1.98 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 1.75 - 1.62 (m, 5H), 1.38 - 1.31 (m, 2H), 1.18 (s, 2H), 0.93 - 0.63 (m, 1H)。

實例 28. 製備化合物 147b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲酸甲酯之製備程序

【0945】 在 25°C下向 3-溴-2-甲基-苯酚(5.91 g，31.61 mmol，1 當量)於甲苯(50 mL)中之溶液中添加 4-羥基環己烷甲酸甲酯(5 g，31.61 mmol，1 當量)及 2-(三丁基-λ^5-亞磷烷基)乙腈(9.15 g，37.93 mmol，1.2 當量)。將反應混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 10/1)純化殘餘物。獲得呈無色油狀之化合物 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲酸甲酯(22.8 g，43.9 mmol，69.6%產率，62.9%純度)。

步驟 B. [4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]甲醇之製備程序

【0946】 在 0°C下於 N_2 下向 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲酸甲酯(7.61 g，14.65 mmol，62.98%純度，1 當量)於 THF (70 mL)中之溶液中逐滴添加 $LiAlH_4$ (555.86 mg，14.65 mmol，1 當量)。在 0°C下於 N_2 下攪拌反應混合物 2 小時。用 Na_2SO_4•10 H_2O (100 mg)淬滅反應混合物且緩慢升溫至 20°C。過濾混合物且用 DCM (50 mL)洗滌。接著在減壓下濃縮有機層，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 至 20/1)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]甲醇(8.4 g，27.7 mmol，63.0%產率，98.7%純度)。

【0947】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 3.52 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.66 - 1.61 (m, 3H), 1.59 - 1.53 (m, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 2H)

步驟 C. 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲醛之製備程序

【0948】 在-70°C下於 N_2 氛圍下將 DMSO (4.39 g，56.15 mmol，4.39 mL，4 當量)於 DCM (80 mL)中之溶液逐滴添加至乙二醯二氯(3.56 g，28.07 mmol，2.46 mL，2 當量)於 DCM (5 mL)中之溶液中。在-70°C下攪拌混合物 30 分鐘。此後，在-70°C下逐滴添加含[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]甲醇(4.2 g，14.04 mmol，1 當量)之 DCM (5 mL)。在-70°C下攪拌溶液 30 分鐘。接著將 TEA (8.52 g，84.22 mmol，11.72 mL，6 當量)添加至溶液中。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 1 小時。用水 20 mL 稀釋反應混合物且用 DCM 60 mL (20 mL × 3)萃取。用鹽水(10 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲醛(9.33 g，粗物質)。

步驟 D. (E)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙-2-烯酸乙酯之製備程序

【0949】 在 0°C下向 NaH (282.62 mg，7.07 mmol，60%純度，2.1 當量)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 2-二乙氧基磷醯基乙酸乙酯(1.51 g，6.73 mmol，1.34 mL，2 當量)。在 0°C下攪拌混合物 4 小時。接著添加 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲醛(1 g，3.36 mmol，1 當量)且在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在 0°C下藉由添加飽和 NH_4Cl (10 mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯 60 mL (20 mL × 3)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物(E)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙-2-烯酸乙酯(1.2 g，2.3 mmol，68.8%產率，74%純度)。

【0950】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.86 - 5.79 (m, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 4.24 - 4.19 (m, 2H), 2.37 - 2.32 (m, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 1.66 - 1.62 (m, 4H), 1.36 - 1.28 (m, 5H)

步驟 E. 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙酸乙酯之製備程序

【0951】 在 N_2 氛圍下向(*E*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙-2-烯酸乙酯(1.14 g，3.11 mmol，1 當量)於 EtOH (10 mL)中之溶液中添加 PtO_2 (141.43 mg，622.81 μmol，0.2 當量)。將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 25°C下於 H_2 (15 Psi)下攪拌混合物 40 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙酸乙酯(890 mg，粗物質)。

【0952】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 1H), 4.16 (m, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 5H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 5H), 1.44 - 1.33 (m, 4H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

【0953】 **SFC** (EC2592-447-P1)：管柱：Chiralpak AD - 3 50 x 4.6 mm I.D.，3um 移動相：相 A 代表 CO_2，且相 B 代表 MeOH (0.05% DEA)；梯度溶離：MeOH (0.05% DEA) 於 CO_2 中 5%至 40% 流動速率：3 mL/min；偵測器：PDA；管柱溫度：35°C；背壓：100 巴"

步驟 F. 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙-1-醇之製備程序

【0954】 在 0°C下於 N_2 下向 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙酸乙酯(280 mg，758.21 μmol，1 當量)於 THF (3 mL)中之溶液中逐滴添加 $LiAlH_4$ (34.53 mg，909.85 μmol，1.2 當量)。在 0°C下於 N_2 下攪拌反應混合物 2 小時。用 Na_2SO_4•10 H_2O (10 mg)淬滅反應混合物且緩慢升溫至 20°C。過濾混合物且用 DCM (10 mL)洗滌。接著在減壓下濃縮有機層，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 至 20/1)純化殘餘物。獲得呈無色油狀之化合物 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙-1-醇(160 mg，433.67 μmol，57.20%產率，88.7%純度)。

步驟 G. 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙醛之製備程序

【0955】 在-70°C下於 N_2 氛圍下將 DMSO (135.53 mg，1.73 mmol，135.53 μL，

4 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液逐滴添加至乙二醯二氯(110.09 mg，867.33 μmol，75.92 μL，2 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中。在-70°C下攪拌混合物 30 分鐘。此後，在-70°C下逐滴添加含 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙-1-醇(160 mg，433.67 μmol，88.7%純度，1 當量)之 DCM (1 mL)。在-70°C下攪拌溶液 30 分鐘。接著將 TEA (263.30 mg，2.60 mmol，362.17 μL，6 當量)添加至溶液中。在 25°C 下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 1 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (10 mL × 3)萃取。用鹽水(10 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙醛(215 mg，粗物質)。

步驟 H. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之程序

【0956】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(327.33 mg，534.37 μmol，1.1 當量)、3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙醛(200 mg，485.80 μmol，79%純度，1 當量)、KF (84.67 mg，1.46 mmol，34.14 μL，3 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(70.76 mg，97.16 μmol，0.2 當量)在微波管中溶於二噁烷(4 mL)及 H_2O (0.4 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 60 分鐘。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(240 mg，292.9 μmol，60.3%產率，89.2%純度)。

【0957】 **MS (ESI)** *m/z*: 731.5 $[M+H]^+$。

步驟 I. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-

[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之程序

【0958】 在 25°C下向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(140 mg，191.54 μmol，1 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(69.69 mg，191.54 μmol，1 當量，HCl)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。在 25°C下將 $NaBH(OAc)_3$ (121.79 mg，574.62 μmol，3 當量)添加至混合物中。在 25°C下攪拌反應混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 20:1)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(240 mg，148.06 μmol，77.3%產率，64.3%純度)。

【0959】 **MS (ESI)** *m/z*: 1042.5 $[M+H]^+$。

步驟 J. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

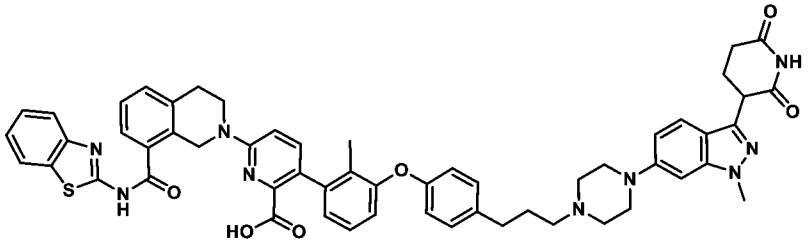
【0960】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(240 mg，148.06 μmol，64.3%純度，1 當量)於 DCM (1.5 mL)及 TFA (1.5 mL)中之溶液攪拌 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙

基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(28.9 mg，28.5 μmol，19.2%產率，96.9%純度)。

【0961】 **MS (ESI)** *m/z*: 986.5 $[M+H]^+$。

【0962】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 2H), 6.96 - 6.84 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.33 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 3H), 2.69 - 2.58 (m, 3H), 2.43 - 2.25 (m, 5H), 2.18 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 5H), 1.62 - 1.46 (m, 6H), 1.43 - 1.10 (m, 6H)。

實例 29. 製備化合物 149



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸甲酯之製備程序

【0963】 將 3-(4-羥苯基)丙酸甲酯(4.64 g，25.74 mmol，1.0 當量)、1,3-二溴-2-甲基-苯(12.87 g，51.49 mmol，2.0 當量)、Cs_2CO_3 (12.58 g，38.61 mmol，1.5 當量)及 2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮(1.19 g，6.44 mmol，1.33 mL，0.25 當量)於 NMP (50 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 120°C下於 N_2 氛圍下向混合物中添加 CuI (980.56 mg，5.15 mmol，0.2 當量)持續 12 小時。在 25°C下藉由添加水 30 mL 淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL)萃取。用 $NaHCO_3$ (50 mL × 2)

洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸甲酯(8.5 g，24.3 mmol，94.5%產率)。

【0964】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.83 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H)

步驟 B. 3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙-1-醇之製備程序

【0965】 在 0°C下向 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙酸甲酯(4.00 g，11.45 mmol，1 當量)於 THF (50 mL)中之混合物中緩慢添加 $LiAlH_4$ (521.62 mg，13.74 mmol，1.2 當量)，接著在 25°C下攪拌混合物 2 小時。將混合物緩慢傾倒至冰水(60 mL)中，酸化至 pH = 4-5，用乙酸乙酯 120 mL (40 mL × 3)萃取，用鹽水 40 mL (20 mL × 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。獲得呈黃色油狀之化合物 3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙-1-醇(3.3 g，10.3 mmol，89.7%產率)。

步驟 C. 3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙醛之製備程序

【0966】 在-70°C下向乙二醯二氯(395.16 mg，3.11 mmol，272.53 µL，2.0 當量)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加 DMSO (486.48 mg，6.23 mmol，486.48 µL，4.0 當量)之混合物且攪拌 0.5 小時。將含 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙-1-醇(0.5 g，1.56 mmol，1.0 當量)之 DCM (10 mL)添加至混合物中且攪拌 0.5 小時。將 TEA (945.09 mg，9.34 mmol，1.30 mL，6 當量)添加至混合物中且在-70°C下攪拌 1 小時。用檸檬酸 20 mL 稀釋反應混合物且用 DCM 45 mL (15 mL × 3)萃取。用 $NaHCO_3$ (10 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-15%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙醛(250

mg，783.2 μmol，50.3%產率)。

【0967】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.71 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 3H), 2.82 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.79 - 2.71 (m, 2H), 2.26 (s, 3H)

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(4-(3-側氧基丙基)苯氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【0968】 將 3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙醛(250 mg，783.23 μmol，1.0 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(479.76 mg，783.23 μmol，1.0 當量)、K_2CO_3 (1.5 M，1.57 mL，3.0 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (114.08 mg，156.65 μmol，0.2 當量)於 1,4-二噁烷(3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 80°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-(4-(3-側氧基丙基)苯氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(200 mg，219.1 μmol，27.9%產率，79.4%純度)。

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【0969】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-(4-(3-側氧基丙基)苯氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，108.99 μmol，79.4%純度，1.0 當量)、3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(42.82 mg，130.78 μmol，1.2 當量)、HCOOH (5.24 mg，108.99 μmol，1 當量)及 $NaBH(OAc)_3$ (34.65 mg，163.48 μmol，1.5 當量)於 DCM (2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃

三次，接著在 25℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(150 mg，粗物質)。

【0970】 **MS (ESI)** *m/z*: 1036.7 $[M+H]^+$。

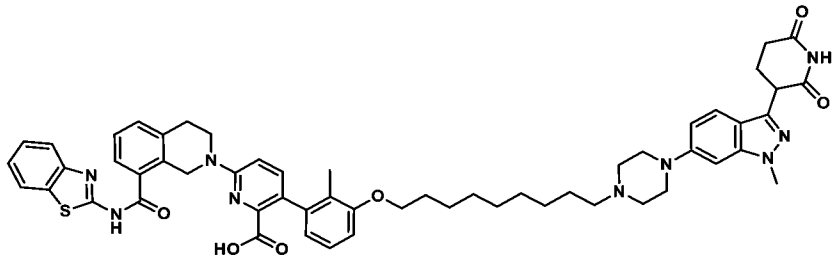
步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【0971】 在 25℃下將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(150 mg，144.75 μmol，1.0 當量)、TFA (16.50 mg，144.75 μmol，10.72 μL，1.0 當量)於 DCM (2 mL)中之混合物攪拌 21 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(20.9 mg，20.1 μmol，13.9%產率，94.4%純度)。

【0972】 **MS (ESI)** *m/z*: 981.2 $[M+H]^+$。

【0973】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.05 - 12.66 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.4, 15.2 Hz, 2H), 6.86 - 6.80 (m, 4H), 4.99 (s, 2H), 4.25 (dd, *J* = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 10H), 2.33 (s, 2H), 2.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.83 - 1.74 (m, 2H)

實例 30. 製備化合物 155



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 9-(3-溴-2-甲基-苯氧基)壬酸乙酯之製備程序

【0974】 向 3-溴-2-甲基-苯酚(2.0 g，10.69 mmol，1 當量)於 CH_3CN (50 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (4.43 g，32.07 mmol，3 當量)及 9-溴壬酸乙酯(2.83 g，10.69 mmol，1 當量)。在 60°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 10/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物 9-(3-溴-2-甲基-苯氧基)壬酸乙酯(3.2 g，8.6 mmol，80.6%產率)。

【0975】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 5H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 1.44 - 1.31 (m, 8H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 B. 9-(3-溴-2-甲基-苯氧基)壬-1-醇之製備程序

【0976】 將 $LiAlH_4$ (204.44 mg，5.39 mmol，1 當量)於 THF (25 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，且在 0°C下添加 9-(3-溴-2-甲基-苯氧基)壬酸乙酯(2.0 g，5.39 mmol，1 當量)，接著在 0°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。在 0°C下用水(0.6 mL)淬滅混合物，接著添加 15%氫氧化鈉水溶液(0.6 mL)及水(0.6 mL)、無水硫酸鈉(2.0 g)。在 25°C下攪拌混合物 30 分鐘，過濾，且溶解於二氯甲烷/甲

醇(4/1，10 mL)中。在 25℃下攪拌混合物 1 小時，過濾，且濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 4/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物 9-(3-溴-2-甲基-苯氧基)壬-1-醇(1.5 g，4.5 mmol，84.6%產率)。

【0977】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.52 - 1.47 (m, 2H), 1.42 - 1.34 (m, 4H), 1.27 (s, 6H)。

步驟 C. 9-(3-溴-2-甲基-苯氧基)壬醛之製備程序

【0978】 在-70℃下經 10 分鐘向 DMSO (759.33 mg，9.72 mmol，759.33 µL，4 當量)於 DCM (20 mL)中之溶液中逐滴添加$(COCl)_2$ (616.76 mg，4.86 mmol，425.35 µL，2 當量)。添加後，在此溫度下攪拌混合物 1 小時，接著在 70℃下於 N_2 氛圍下逐滴添加 9-(3-溴-2-甲基-苯氧基)壬-1-醇(800 mg，2.43 mmol，1 當量)持續 2 小時。在 70℃下於 N_2 下逐滴添加 TEA (1.48 g，14.58 mmol，2.03 mL，6 當量)持續 0.5 小時。在-70℃下攪拌混合物 1 小時。用 DCM (10 ml)萃取反應混合物且在減壓下濃縮以移除溶劑，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 5/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物 9-(3-溴-2-甲基-苯氧基)壬醛(360 mg，1.1 mmol，45.3%產率)。

【0979】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.70 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.57 (m, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 - 1.36 (m, 2H), 1.28 (s, 7H), 0.85 - 0.74 (m, 1H)

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-((9-側氧基壬基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【0980】 將 9-(3-溴-2-甲基-苯氧基)壬醛(300 mg，916.71 µmol，1 當量)、6-[8-

(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(561.53 mg，916.71 μmol，1 當量)、K_2CO_3 (380.09 mg，2.75 mmol，3 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (66.76 mg，91.67 μmol，0.1 當量)在微波管中溶於 1,4-二噁烷(5 mL)及 H_2O (1 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶液，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 2/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-((9-側氧基壬基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(200 mg，272.9 μmol，29.8%產率)。

【0981】 **MS (ESI)** *m/z*: 733.5 $[M+H]^+$

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[9- [4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【0982】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-((9-側氧基壬基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，136.44 μmol，1 當量)於 EtOH (2 mL)中之溶液中添加 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(44.67 mg，136.44 μmol，1 當量)、TFA (15.56 mg，136.44 μmol，10.10 μL，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 0.5 小時，接著將 $NaBH(OAc)_3$ (86.75 mg，409.32 μmol，3 當量)添加至混合物中，且在 25°C下攪拌最終混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，DCM:MeOH = 1/0 至 20/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(15 mg，14.4 μmol，10.5%產率)。

【0983】 **MS (ESI)** *m/z*: 523.0 $[M/2+H]^+$

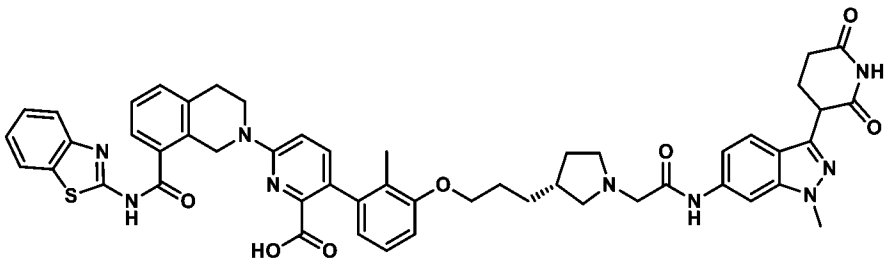
步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[9- [4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【0984】 在 40°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(80 mg，76.61 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之溶液攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(50.2 mg，47.0 μmol，61.3%產率，92.4%純度)。

【0985】 **MS (ESI)** *m/z* : 988.7 $[M+H]^+$。

【0986】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.29 - 12.43 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.98 - 6.84 (m, 4H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.26 (dd, *J* = 4.8, 9.2 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 5H), 3.65 - 3.50 (m, 4H), 3.00 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.97 - 2.81 (m, 4H), 2.72 - 2.58 (m, 4H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.31 (s, 8H)。

實例 31. 製備化合物 160a



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. (3S)-3-[(E)-3-乙氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【0987】 向(3*R*)-3-甲醯基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(4 g，20.08 mmol，1 當量)於 THF (60 mL)中之溶液中添加 NaH (1.20 g，30.11 mmol，60%純度，1.5 當量)，在 0°C下於 N_2 氛圍下攪拌 10 分鐘，接著添加 2-二乙氧基磷醯基乙酸乙酯(9.00 g，40.15 mmol，7.97 mL，2 當量)，在 0°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。在 0°C下藉由緩慢添加水(30 mL)淬滅反應混合物。接著用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取所得混合物。用水(30 mL × 3)洗滌經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-28%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(3*S*)-3-[(E)-3-乙氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(4.5 g，16.7 mmol，83.2%產率)。

【0988】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 6.88 - 6.82 (m, 1H), 5.95 - 5.91 (m, 1H), 5.77 - 5.74 (m, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 2H), 3.48 - 3.43 (m, 1H), 3.38 - 3.29 (m, 2H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 3.08 - 2.94 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.22 - 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

步驟 B. (3R)-3-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【0989】 在 H_2 氛圍(15 Psi)下向(3*S*)-3-[(E)-3-乙氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(4.5 g，16.71 mmol，1 當量)於 EtOH (60 mL)中之溶液中添加

含 PtO_2 (1.14 g，5.01 mmol，0.3 當量)之 EtOH 5 mL。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。過濾混合物且用 EtOH 15 mL (5 mL × 3)洗滌，在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物未經純化即用於下一步驟中。獲得呈白色固體狀之化合物(3*R*)-3-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.8 g，粗物質)。

【0990】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.08 - 4.03 (m, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 3.30 - 3.29 (m, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 2.34 - 2.30 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.90 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.24 - 1.16 (m, 3H)。

步驟 C. (3R)-3-(3-羥丙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【0991】 向(3*R*)-3-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.5 g，12.90 mmol，1 當量)於 THF (40 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (489.55 mg，12.90 mmol，1 當量)。在 0°C下攪拌混合物 2 小時。在 0°C下藉由添加水(0.49 mL)及 15% NaOH (0.49 mL)淬滅反應混合物，接著用水(5 mL)稀釋且用乙酸乙酯(15 mL × 3)萃取。用水(15 mL × 3)洗滌經合併之有機層，在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-40%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(3*R*)-3-(3-羥丙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.6 g，11.34 mmol，87.9%產率)。

【0992】 **MS (ESI)** *m/z*: 130.5 $[M+H-100]^+$

步驟 D. (3R)-3-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【0993】 將(3*R*)-3-(3-羥丙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.6 g，11.34 mmol，1 當量)、3-溴-2-甲基-苯酚(2.54 g，13.61 mmol，1.2 當量)、2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(3.28 g，13.61 mmol，1.2 當量)於甲苯(30 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-17%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(3*R*)-3-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]吡咯啶-1-甲酸三級

丁酯(3.4 g，8.0 mmol，70.7%產率，94%純度)。

【0994】 **MS (ESI)** *m/z*: 300.2 $[M+H-100]^+$

步驟 E. (3R)-3-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]吡咯啶之製備程序

【0995】 (3*R*)-3-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.4 g，8.54 mmol，1 當量)於 HCl/二噁烷(4 M) (10 mL)中之溶液。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物未經純化即用於下一步驟中。獲得呈白色固體狀之化合物(3*R*)-3-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]吡咯啶(2.8 g，粗物質)。

步驟 F. 2-[(3R)-3-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]吡咯啶-1-基]乙酸乙酯之製備程序

【0996】 將(3*R*)-3-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]吡咯啶(2.8 g，8.37 mmol，1 當量，HCl)、2-溴乙酸乙酯(1.12 g，6.69 mmol，740.22 µL，0.8 當量)、K_2CO_3 (3.47 g，25.10 mmol，3 當量)於 CH_3CN (40 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 40°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-17%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到粗物質。藉由製備型 SFC 純化粗物質，得到呈白色固體狀之 2-[(3*R*)-3-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]吡咯啶-1-基]乙酸乙酯(2 g，4.8 mmol，57.8%產率，93%純度)。

【0997】 **MS (ESI)** *m/z*: 384.2 $[M+H]^+$

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)吡咯啶-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【0998】 將 2-[(3*R*)-3-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]吡咯啶-1-基]乙酸乙酯(300 mg，780.63 µmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(525.99 mg，858.69 µmol，1.1 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (113.70

mg，156.13 μmol，0.2 當量)及 K_2CO_3 (1.5 M，780.63 μL，1.5 當量)在微波管中溶於 1,4-二噁烷(4 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-55%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*R*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)吡咯啶-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(450 mg，569.6 μmol，72.9%產率)。

【0999】 **MS (ESI)** *m/z*: 790.4 $[M+H]^+$

步驟 H. 2-[(3R)-3-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]吡咯啶-1-基]乙酸之製備程序

【1000】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*R*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)吡咯啶-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(450 mg，569.64 μmol，1 當量)、$LiOH•H_2O$ (71.71 mg，1.71 mmol，3 當量)於 THF (8 mL)及 H_2O (2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 THF，接著添加 HCl (1 mol/L)且將 pH 調節至 5。過濾混合物且未經純化即用於下一步驟中。獲得呈白色固體狀之化合物 2-[(3*R*)-3-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]吡咯啶-1-基]乙酸(360 mg，粗物質)。

【1001】 **MS (ESI)** *m/z*: 762.8 $[M+H]^+$

步驟 I. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1002】 將 2-[(3*R*)-3-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異

喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]吡咯啶-1-基]乙酸(120 mg，157.50 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(48.81 mg，188.99 μmol，1.2 當量)、DIPEA (61.07 mg，472.49 μmol，82.30 μL，3 當量)、HATU (59.88 mg，157.50 μmol，1.5 當量)於 DMF (3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 3 小時。在 0°C下藉由緩慢添加水 30 mL 淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。用水(30 mL × 3)洗滌經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物未經純化即用於下一步驟中。獲得呈白色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，粗物質)。

【1003】 **MS (ESI)** *m/z*: 1002.6 $[M+H]^+$

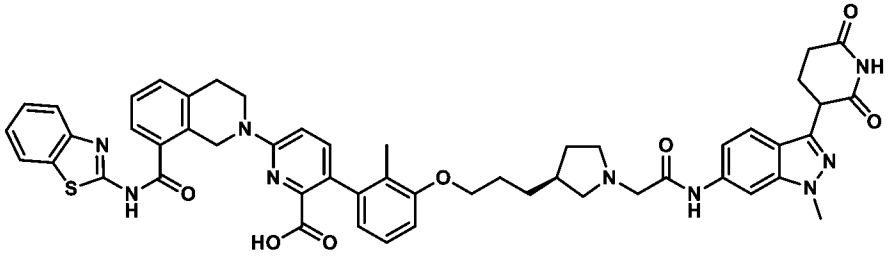
步驟 J. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【1004】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，149.67 μmol，1 當量)於 TFA (3 mL)及 DCM (3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 40°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(54.2 mg，56.2 μmol，37.5%產率，98.0%純度)。

【1005】 **MS (ESI)** *m/z*: 946.7 $[M+H]^+$。

【1006】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.36 - 12.29 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.99 - 4.96 (m, 2H), 4.33 - 4.30 (m, 9.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 3H), 3.92 -3.90 (m, 4H), 3.05 - 2.95 (m, 5H), 2.84 - 2.79 (m, 2H), 2.66 - 2.62 (m, 2H), 2.35 - 2.32 (m, 2H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.57 - 1.51 (m, 2H), 1.47 - 1.40 (m, 1H)。

實例 32. 製備化合物 160b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (R,E)-3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)吡咯啶-1-甲酸三级丁酯之製備程序

【1007】 將 NaH (1.69 g，42.16 mmol，60%純度，2.1 當量)於 THF (40 mL)中之混合物用 N_2 吹掃三次。在 0°C下向混合物中緩慢添加 2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(9.00 g，40.15 mmol，7.97 mL，2 當量)，接著在 N_2 氛圍下攪拌混合物 0.5 小時。在 0°C下向所得溶液中添加(*S*)-3-甲醯基吡咯啶-1-甲酸三级丁酯(4 g，20.08 mmol，1 當量)。將溶液升溫至 25°C且在 N_2 氛圍下攪拌 16 小時。在 0°C下藉由添加飽和 NH_4Cl (40 mL)淬滅反應混合物。用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取混合物。

用鹽水(20 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈白色油狀之(*R*,*E*)-3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)吡咯啶-1-甲酸三级丁酯(2.4 g，9.0 mmol，45.1%產率)。

【1008】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 6.85 (dd, *J* = 7.6, 15.6 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J* = 0.8, 15.6 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.45 (dd, *J* = 7.2, 10.0 Hz, 1H), 3.39 - 3.31 (m, 3H), 3.26 - 3.15 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.82 - 1.67 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.24 - 1.17 (m, 3H)

步驟 B. (S)-3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)吡咯啶-1-甲酸三级丁酯之製備程序

【1009】 將(*R*,*E*)-3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)吡咯啶-1-甲酸三级丁酯(2.44 g，9.06 mmol，1 當量)、PtO_2 (1.44 g，6.34 mmol，0.7 當量)於 EtOH (25 mL)中之混合物脫氣且用 H_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 H_2 (15 Psi)氛圍下攪拌混合物 15 小時。用 EtOH (30 mL)過濾混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到呈黑色油狀之(*S*)-3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)吡咯啶-1-甲酸三级丁酯(1.41 g，粗物質) (將濾餅浸漬於 EtOH 中)。

【1010】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.05 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.44 - 3.28 (m, 4H), 2.34 - 2.27 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.59 (dq, *J* = 3.2, 7.6 Hz, 2H), 1.49 - 1.41 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

步驟 C. (S)-3-(3-羥丙基)吡咯啶-1-甲酸三级丁酯之製備程序

【1011】 在 0°C下向(*S*)-3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)吡咯啶-1-甲酸三级丁酯(1.41 g，5.20 mmol，1 當量)於 THF (25 mL)中之混合物中緩慢添加 $LiAlH_4$ (197.20 mg，5.20 mmol，1 當量)，接著在 25°C下攪拌混合物 5 小時。用 6.5 g Na_2SO_4.10 H_2O 淬滅混合物。將溶液緩慢傾倒至冰水(30 mL)上且用 1 M HCl 酸化至 pH = 4-5。用 EtOAc 60 mL (20 mL × 3)萃取所得混合物，用鹽水 40 mL (20 mL × 2)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈白色油狀之(*S*)-3-(3-羥丙基)

吡咯啶-1-甲酸三级丁酯(1.08 g，4.07 mmol，78.31%產率，86.4%純度)。

步驟 D. (S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯啶-1-甲酸三级丁酯之製備程序

【1012】 將(*S*)-3-(3-羥丙基)吡咯啶-1-甲酸三级丁酯(1.08 g，4.71 mmol，1 當量)、3-溴-2-甲基苯酚(1.06 g，5.65 mmol，1.2 當量)、2-(三丁基-λ^5-亞磷烷基)乙腈(1.36 g，5.65 mmol，1.2 當量)於甲苯(10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 18 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-7%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*S*)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯啶-1-甲酸三级丁酯(1.05 g，2.48 mmol，52.61%產率，94.0%純度)。

步驟 E. (S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯啶之製備程序

【1013】 在 25°C下將(*S*)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯啶-1-甲酸三级丁酯(905 mg，2.27 mmol，1 當量)於 HCl/EtOAc (10 mL)中之混合物攪拌 16 小時。在減壓下濃縮混合物，得到呈無色油狀之(*S*)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯啶(685 mg，2.2 mmol，99.2%產率，98.2%純度)。

【1014】 **MS (ESI)** *m/z*: 300.1 $[M+H]^+$

步驟 F. (S)-2-(3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯啶-1-基)乙酸乙酯之製備程序

【1015】 將(*S*)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯啶(685 mg，2.30 mmol，1 當量)、2-溴乙酸乙酯(383.60 mg，2.30 mmol，254.04 µL，1 當量)、K_2CO_3 (952.40 mg，6.89 mmol，3 當量)於 CH_3CN (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 6 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-75%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈藍色油狀之(*S*)-2-(3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯啶-1-基)乙酸乙酯(903 mg，2.30 mmol，99.94%產率，97.7%純度)。

【1016】 **MS (ESI)** *m/z*: 384.1 $[M+H]^+$

【1017】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.47 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.81 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

步驟 H. (S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯之製備程序

【1018】 將(*S*)-2-(3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯啶-1-基)乙酸乙酯(314 mg，817.06 μmol，1 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(550.53 mg，898.76 μmol，1.1 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (119.01 mg，163.41 μmol，0.2 當量)、含 KF (1.5 M，817.06 μL，1.5 當量)之二噁烷(10 mL)在微波管中溶於二噁烷(10 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 2 小時。將反應混合物分配於 H_2O (15 mL)與乙酸乙酯 60 mL (20 mL × 3)之間。分離有機相，用 NaCl 水溶液 45 mL (15 mL × 3)洗滌，經(Na_2SO_4)乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-74%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(*S*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(368 mg，465.83 μmol，57.01%產率)。

【1019】 **MS (ESI)** *m/z*: 790.3 $[M+H]^+$

步驟 I. (S)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯啶-1-基)乙酸之製備程序

【1020】 在 25℃下將(*S*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(368 mg，465.83 μmol，1 當量)、$LiOH.H_2O$ (1 M，1.40 mL，3 當量)於 THF (6 mL)中之混合物攪拌 6 小時。濃縮混合物且用 H_2O (2 mL)稀釋，接著用 1 M HCl 將混合物之 pH 調節至 3。接著過濾混合物且濃縮，得到呈白色固體狀之(*S*)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯啶-1-基)乙酸(313 mg，390.67 μmol，83.86%產率，95.1%純度)。

【1021】 **MS (ESI)** *m/z*: 762.6 $[M+H]^+$

步驟 J. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1022】 向(*S*)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯啶-1-基)乙酸(93 mg，122.06 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(37.83 mg，146.47 μmol，1.2 當量)於吡啶(2 mL)中之混合物中添加 EDCI (35.10 mg，183.09 μmol，1.5 當量)。在 25℃下攪拌所得混合物 15 小時。將反應混合物分配於 H_2O (10 mL)與 DCM (10 mL × 3)之間。分離有機相，用 NaCl 水溶液(10 mL × 2)洗滌，經(Na_2SO_4)乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈紅色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(113 mg，粗物質)。

【1023】 **MS (ESI)** *m/z*: 1002.4 $[M+H]^+$

步驟 K. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-

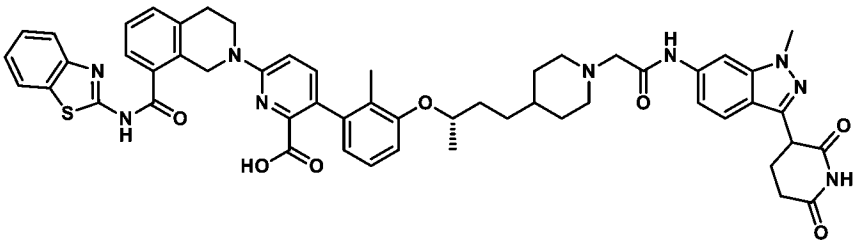
((3S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【1024】 在 40°C下於 N_2 氛圍下將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(113 mg，112.75 μmol，1 當量)於 DCM (3 mL)及 TFA (1 mL)中之混合物攪拌 69 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(57.2 mg，55.8 μmol，49.5%產率，92.4%純度)。

【1025】 **MS (ESI)** *m/z*: 946.7 $[M+H]^+$

【1026】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.92 - 12.81 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 10.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 3.2, 4.4 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 - 3.88 (m, 2H), 3.76 - 3.57 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.74 - 2.59 (m, 4H), 2.36 - 2.30 (m, 2H), 2.27 - 2.00 (m, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 2H)

實例 33. 製備化合物 162a



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-[3-[甲氧基(甲基)胺基]-3-側氧基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1027】 向 3-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)丙酸(4 g，15.54 mmol，1 當量)及 N-甲氧基甲胺(2.27 g，23.32 mmol，1.5 當量，HCl)於 DMF (10 mL)中之溶液中添加 DIEA (6.03 g，46.63 mmol，8.12 mL，3 當量)及 HATU (8.87 g，23.32 mmol，1.5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。藉由添加 H_2O (30 mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。用鹽水(30 mL × 3)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，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 1/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物 4-[3-[甲氧基(甲基)胺基]-3-側氧基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.5 g，14.9 mmol，96.3%產率)。

【1028】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.69 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.68 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.66 (s, 2H), 1.63 - 1.56 (m, 2H), 1.45 (s, 11H), 1.18 - 1.05 (m, 2H)。

步驟 B. 4-(3-側氧基丁基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1029】 將 4-[3-[甲氧基(甲基)胺基]-3-側氧基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.5 g，14.98 mmol，1 當量)於 THF (50 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著將 MeMgBr (3 M，29.96 mL，6 當量)逐滴添加至混合物中且在 0°C下於 N_2 氛圍下攪拌 4 小時。在 0°C下藉由添加飽和氯化銨(50 mL)淬滅反應混合物，接著用水(50 mL)稀釋且用 CH_2Cl_2 (50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL × 3)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，得到呈白色固體狀之化合物 4-(3-側氧基丁基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.23 g，12.65 mmol，84.44%產率)。

【1030】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 3.90 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.64 - 2.63 (m, 2H), 2.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.59 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.41 - 1.35 (m, 12H), 0.98 - 0.86 (m, 2H)。

步驟 C. 4-(3-羥丁基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1031】 向 4-(3-側氧基丁基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2 g，7.83 mmol，1 當量)於 EtOH (20 mL)中之溶液中添加 $NaBH_4$ (296.32 mg，7.83 mmol，1 當量)。在 0℃下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 EtOH，接著用 EtOAc 10 mL 及飽和氯化銨溶液 10 ml 稀釋且用 EtOAc (10 mL × 3)萃取。用鹽水(10 mL × 3)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，得到呈白色固體狀之化合物 4-(3-羥丁基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.8 g，6.99 mmol，89.30%產率)。

【1032】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.31 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 2.73 - 2.61 (m, 2H), 1.61 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.38 (s, 12H), 1.33 - 1.22 (m, 4H), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

步驟 D. 4-[(3R)-3-羥丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1033】 此頁面用於純化。藉由 SFC 分離此種 4-(3-羥丁基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(3 g，11.66 mmol，1 當量)，得到呈無色油狀之 4-[(3*S*)-3-羥丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，4.66 mmol，40.00%產率)及呈粉紅色油狀之 4-[(3*R*)-3-羥丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.08 g，4.20 mmol，36.00%產率)。

【1034】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.29 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.61 - 3.46 (m, 1H), 2.66 - 2.65 (m, 2H), 1.61 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.35 - 1.23 (m, 4H), 1.21 - 1.11 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.99 - 0.85 (m, 2H)。

步驟 E. 4-[(3S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1035】 向 4-[(3*R*)-3-羥丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.1 g，4.27 mmol，1 當量)及 3-溴-2-甲基-苯酚(959.27 mg，5.13 mmol，1.2 當量)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(1.55 g，6.41 mmol，1.5 當量)。在 120°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 0/1 至 10/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物 4-[(3*S*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.86 g，粗物質)。

【1036】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.70 - 1.58 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 5H), 1.15 - 1.07 (m, 2H), 0.94 - 0.81 (m, 2H)。

步驟 F. 4-[(3S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶之製備程序

【1037】 在 25°C下將 4-[(3*S*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.86 g，4.36 mmol，1 當量)於 HCl/EtOAc (4 M，10 mL，9.17 當量)中之溶液攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 至 DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀之化合物 4-[(3*S*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶(1.55 g，粗物質)。

步驟 G. 2-[4-[(3S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【1038】 向 4-[(3*S*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶(0.8 g，2.45 mmol，1 當量)及 2-溴乙酸乙酯(409.48 mg，2.45 mmol，271.18 μL，1 當量)於 CH_3CN (10 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (1.02 g，7.36 mmol，3 當量)。在 60°C下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 0/1 至 DCM:MeOH = 10/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物 2-[4-[(3*S*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(575 mg，1.3 mmol，56.8%產率)。

【1039】 **MS (ESI)** *m/z*: 414.1 $[M+H]^+$

【1040】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.94 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18 - 2.15 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 4H), 1.40 - 1.25 (m, 11H)。

步驟 H. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1S)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1041】 將 2-[4-[(3*S*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(575 mg，1.39 mmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(854.14 mg，1.39 mmol，1 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(203.10 mg，278.88 μmol，0.2 當量)及 KF (1.5 M，2.79 mL，3 當量)在微波管中溶於二噁烷(5 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 60 分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 0/1 至 1/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1*S*)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(0.616 g，753.03 μmol，54.00%產率)。

【1042】 **MS (ESI)** *m/z*: 818.6 $[M+H]^+$

【1043】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.86 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.42 - 4.41 (m, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 4H), 3.87 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.30 (s, 4H),

3.13 (s, 2H), 3.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.99 (s, 4H), 1.85 (s, 3H), 1.65 - 1.53 (m, 4H), 1.00 (s, 9H)。

步驟 I. 2-[4-[(3S)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【1044】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1*S*)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(0.616 g，753.03 μmol，1 當量)於 THF (3 mL)及 H_2O (3 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (158.00 mg，3.77 mmol，5 當量)。在 25℃下攪拌混合物 2 小時。藉由添加水 10 mL 淬滅反應混合物，接著過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之化合物 2-[4-[(3*S*)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(640 mg，粗物質)。

【1045】 **MS (ESI)** m/z: 790.4 $[M+H]^+$

步驟 J. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1046】 向 2-[4-[(3*S*)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(60 mg，75.95 μmol，1 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(23.54 mg，91.14 μmol，1.2 當量)於 DMF (1.0 mL)中之溶液中添加 HATU (43.32 mg，113.93 μmol，1.5 當量)及 DIEA (49.08 mg，379.76 μmol，66.15 μL，5 當量)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。藉由添加水(10 mL)淬滅反應混合物，過濾且在減壓下濃縮，得到呈粉紅色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹

啉-2-基]-3-[3-[(1*S*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(120 mg，粗物質)。

【1047】 **MS (ESI)** *m/z*: 1030.9 $[M+H]^+$

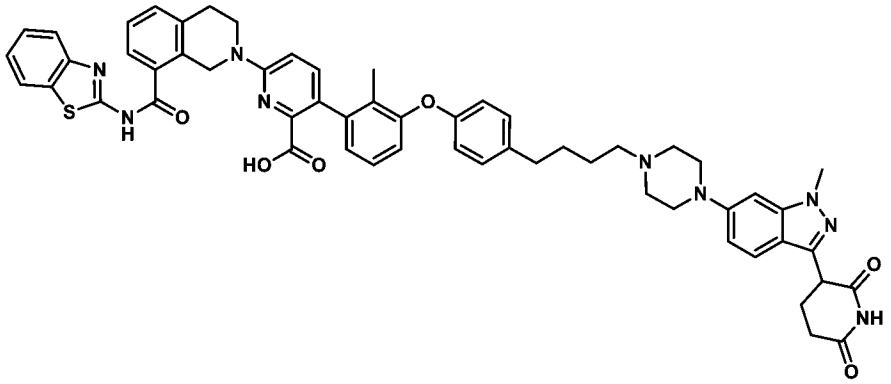
步驟 K. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【1048】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1*S*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(120 mg，116.48 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (13.28 mg，116.48 μmol，8.62 μL，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1*S*)- 3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(24.5 mg，24.0 μmol，20.6%產率，95.2%純度)。

【1049】 **MS (ESI)** *m/z*: 974.4 $[M+H]^+$

【1050】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.97 - 6.85 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 3.91 (s, 5H), 3.12 (s, 2H), 3.02 (br t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.72 - 1.59 (m, 4H), 1.26 - 1.23 (m, 8H)。

實例 34. 製備化合物 163



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 4-(4-羥苯基)丁酸乙酯之製備程序

【1051】 將 4-(4-羥苯基)丁酸(900 mg，4.99 mmol，1 當量)、$SOCl_2$ (891.28 mg，7.49 mmol，543.47 µL，1.5 當量)於 EtOH (10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 90°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 10 小時。在減壓下濃縮混合物，得到呈黃色油狀之粗化合物 4-(4-羥苯基)丁酸乙酯(1.24 g，粗物質)。殘餘物未經其他純化即用於下一步驟。

【1052】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.15 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.76 (quin, J = 7.6 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

步驟 B. 4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸乙酯之製備程序

【1053】 將 1,3-二溴-2-甲基-苯(4.18 g，16.71 mmol，3 當量)、4-(4-羥苯基)丁酸乙酯(1.16 g，5.57 mmol，1 當量)、CuI (530.42 mg，2.79 mmol，0.5 當量)、Cs_2CO_3 (2.18 g，6.68 mmol，1.2 當量)及 2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮(256.62 mg，1.39 mmol，286.72 µL，0.25 當量)於 NMP (12.4 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。用 H_2O (10 mL)稀釋

混合物且用乙酸乙酯(5 mL × 3)萃取。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸乙酯(1.6 g，4.2 mmol，76.1%產率)。

【1054】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 3H), 6.89 - 6.83 (m, 3H), 4.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.31 - 2.27 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.80 (m, J = 7.6 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

步驟 C. 4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁-1-醇之製備程序

【1055】 在 0°C下於 N_2 氛圍下向 4-[4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基]丁酸乙酯(600 mg，1.59 mmol，1 當量)於 THF (6 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (54.33 mg，1.43 mmol，0.9 當量)。在 0°C下攪拌混合物 2 小時。在 0°C及 N_2 氛圍下藉由添加 Na_2SO_4•$10H_2O$ (1 g)淬滅反應混合物，接著過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物未經其他純化即用於下一步驟。獲得呈黃色油狀之化合物 4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁-1-醇(861 mg，粗物質)。

【1056】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 3H), 6.89 - 6.86 (m, 3H), 4.40 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.63 - 1.56 (m, 2H), 1.48 - 1.41 (m, 2H)

步驟 D. 4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁醛之製備程序

【1057】 在-70°C下於 N_2 氛圍下向 DMSO (802.70 mg，10.27 mmol，802.70 µL，4 當量)於 DCM (8 mL)中之溶液中逐滴添加$(COCl)_2$ (651.98 mg，5.14 mmol，449.64 µL，2 當量)於 DCM (4 mL)中之溶液。在-70°C下攪拌混合物 1 小時。此後，在-70°C下逐滴添加含 4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁-1-醇(861 mg，2.57 mmol，1 當量)之 DCM (2 mL)。在-70°C下攪拌溶液 1 小時。接著將 TEA (1.56 g，15.41 mmol，2.14 mL，6 當量)添加至溶液中。在-70°C下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 0.5 小

時。用 H_2O (10 mL)稀釋混合物且用 DCM (5 mL × 3)萃取。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，獲得呈黃色油狀之粗化合物 4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁醛(624 mg，1.8 mmol，72.9%產率)，且其未經其他純化即用於下一步驟。

【1058】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.68 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 3H), 6.90 - 6.84 (m, 3H), 2.59 - 2.54 (m, 2H), 2.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.82 (m, J = 7.5 Hz, 2H)

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(4-(4-側氧基丁基)苯氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1059】 將 4-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丁醛(400 mg，1.20 mmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(1.03 g，1.68 mmol，1.4 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1$^+$);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(174.84 mg，240.08 μmol，0.2 當量)、K_2CO_3 (1.5 M，1.20 mL，1.5 當量)於二噁烷(4 mL)及 H_2O (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於 N_2 氛圍下在微波下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(10-36%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-(4-(4-側氧基丁基)苯氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(500 mg，676.6 μmol，56.3%產率)。

MS (ESI) *m/z*: 739.5 [M+H]$^+$

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1060】 在 25°C下將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-(4-(4-側氧基丁基)苯氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(75 mg，101.50

μmol，1 當量)、3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39.88 mg，121.80 μmol，1.2 當量)、4A MS (10 mg，101.50 μmol，1.00 當量)及 HCOOH (97.53 μg，2.03 μmol，0.02 當量)於 EtOH (2.4 mL)及 THF (2.4 mL)中之混合物攪拌 2 小時。接著將 $NaBH_3CN$ (19.14 mg，304.51 μmol，3 當量)添加至混合物中，且在 25°C 下攪拌所得混合物 14 小時。用 H_2O (2 mL × 2)稀釋混合物且用乙酸乙酯(2 mL × 3)萃取。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之粗化合物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)，其未經其他純化即用於下一步驟。

【1061】 **MS (ESI)** *m/z*: 1050.3 $[M+H]^+$

步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

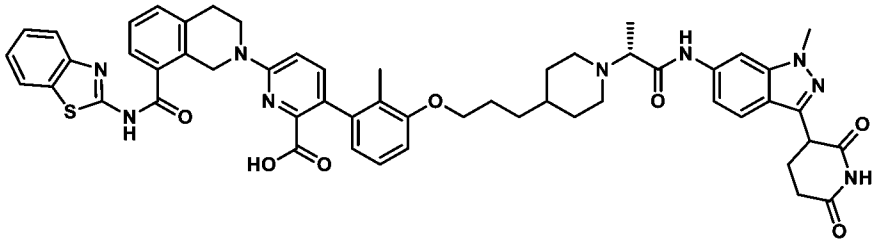
【1062】 在 40°C下將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(80 mg，76.17 μmol，1 當量)於 TFA (0.8 mL)及 DCM (0.8 mL)中之溶液攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(27.5 mg，26.9 μmol，35.3%產率，97.0%純度)。

【1063】 **MS (ESI)** *m/z*: 994.7 $[M+H]^+$。

【1064】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.38 - 12.52 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.2 Hz,

1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.21 - 7.16 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.82 (m, 6H), 5.00 (s, 2H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 5H), 3.62 - 3.47 (m, 4H), 3.24 - 3.15 (m, 4H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 6H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.66 - 1.50 (m, 4H)

實例 35. 製備化合物 164b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1065】 將 3-溴-2-甲基苯酚(1 g，5.35 mmol，1 當量)、4-(3-羥丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.30 g，5.35 mmol，1 當量)及 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(1.55 g，6.42 mmol，1.2 當量)於甲苯(20 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-6%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.2 g，4.8 mmol，89.8%產率，90%純度)。

【1066】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 4H), 2.67 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.65 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.49 - 1.32 (m, 11H), 1.05 - 0.89 (m, 2H)。

步驟 B. 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶之製備程序

【1067】 向 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.7 g，3.71 mmol，90%純度，1 當量)中之溶液中添加 HCl/二噁烷(4 M，14.17 mL，15.27 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶(1.5 g，粗物質，HCl)。

【1068】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.94 - 9.02 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.50 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.87 (q, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.94 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 2H)。

步驟 C. 2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸乙酯之製備程序

【1069】 向 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶(1.3 g，3.73 mmol，1 當量，HCl)於 CH_3CN (25 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (1.55 g，11.18 mmol，3 當量)及 2-溴丙酸乙酯(1.01 g，5.59 mmol，728.29 µL，1.5 當量)。在 80°C下攪拌混合物 5 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-25% 乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸乙酯(1.2 g，2.8 mmol，76.4%產率，97.8%純度)。

【1070】 **MS (ESI)** *m/z*: 413.9 $[M+H]^+$。

【1071】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 3.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.28 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.34 - 2.17 (m, 5H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 2H), 1.35 - 1.26 (m, 9H)。

步驟 D. (R)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸乙酯之製備程序

【1072】 藉由 SFC 進一步分離 2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸乙酯殘餘物，得到呈黃色油狀之(*R*)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸乙酯(250 mg，597.78 µmol，20.54%產率，98.6%純度)及呈黃色油狀之(*S*)-

2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸乙酯(250 mg，555.0 μmol，19.0%產率，91.5%純度)。

【1073】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.31 - 4.10 (m, 2H), 3.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.33 - 3.32 (m, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 2H), 2.39 - 2.15 (m, 5H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.74 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 1.45 - 1.39 (m, 2H), 1.37 - 1.26 (m, 9H)。

步驟 E. (R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(1-乙氧基-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯之製備程序

【1074】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(408.50 mg，666.89 μmol，1.1 當量)及(*R*)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸乙酯(250 mg，606.27 μmol，1 當量)於二噁烷(5 mL)中之混合物中添加 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (44.15 mg，60.63 μmol，0.1 當量)及 KF (1.5 M，1.21 mL，3 當量)。添加後，將混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-60%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(*R*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(1-乙氧基-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(320 mg，361.1 μmol，59.5%產率，92.3%純度)。

【1075】 **MS (ESI)** *m/z*: 818.8 $[M+H]^+$。

步驟 F. (R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸之製備程序

【1076】 向(*R*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(1-乙氧基-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(320 mg，391.18 μmol，1 當量)於 THF (3 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (49.25 mg，1.17 mmol，3 當量)及 H_2O (0.6 mL)。在 40°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 THF。用 1M HCl 將水相調節至 pH=4-5。過濾反應混合物且在乙酸乙酯中稀釋。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之(*R*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸(350 mg，粗物質)。

【1077】 **MS (ESI)** *m/z*: 790.7 $[M+H]^+$

步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1078】 向(*R*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸(100 mg，112.93 μmol，89.21%純度，1 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(35.00 mg，135.52 μmol，1.2 當量)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加 EDCI (32.47 mg，169.39 μmol，1.5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 3 小時。藉由添加 H_2O (2mL)淬滅反應混合物。過濾反應混合物，用 5 mL 水洗滌，且在 DCM (10 mL)中稀釋。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈紅色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-((2*R*)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。

【1079】 **MS (ESI)** *m/z*: 1030.8 $[M+H]^+$。

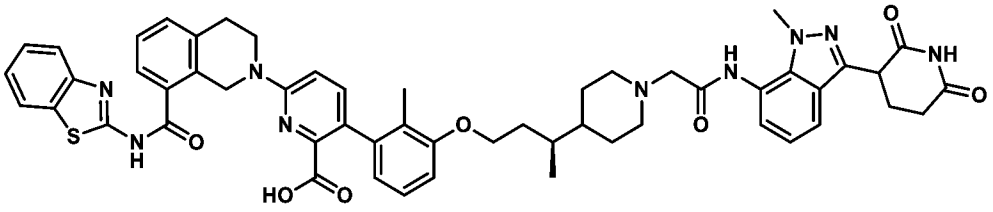
步驟 H. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【1080】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-((2*R*)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，97.06 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，139.14 當量)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-((2*R*)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(63.5 mg，64.6 μmol，66.5%產率，99.15%純度)。

【1081】 **MS (ESI)** *m/z*: 975.0 $[M+H]^+$。

【1082】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 3H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.19 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 7H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.82 - 1.63 (m, 4H), 1.40 - 1.30 (m, 2H), 1.34 - 1.09 (m, 7H)。

實例 36. 製備化合物 173a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯之製備程序

【1083】 將(*S*)-2-(4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)丁-2-基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(90 mg，218.26 μmol，1 當量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(133.69 mg，218.26 μmol，1 當量)、KF (38.04 mg，654.77 μmol，15.34 μL，3 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (15.89 mg，21.83 μmol，0.1 當量)在微波管中溶於二噁烷(1 mL)及 H_2O (0.1 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM/MeOH = 20/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(*S*)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(96 mg，117.3 μmol，53.8%產率)。

【1084】 **MS (ESI)** *m/z*: 818.4 $[M+H]^+$。

步驟 B. (S)-2-(4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丁-2-基)哌啶-1-基)乙酸之製備程序

【1085】 向(*S*)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(90.00 mg，110.02 μmol，1 當量)於 THF (1 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (1 M，330.06 μL，3 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。將反

應混合物分配於 DCM 15 (5 mL × 3) mL 與 H_2O (6 mL)之間。分離有機相，用鹽水 9 mL (3 mL × 3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之(*S*)-2-(4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丁-2-基)哌啶-1-基)乙酸(80.00 mg，粗物質)。

【1086】 **MS (ESI)** *m/z*: 818.4 $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1087】 在 25°C下向(*S*)-2-(4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丁-2-基)哌啶-1-基)乙酸(80 mg，101.27 μmol，1 當量)於吡啶(2 mL)中之溶液中逐滴添加 EDCI (19.41 mg，101.27 μmol，1 當量)。添加後，在此溫度下攪拌混合物 15 分鐘，接著添加 3-(7-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(31.39 mg，121.52 μmol，1.2 當量)。在 40°C下攪拌所得混合物 12 小時。將反應混合物分配於 DCM (8 mL × 3)與 H_2O (15 mL)之間。分離有機相，用鹽水(5 mL × 3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-((3*S*)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(90 mg，87.4 μmol，86.3%產率)。

【1088】 **MS (ESI)** *m/z*: 804.7 $[M+H]^+$

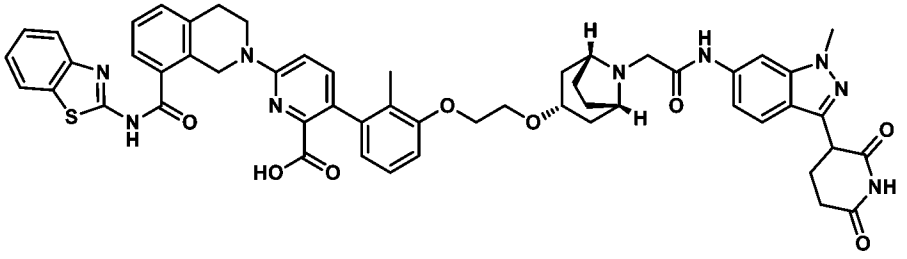
步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【1089】 在25℃下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-((3*S*)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(80 mg，77.65 μmol，1 當量)於 DCM (0.6 mL)及 TFA (0.5 mL)中之混合物攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-((3*S*)- 3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(52.8 mg，53.2 μmol，68.6%產率，98.2%純度)。

【1090】 **MS (ESI)** *m/z*: 974.5 $[M+H]^+$

【1091】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.82 (s, 1H), 12.71 - 12.39 (m, 1H), 10.98 - 10.86 (m, 1H), 10.57 - 10.47 (m, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.66 - 6.61 (m, 1H), 5.02 - 4.94 (m, 2H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 2H), 4.09 - 4.02 (m, 3H), 3.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.73 - 2.61 (m, 2H), 2.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 1.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.70 - 1.49 (m, 6H), 1.26 - 1.20 (m, 1H), 0.96 - 0.88 (m, 3H)

實例 37. 製備化合物 174b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-

8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (1R,3s,5S)-3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三级丁酯之製備程序

【1092】 向(1*R*,3*s*,5*S*)-3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三级丁酯(1 g，4.40 mmol，1 當量)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加乙酸銠(II)二聚體(97.23 mg，219.97 μmol，0.05 當量)。在 0°C下添加 2-重氮基乙酸乙酯(652.59 mg，5.72 mmol，598.71 μL，1.3 當量)。在 25°C下攪拌混合物 3 小時，接著在 0°C下添加 2-重氮基乙酸乙酯(251.00 mg，2.20 mmol，230.27 μL，0.5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 3 小時。添加 DCM (50 mL)及水(50 mL)，且分離各層。用 DCM (30 mL × 2)萃取水相。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機相，過濾，且在真空下濃縮。藉由急驟矽膠層析(0-22%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物(1*R*,3*s*,5*S*)-3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三级丁酯(830 mg，2.6 mmol，60.2%產率)。

【1093】 **MS (ESI)** *m/z*: 314.0 $[M+H]^+$

【1094】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.16 - 4.00 (m, 6H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 2.02 - 1.77 (m, 4H), 1.58 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.46 - 1.37 (m, 9H), 1.35 (s, 2H), 1.23 - 1.16 (m, 3H)

步驟 B. (1R,3s,5S)-3-(2-羥基乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三级丁酯之製備程序

【1095】 在 0°C下向 $LiAlH_4$ (80.42 mg，2.12 mmol，0.8 當量)於 THF (20 mL)中之溶液中添加含(1*R*,3*s*,5*S*)-3-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三级丁酯(830 mg，2.65 mmol，1 當量)之 THF (5 mL)。在 0°C下攪拌混合物 2 小時。藉由添加水(0.1 mL)及 15% NaOH (0.1 mL)及水(0.3 mL)淬滅反應混

合物。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之混合物，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之化合物(1*R*,3*s*,5*S*)-3-(2-羥基乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三级丁酯(600 mg，2.21 mmol，83.5%產率)。

【1096】 **MS (ESI)** *m/z*: 294.2 $[M+23]^+$

【1097】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.53 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 4H), 2.03 - 1.75 (m, 5H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.34 (s, 1H)

步驟 C. (1R,3s,5S)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三级丁酯之製備程序

【1098】 向(1*R*,3*s*,5*S*)-3-(2-羥基乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三级丁酯(500 mg，1.84 mmol，1 當量)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(667.09 mg，2.76 mmol，1.5 當量)及 3-溴-2-甲基苯酚(689.27 mg，3.69 mmol，2 當量)。在 120°C下攪拌混合物 12 小時。添加 DCM (50 mL)及水(50 mL)且分離各層。用 DCM (30 mL × 2)萃取水相。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機相，過濾且在真空下濃縮。藉由急驟矽膠層析(0-22%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物(1*R*,3*s*,5*S*)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三级丁酯(620 mg，1.4 mmol，76.4%產率)。

【1099】 **MS (ESI)** *m/z*: 385.8 $[M+H]^+$

【1100】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 5H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.06 - 1.71 (m, 5H), 1.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)

步驟 D. (1R,3s,5S)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷之製備程序

【1101】 向(1*R*,3*s*,5*S*)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛

烷-8-甲酸三级丁酯(320 mg，726.66 μmol，1 當量)於 DCM (4 mL)中之溶液中添加 HCl/二噁烷(4 M，1.60 mL，8.81 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑，得到呈粉紅色固體狀之化合物(1*R*,3*S*,5*S*)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(260 mg，690.2 μmol，94.9%產率)。

【1102】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.11 - 8.71 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.08 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.98 - 1.81 (m, 4H), 1.72 - 1.56 (m, 2H)

步驟 E. 2-((1R,3S,5S)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙酸乙酯之製備程序

【1103】 向(1*R*,3*s*,5*S*)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(300 mg，796.36 μmol，1 當量，HCl)於 CH_3CN (3 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (550.32 mg，3.98 mmol，5 當量)及 2-溴乙酸乙酯(159.59 mg，955.63 μmol，105.69 μL，1.2 當量)。在 60°C下攪拌混合物 2 小時。添加 DCM (30 mL)及水(30 mL)，且分離各層。用 DCM (15 mL × 2)萃取水相。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機相，過濾，且在真空下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 0/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物 2-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙酸乙酯(320 mg，750.5 μmol，94.2%產率)。

【1104】 **MS (ESI)** *m/z*: 428.1 $[M+H]^+$

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3S,5S)-8-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1105】 向 2-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]

辛-8-基)乙酸乙酯(320 mg，750.57 μmol，1 當量)於二噁烷(4 mL)中之溶液中添加 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(459.76 mg，750.57 μmol，1 當量)、K_3PO_4 (477.96 mg，2.25 mmol，3 當量)、H_2O (0.4 mL)及 Ad_2nBup-Pd-G_3 (54.66 mg，75.06 μmol，0.1 當量)。在 100°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由急驟矽膠層析(0-76%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(((1*R*,3*S*,5*S*)-8-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(400 mg，480.8 μmol，64.0%產率)。

【1106】 **MS (ESI)** *m/z*: 832.5 $[M+H]^+$

步驟 G. 2-((1R,3s,5S)-3-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙酸之製備程序

【1107】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(350 mg，420.67 μmol，1 當量)於 THF (4 mL)及 H_2O (1 mL)中之溶液中添加 $LiOH·H_2O$ (52.96 mg，1.26 mmol，3 當量)。在 25°C下攪拌混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。向殘餘物中添加 5 mL H_2O。用 10%檸檬酸將混合物之 pH 調節至 4。接著過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之化合物 2-((1*R*,3s*S*,5*S*)-3-(2-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙酸(320 mg，398.0 μmol，94.6%產率)。

【1108】 **MS (ESI)** *m/z*: 804.3 $[M+H]^+$

【1109】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.02 - 12.73 (m, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 6.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 6H), 1.88 (s, 3H), 1.78 - 1.68 (m, 6H), 1.01 (s, 9H)

步驟 H. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1110】 向 2-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-(2-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙酸(110 mg，136.82 μmol，1 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 HATU (62.43 mg，164.19 μmol，1.2 當量)及 DIEA (53.05 mg，410.47 μmol，71.50 μL，3 當量)。接著將 3-(6-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(38.87 mg，150.50 μmol，1.1 當量)添加至混合物中且在 25°C下攪拌 12 小時。添加 DCM (20 mL)及水(20 mL)且分離各層。用 DCM (10 mL × 2)萃取水相。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機相，過濾，且在真空下濃縮，得到呈棕色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2- (((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，114.9 μmol，83.9%產率)。

【1111】 **MS (ESI)** *m/z*: 1044.5 $[M+H]^+$

步驟 I. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧

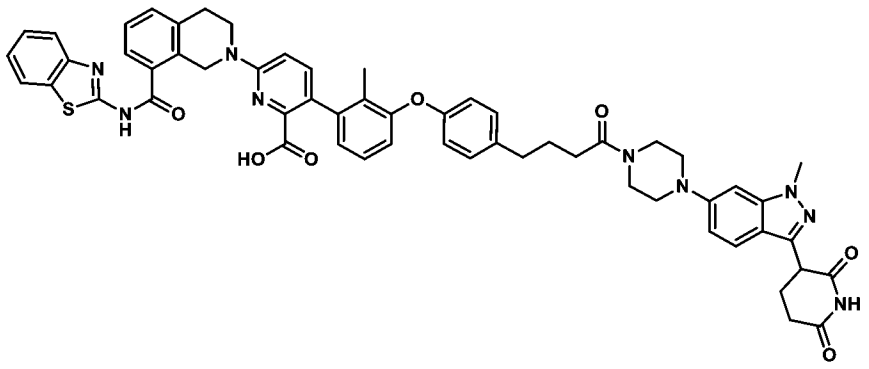
基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【1112】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，114.92 μmol，1 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 TFA (3.08 g，27.01 mmol，2 mL，235.06 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(35.7 mg，33.2 μmol，28.9%產率，96.1%純度)。

【1113】 **MS (ESI)** *m/z*: 494.9 $[(M+2)/2]^+$

【1114】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 4.07 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 5H), 3.77 - 3.74 (m, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 2H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 1.91 (s, 7H), 1.66 - 1.56 (m, 4H)

實例 38. 製備化合物 178



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-乙氧基-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1115】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(779.34 mg，1.27 mmol，1.2 當量)、4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸乙酯(400 mg，1.06 mmol，1 當量)、K_2CO_3 (1.5 M，1.06 mL，3 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基磷烷;甲烷磺酸鹽(154.43 mg，212.05 μmol，0.2 當量)在微波管中溶於二噁烷(4 mL)及 H_2O (0.5 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 60 分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(4-乙氧基-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(730 mg，粗物質)。

【1116】 **MS (ESI)** *m/z*: 783.4 $[M+H]^+$。

步驟 B. 4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸之製備程序

【1117】 在25°C下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-

基)-3-(3-(4-(4-乙氧基-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(243 mg，310.37 μmol，1 當量)、$LiOH·H_2O$ (78.14 mg，1.86 mmol，5 當量)於 THF (1.8 mL)及 H_2O (0.6 mL)中之混合物攪拌 16 小時。濃縮混合物以移除 THF。接著用 1 M HCl (5 mL)將其酸化至 pH = 2-3。白色固體自混合物中沈澱出，將其藉由過濾收集，得到呈白色固體狀之 4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸(212 mg，粗物質)。

【1118】 **MS (ESI)** *m/z*: 755.4 $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1119】 向 4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸(150 mg，198.70 μmol，1 當量)於 DMF (1.5 mL)中之溶液中添加 HATU (113.33 mg，298.06 μmol，1.5 當量)及 DIEA (77.04 mg，596.11 μmol，103.83 μL，3 當量)。在 25℃下攪拌混合物 1 小時。接著添加 3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(78.06 mg，238.45 μmol，1.2 當量)。在 25℃下攪拌混合物 15 小時。用飽和 Na_2CO_3 溶液(10 mL)稀釋混合物。過濾溶液且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(209 mg 粗物質)。

【1120】 **MS (ESI)** *m/z*: 1064.5 $[M+H]^+$

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)苯

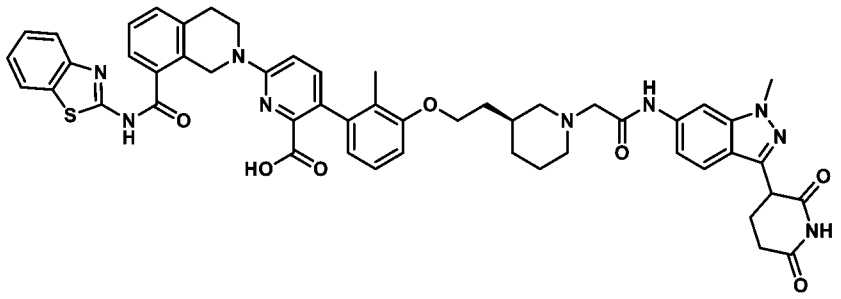
氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【1121】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(200 mg，187.92 μmol，1 當量)於 DCM (1.5 mL)中之溶液中添加 TFA (1.5 mL)。在 25℃下攪拌混合物 48 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(26.3 mg，24.6 μmol，13.1%產率，94.4%純度)。

【1122】 **MS (ESI)** *m/z*: 1008.5 $[M+H]^+$。

【1123】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.02 - 12.55 (m, 2H), 10.86 (s, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 3H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 5H), 4.99 (s, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 5H), 3.61 (d, *J* = 15.6 Hz, 4H), 3.19 (d, *J* = 15.6 Hz, 4H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 4H), 2.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.81 (m, *J* = 7.2 Hz, 2H)。

實例 39. 製備化合物 180a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-

基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (S)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯之製備程序

【1124】 向 3-溴-2-甲基苯酚(815.62 mg，4.36 mmol，1 當量)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(1.58 g，6.54 mmol，1.5 當量)及(*S*)-3-(2-羥乙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯(1 g，4.36 mmol，1 當量)。在 120℃下於 N_2 下攪拌混合物 2 小時。在減壓下將反應混合物濃縮成殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*S*)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯(1.6 g，4.0 mmol，92.1%產率)。

【1125】 **MS (ESI)** *m/z*: 314.0 $[M+H]^+$

【1126】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.91 - 3.69 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.71 - 1.53 (m, 5H), 1.47 - 1.24 (m, 12H)

步驟 B. (S)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶之製備程序

【1127】 (*S*)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯(1.6 g，4.02 mmol，1 當量)於 HCl/二噁烷(20 mL)中之溶液。在 25℃下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑，接著將其過濾且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之化合物(*S*)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶(1.03 g，3.1 mmol，76.6%產率)。

【1128】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.06 - 8.78 (m, 2H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 3.18 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.60 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.85 - 1.60 (m, 5H), 1.29 - 1.14 (m, 1H)

步驟 C. (S)-2-(3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯之製備程序

【1129】 向(*S*)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶(500 mg，1.49 mmol，1 當

量，HCl)於 CH_3CN (5 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (1.03 g，7.47 mmol，5 當量)、KI (24.80 mg，149.40 μmol，0.1 當量)及 2-溴乙酸乙酯(249.49 mg，1.49 mmol，165.23 μL，1 當量)。在 60°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由急驟矽膠層析(0-100%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*S*)-2-(3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(360 mg，936.7 μmol，62.7%產率)。

【1130】 **MS (ESI)** *m/z*: 386.0 $[M+H]^+$

【1131】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 2H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.80 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.71 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.95 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.59 - 1.54 (m, 1H), 1.51 - 1.37 (m, 1H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.99 - 0.88 (m, 1H)

步驟 D. (S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯之製備程序

【1132】 向(*S*)-2-(3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(300 mg，780.63 μmol，1 當量)於二噁烷(3 mL)中之溶液中添加 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(573.80 mg，936.75 μmol，1.2 當量)、KF (1.5 M，1.56 mL，3 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(56.85 mg，78.06 μmol，0.1 當量)。在 100°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-40%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(*S*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲

基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(450 mg，541.1 μmol，69.3%產率，95%純度)。

【1133】 **MS (ESI)** *m/z*: 790.5 $[M+H]^+$

步驟 E. (S)-2-(3-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸之製備程序

【1134】 向(*S*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(450 mg，569.64 μmol，1 當量)於 THF (5 mL)及 H_2O (1.25 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (71.71 mg，1.71 mmol，3 當量)。在 40℃下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑，向殘餘物中添加 5mL H_2O。用 1M HCl 將混合物之 pH 調節至 4。接著過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之(*S*)-2-(3-(2-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸(430 mg，564.3 μmol，99.1%產率)。

【1135】 **MS (ESI)** *m/z*: 762.5 $[M+H]^+$

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1136】 向(*S*)-2-(3-(2-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸(130 mg，170.62 μmol，1 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 HATU (84.34 mg，221.81 μmol，1.3 當量)及 DIEA (66.15 mg，511.86 μmol，89.16 μL，3 當量)。向混合物中添加 3-(6-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(52.88 mg，204.74 μmol，1.2 當量)且在 25℃下攪拌 12 小時。將反應混合物添加至水(5 mL)中，接

著過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(130 mg，129.7 μmol，76.0%產率)。

【1137】 **MS (ESI)** *m/z*: 1003.7 $[M+H]^+$

步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

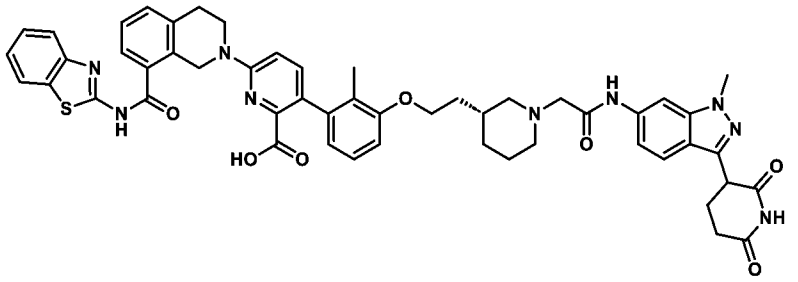
【1138】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(130 mg，129.72 μmol，1當量)於 DCM (1.5 mL)中之溶液中添加 TFA (14.79 mg，129.72 μmol，9.60 μL，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(53.6 mg，53.4 μmol，41.2%產率，98.8%純度)。

【1139】 **MS (ESI)** *m/z*: 946.4 $[M+H]^+$

【1140】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.20 - 12.63 (m, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.93 - 9.83 (m, 1H), 8.15 - 8.12 (m, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.65 - 6.57 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 5H), 3.21 - 3.09 (m, 3H), 3.04 - 2.98 (m, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.68

- 2.60 (m, 2H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.86 - 1.50 (m, 6H)

實例 40. 製備化合物 180b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3R)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (R)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯之製備程序

【1141】 將 3-溴-2-甲基苯酚(0.91 g，4.87 mmol，1 當量)、(*R*)-3-(2-羥乙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯(1.00 g，4.38 mmol，0.9 當量)、2-(三丁基-λ^5-亞磷烷基)乙腈(1.76 g，7.30 mmol，1.5 當量)於甲苯(10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*R*)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯(1.64 g，粗物質)。

【1142】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 2.83 - 2.64 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.81 - 1.58 (m, 5H), 1.33 (s, 9H), 1.27 - 1.17 (m, 2H)

步驟 B. (R)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶之製備程序

【1143】 在 25°C下將(*R*)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯(1.64 g，4.12 mmol，1 當量)於 TFA (15 mL)及 DCM (15 mL)中之溶液攪拌 1 小

時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10% MeOH/DCM 梯度之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*R*)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶(1.34 g，粗物質)。

【1144】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.66 (s, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 2.81 - 2.60 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 1H), 1.87 - 1.53 (m, 6H)

步驟 C. (R)-2-(3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯之製備程序

【1145】 在 60℃下將(*R*)-3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶(600 mg，1.41 mmol，70%純度，1 當量)、2-溴乙酸乙酯(235.20 mg，1.41 mmol，155.76 µL，1 當量)、K_2CO_3 (973.22 mg，7.04 mmol，5 當量)、KI (23.38 mg，140.84 µmol，0.1 當量)於 CH_3CN (5 mL)中之混合物攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-100%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色油狀之(*R*)-2-(3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(420 mg，1.1 mmol，77.6%產率，100%純度)。

【1146】 **MS (ESI)** *m/z*: 385.9 $[M+H]^+$。

【1147】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz 1H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.09 - 4.05 (m, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.73 - 2.70 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 - 1.92 (m, 1H), 1.77 - 1.57 (m, 5H), 1.50 - 1.42 (m, 1H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.99 - 0.92 (m, 1H)

步驟 D. (R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯之製備程序

【1148】 在 100℃下於微波下將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁

酯(621.62 mg，1.01 mmol，1.3 當量)、(*R*)-2-(3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(300 mg，780.63 μmol，1 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(113.70 mg，156.13 μmol，0.2 當量)、KF (1.5 M，780.63 μL，1.5 當量)於二噁烷(3 mL)中之混合物攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*R*)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(573 mg，725.3 μmol，92.9%產率)。

【1149】 **MS (ESI)** *m/z*: 790.4 $[M+H]^+$。

步驟 E. (R)-2-(3-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸之製備程序

【1150】 在 40℃下將(*R*)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(523 mg，662.04 μmol，1 當量)、$LiOH•H_2O$ (138.91 mg，3.31 mmol，5 當量)於 THF (4 mL)及 H_2O (2 mL)中之混合物攪拌 1 小時。用 H_2O (2 mL)稀釋反應混合物且濃縮成混濁液體。接著用 1 N HCl (2 mL)將混濁液體之 pH 調節至 3。濕磨後獲得殘餘物且過濾。殘餘物未經其他純化即用於下一步驟。獲得呈黃色固體狀之化合物(*R*)-2-(3-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸(458 mg，601.1 μmol，90.8%產率)。

【1151】 **MS (EIS)** *m/z*: 762.6 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3R)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙

基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1152】 在 25℃下將(*R*)-2-(3-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸(80 mg，105.00 μmol，1 當量)、HATU (59.88 mg，157.50 μmol，1.5 當量)、DIPEA (40.71 mg，314.99 μmol，54.87 μL，3 當量)於 DMF (0.8 mL)中之混合物攪拌 0.25 小時。接著添加 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(32.5 mg，126 μmol，1.2 當量)且在 40℃下攪拌混合物 2 小時。在 25℃下藉由添加鹽水 5 mL 淬滅反應混合物，接著稀釋且用乙酸乙酯(10 mL)萃取，在減壓下濃縮，得到棕色油狀物。該油狀物未經其他純化即用於下一步驟。獲得呈棕色油狀之化合物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-((3*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。

【1153】 **MS (ESI)** *m/z*: 1002.6 $[M+H]^+$。

步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3R)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

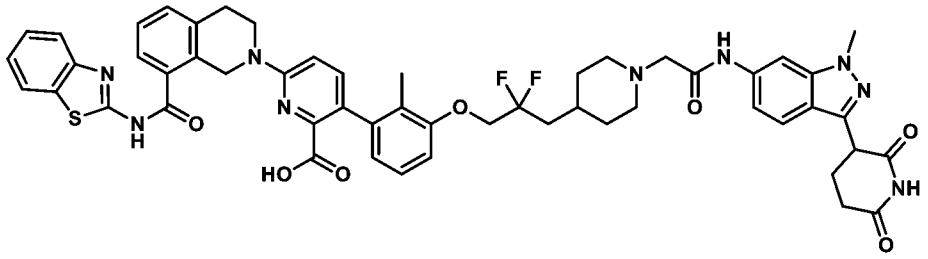
【1154】 在25℃下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-((3*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(80 mg，79.83 μmol，1 當量)於 DCM (0.5 mL)及 TFA (0.5 mL)中之溶液攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2- ((3*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(46.1 mg，47.2 μmol，59.1%產率，96.8%純

度)。

【1155】 **MS (ESI)** *m/z*: 946.7 $[M+H]^+$。

【1156】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.98 - 12.83 (m, 2H), 10.89 (s, 1H), 10.19 - 9.64 (m, 1H), 8.04 - 8.01 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 3H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 4.4, 9.6 Hz, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 2H), 3.94 - 3.91 (m, 5H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.68 - 2.55 (m, 5H), 2.38 - 2.31 (m, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.86 - 1.57 (m, 6H), 1.32 - 0.99 (m, 2H)

實例 41. 製備化合物 181



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-(3-乙氧基-2,2-二氟-1-羥基-3-側氧基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1157】 將 Zn (5.21 g，79.71 mmol，2 當量)於 THF (100 mL)中之混合物脫氣並用 N_2吹掃三次且逐滴添加 1,2-二溴乙烷(748.72 mg，3.99 mmol，300.69 µL，0.1 當量)，接著在 60°C下於 N_2氛圍下攪拌混合物 0.5 小時。接著將 4-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯(8.5 g，39.86 mmol，1 當量)及 2-溴-2,2-二氟-乙酸乙酯(11.33 g，55.80 mmol，7.17 mL，1.4 當量)於 THF (100 mL)中之溶液逐滴添加至上述溶液中，且在 60°C下攪拌所得溶液 3 小時。將混合物冷卻至 20°C，接著用 1N HCl (200 mL)淬滅，接著用 EtOAc (100 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL × 2)洗滌經合併

之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物 4-(3-乙氧基-2,2-二氟-1-羥基-3-側氧基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(19.6 g，粗物質)。

【1158】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.35 - 4.21 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.80 - 3.64 (m, 1H), 3.18 - 3.16 (m, 1H), 2.67 (s, 2H), 1.82 - 1.68 (m, 2H), 1.59 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.34 - 1.12 (m, 5H)。

步驟 B. 4-(3-乙氧基-2,2-二氟-1-甲基硫烷基硫代羰氧基-3-側氧基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1159】 向 4-(3-乙氧基-2,2-二氟-1-羥基-3-側氧基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(10 g，29.64 mmol，1 當量)於 DMF (100 mL)中之溶液中添加 DBU (18.05 g，118.57 mmol，17.87 mL，4 當量)及 CS_2 (22.57 g，296.42 mmol，17.91 mL，10 當量)。在 20°C下攪拌混合物 1 小時。接著將 MeI (42.07 g，296.42 mmol，18.45 mL，10 當量)添加至混合物中，且在 20°C下攪拌混合物 12 小時。用水(200 mL)稀釋混合物且用 EtOAc (100 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-8%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物 4-(3-乙氧基-2,2-二氟-1-甲基硫烷基硫代羰氧基-3-側氧基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(11 g，25.7 mmol，86.8%產率)。

【1160】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.40 - 6.15 (m, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz,, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 2.80 - 2.62 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 1.78 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 10H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 C. 4-(3-乙氧基-2,2-二氟-3-側氧基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1161】 將 4-(3-乙氧基-2,2-二氟-1-甲基硫烷基硫代羰氧基-3-側氧基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(10.5 g，24.56 mmol，1 當量)、2-三級丁基過氧基-2-甲基-丙

烷(3.95 g，27.02 mmol，4.98 mL，1.1 當量)、苯基膦醯基苯(5.96 g，29.47 mmol，1.2 當量)於二噁烷(100 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 24 小時。用 H_2O (50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100mL × 2)萃取。用鹽水 50 mL (25 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-16%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物 4-(3-乙氧基-2,2-二氟-3-側氧基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(5.1 g，15.8 mmol，64.6%產率)。

【1162】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.37 - 4.31 (m, 2H), 4.07 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.12 - 1.93 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.28 - 1.15 (m, 2H)。

步驟 D. 4-(2,2-二氟-3-羥基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1163】 向 4-(3-乙氧基-2,2-二氟-3-側氧基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(5.1 g，15.87 mmol，1 當量)於 THF (60 mL)中之混合物添加 $LiAlH_4$ (602.27 mg，15.87 mmol，1 當量)，接著在 0°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在 0°C下藉由添加 H_2O (0.7 mL)淬滅反應混合物。用 1M HCl 將水相酸化至 pH=4-5。過濾反應混合物。在乙酸乙酯中稀釋濾餅。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-18%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物 4-(2,2-二氟-3-羥基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.5 g，11.3 mmol，71.1%產率，90%純度)。

【1164】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 5.47 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 1.90 - 1.73 (m, 3H), 1.68 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.14 - 1.00 (m, 2H)。

步驟 E. 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1165】 將 4-(2,2-二氟-3-羥基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，1.79 mmol，1 當量)、1,3-二溴-2-甲基-苯(894.77 mg，3.58 mmol，2 當量)、2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮(82.47 mg，447.51 μmol，92.14 μL，0.25 當量)、CuI (170.46 mg，895.02 μmol，0.5 當量)及 Cs_2CO_3 (699.88 mg，2.15 mmol，1.2 當量)於 NMP (5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。藉由添加水 50 mL 淬滅反應混合物，接著用 EtOAc (50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL × 3)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，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 1/0 至 4/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.78 g，粗物質)。

【1166】 **MS (ESI)** *m/z*: 394.2 $[M-56+H]^+$

【1167】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.25 (m, 2H), 3.89 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.83 - 2.61 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.16 - 1.01 (m, 4H)。

步驟 F. 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙基]哌啶之製備程序

【1168】 在 25°C下將 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.78 g，3.97 mmol，1 當量)於 HCl/EtOAc (4 M，15 mL，15.11 當量)中之溶液攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙基]哌啶(2 g，粗物質)。

【1169】 **MS (ESI)** *m/z*: 348.2 $[M+H]^+$

步驟 G. 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【1170】 向 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙基]哌啶(500 mg，1.44 mmol，

1 當量)及 2-溴乙酸乙酯(239.79 mg，1.44 mmol，158.80 µL，1 當量)於 CH_3CN (5 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (595.33 mg，4.31 mmol，3 當量)。在 60℃下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 1/0 至 1/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(380 mg，874.9 µmol，60.9%產率)。

【1171】 **MS (ESI)** *m/z*: 436.0 $[M+H]^+$

【1172】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 4.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.78 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.25 (s, 2H), 2.14 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.34 - 1.21 (m, 2H), 1.21 - 1.14 (m, 5H)。

步驟 H. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3- [1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1173】 將 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(380 mg，874.94 µmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(535.94 mg，874.94 µmol，1 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(63.71 mg，874.94 µmol，0.1 當量)及 KF (1.5 M，1.75 mL，3 當量)在微波管中溶於二噁烷(2 mL)中。在 100℃下於微波下加熱密封管 60 分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 10/1 至 1/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(512 mg，

609.5 μmol，69.6%產率)。

【1174】 **MS (ESI)** *m/z*: 840.5 $[M+H]^+$

【1175】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.92 - 12.81 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 7.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.35 - 4.21 (m, 2H), 4.06 - 4.03 (m, 2H), 3.87 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.76 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.12 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.71 - 1.58 (m, 3H), 1.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H)。

步驟 I. 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2,2-二氟-丙基]-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【1176】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(512 mg，609.53 μmol，1 當量)於 H_2O (2.5 mL)及 THF (2.5 mL)中之溶液中添加 LiOH (72.99 mg，3.05 mmol，5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。藉由添加 HCl (1M，10 mL)淬滅反應混合物，接著用 CH_2Cl_2 (20 mL × 3)萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之化合物 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2,2-二氟-丙基]-1-哌啶基]乙酸(600 mg，粗物質)。

步驟 J. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1177】 向 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2,2-二氟-丙基]-1-哌啶基]乙酸(60 mg，73.90 μmol，1 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(20.99 mg，81.29 μmol，1.1 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 DIEA (28.65 mg，221.69 μmol，38.61 μL，3 當量)及 HATU (42.15 mg，110.85 μmol，1.5 當量)。在 25℃下攪拌混合物 1 小時。藉由添加水 10 mL 淬滅反應混合物，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(120 mg，粗物質)。

【1178】 **MS (ESI)** *m/z*: 1052.5 $[M+H]^+$

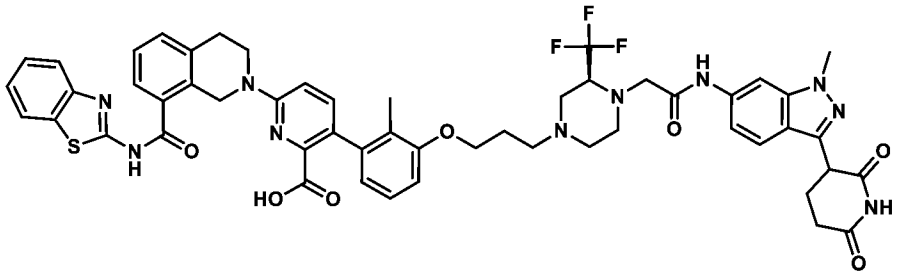
步驟 K. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【1179】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(120 mg，114.05 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (13.00 mg，114.05 μmol，8.44 μL，1 當量)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(35.7 mg，34.8 μmol，30.5%產率，97.1%純度)。

【1180】 **MS (ESI)** *m/z*: 996.8 $[M+H]^+$

【1181】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.35 - 4.24 (m, 3H), 3.95 - 3.88 (m, 5H), 3.12 (s, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 3H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.49 - 1.35 (m, 2H)。

實例 42. 製備化合物 187a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (S)-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三级丁酯之製備程序

【1182】 將(*S*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三级丁酯(300 mg，1.18 mmol，1 當量)、2-溴乙酸乙酯(1.18 g，7.08 mmol，782.99 µL，6 當量)及 DIEA (762.48 mg，5.90 mmol，1.03 mL，5 當量)於 THF (3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 3 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (20 mL × 3)萃取。用鹽水(20 mL × 3)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，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*)-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙

基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三级丁酯(140 mg，411.36 μmol，34.86%產率)。

【1183】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3Cl) δ = 4.20 - 4.11 (m, 2H), 4.01 - 3.79 (m, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 3.39 -3.24 (m, 1H), 3.04 - 2.77 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 B. (S)-2-(2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯之製備程序

【1184】 將(*S*)-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三级丁酯(140 mg，411.36 μmol，1 當量)於 HCl/二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 4 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之(*S*)-2-(2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(150 mg，粗物質)。

步驟 C. 1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯之製備程序

【1185】 將 1,3-二溴丙烷(16.19 g，80.20 mmol，8.18 mL，5 當量)、3-溴-2-甲基苯酚(3 g，16.04 mmol，1 當量)及 K_2CO_3 (6.65 g，48.12 mmol，3 當量)於 CH_3CN (30 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 70°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物 1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯(3.6 g，11.69 mmol，72.87%產率)。

【1186】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.30 - 2.26 (m, 2H), 2.24 (s, 3H)。

步驟 D. (S)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯之製備程序

【1187】 將(*S*)-2-(2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(150 mg，542.14 μmol，1 當量，HCl)、1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯(200.38 mg，650.56 μmol，1.2 當量)及

K_2CO_3 (449.56 mg，3.25 mmol，6 當量)於 CH_3CN (4 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物(*S*)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(100 mg，205.1 μmol，37.5%產率，95.8%純度)。

【1188】 **MS (ESI)** *m/z*: 469.0 $[M+H]^+$

步驟 E. (S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯之製備程序

【1189】 將(*S*)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(100 mg，213.99 μmol，1 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(157.29 mg，256.78 μmol，1.2 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (15.58 mg，21.40 μmol，0.1 當量)及 KF (1.5 M，427.97 uL，3 當量)在微波管中溶於二噁烷(2.5 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (25 mL × 3)萃取。用鹽水(15 mL × 3)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，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 2:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*S*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(150 mg，171.82 μmol，80.30%產率)。

【1190】 **MS (ESI)** *m/z*: 873.3 $[M+H]^+$

步驟 F. (S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)

乙酸之製備程序

【1191】 將(*S*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(155 mg，177.55 μmol，1 當量)及 $LiOH·H_2O$ (22.35 mg，532.65 μmol，3 當量)於 THF (2 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (25 mL × 3)萃取。用鹽水(15 mL × 3)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，得到呈黃色固體狀之化合物(*S*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸(150 mg，粗物質)。

【1192】 **MS (ESI)** *m/z*: 845.3 $[M+H]^+$

【1193】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.06 - 12.60 (m, 1H), 10.73 - 10.30 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.38 - 4.13 (m, 1H), 3.87 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.64 - 3.47 (m, 4H), 3.09 - 2.97 (m, 4H), 2.28 - 2.10 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.90 (s, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.02 (s, 9H)。

步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1194】 將(*S*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸(75 mg，88.76 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(25.22 mg，97.64 μmol，1.1 當量)及 DIEA (34.42 mg，266.29 μmol，46.38 μL，

3 當量)於 DMF (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2吹掃三次。接著在 25°C下攪拌混合物 5 分鐘。5 分鐘后，添加 HATU (40.50 mg，106.52 μmol，1.2 當量)，且在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。用水(20 mL)稀釋所得反應混合物且用 EtOAc (20 mL × 3)萃取。用鹽水(20 mL × 6)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，得到呈棕色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((3*S*)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。

【1195】 **MS (ESI)** *m/z*: 1085.4 $[M+H]^+$

步驟 H. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

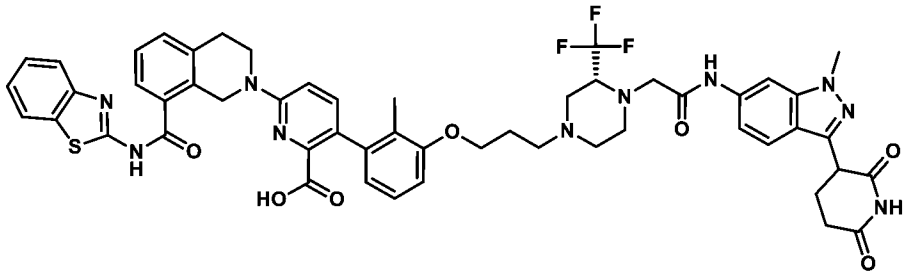
【1196】 將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((3*S*)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，92.15 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3- ((3*S*)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(32.1 mg，30.7 μmol，33.4%產率，98.4%純度)。

【1197】 **MS (ESI)** *m/z*: 1029.4 $[M+H]^+$

【1198】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.03 - 12.32 (m, 2H), 10.90 (s, 1H),

9.79 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.01 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 3.48 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.06 -2.97 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 3H), 2.48 -2.41 (m, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 5H)。

實例 43. 製備化合物 187b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (R)-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三级丁酯之製備程序

【1199】 向(*R*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三级丁酯(700 mg，2.75 mmol，1 當量)於 THF (5 mL)中之溶液中添加 DIEA (711.65 mg，5.51 mmol，959.10 µL，2.0 當量)及 2-溴乙酸乙酯(597.73 mg，3.58 mmol，395.84 µL，1.3 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 4/1)純化殘餘物，得到呈白色油狀之化合物(*R*)-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三级丁酯(300 mg，537.7 µmol，45.7%產率，61%純度)。

【1200】 **MS (ESI)** *m/z*: 240.5 $[M-100+1]^+$

【1201】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.14 - 4.01 (m, 2H), 3.70 - 3.52 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.23 - 1.11 (m, 4H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 2H)

步驟 B. (R)-2-(2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯之製備程序

【1202】 向(*R*)-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三级丁酯(250 mg，734.56 μmol，1 當量)之溶液中添加 HCl/二噁烷(4 M，183.64 μL，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑且得到呈白色固體狀之(*R*)-2-(2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(240 mg，粗物質，HCl)。

步驟 C. (R)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯之製備程序

【1203】 向 1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯(307.72 mg，999.08 μmol，1.2 當量)於 CH_3CN (10 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (345.20 mg，2.50 mmol，3 當量)及(*R*)-2-(2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(200 mg，832.56 μmol，1 當量)。在 60°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 4/1)純化所得殘餘物，得到呈白色油狀之(*R*)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(200 mg，425.53 μmol，51.11%產率，99.43%純度)。

【1204】 **MS (ESI)** *m/z*: 469.3 $[M+H]^+$

步驟 D. (R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯之製備程序

【1205】 向(*R*)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(180 mg，385.18 μmol，1 當量)於二噁烷(5 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (1.5 M，385.18 μL，1.5 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷

烷;甲烷磺酸鹽(56.10 mg，77.04 μmol，0.2 當量)及 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(283.13 mg，462.22 μmol，1.2 當量)。在 100°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 2/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*R*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(160 mg，174.1 μmol，45.2%產率，95%純度)。

【1206】 **MS (ESI)** *m/z*: 873.7 $[M+H]^+$

步驟 E. (*R*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸之製備程序

【1207】 向(*R*)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(150 mg，171.82 μmol，1 當量)於 THF (4 mL)中之溶液中添加 LiOH (12.34 mg，515.47 μmol，3 當量)及 H_2O (1 mL)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。用 1M HCl 將 pH 調節至 6。用 H_2O (10 mL)稀釋殘餘物且用 DCM (10 mL × 3)萃取。用鹽水溶液(10 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得呈黃色固體狀之化合物(*R*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸(130 mg，粗物質)。

【1208】 **MS (ESI)** *m/z*: 845.5 $[M+H]^+$

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙

基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1209】 向(*R*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸(65 mg，76.93 μmol，1 當量)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 HATU (35.10 mg，92.31 μmol，1.2 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(23.84 mg，92.31 μmol，1.2 當量)及 DIEA (29.83 mg，230.79 μmol，40.20 μL，3 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。用 H_2O (5 mL)稀釋殘餘物且用 DCM (5 mL × 3)萃取。用鹽水溶液(5 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈棕色油狀之化合物 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((3*R*)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。

【1210】 **MS (ESI)** *m/z:* 543.1 $[(M+H)/2]^+$

步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

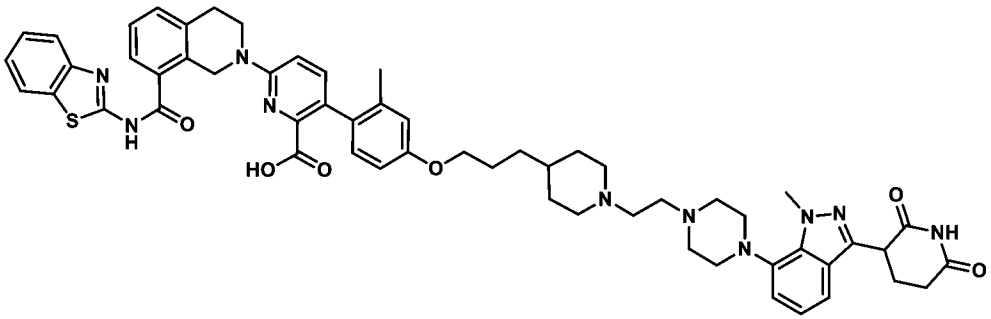
【1211】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((3*R*)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，92.15 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (10.51 mg，92.15 μmol，6.82 μL，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色膠狀之化合物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)

丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(37.52 mg，35.6 μmol，38.8%產率，97.7%純度)。

【1212】 **MS (ESI)** *m/z*: 1029.8 $[M+H]^+$

【1213】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 12.73 - 12.39 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.49 - 7.31 (m, 5H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 4.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.96 - 3.89 (m, 5H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.08 - 2.88 (m, 4H), 2.86 - 2.71 (m, 2H), 2.69 - 2.56 (m, 4H), 2.34 - 2.31 (m, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 5H)

實例 44. 製備化合物 190



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1214】 向 4-(3-溴丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.0 g，6.53 mmol，1.0 當量)於 CH_3CN (20 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (2.71 g，19.59 mmol，3.0 當量)及 4-溴-3-甲基-苯酚(1.83 g，9.80 mmol，1.5 當量)。在 60°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之 4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.5 g，粗物質)。

【1215】 **MS (ESI)** *m/z*: 313.8 $[M-100+H]^+$。

步驟 B. 4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌啶之製備程序

【1216】 4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.5 g，6.06 mmol，1.0 當量)於 HCl/EtOAc (15 mL)中之溶液。在 25℃下攪拌混合物 1 小時。過濾混合物且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之化合物 4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌啶(1.2 g，3.4 mmol，56.7%產率)。

步驟 C. 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶之製備程序

【1217】 向 4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌啶(500 mg，1.43 mmol，1.0 當量，HCl)於 CH_3CN (5 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (594.51 mg，4.30 mmol，3.0 當量)及 2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(282.57 mg，1.43 mmol，215.70 µL，1.0 當量)。在 80℃下攪拌混合物 5 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由急驟矽膠層析(0-5% DCM/MeOH 之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶(400 mg，924.3 µmol，64.4%產率，99%純度)。

【1218】 **MS (ESI)** *m/z*: 430.0 $[M+H]^+$。

【1219】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.73 - 6.68 (m, 1H), 4.55 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.91 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.50 - 3.39 (m, 3H), 2.85 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.95 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 1.60 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.36 - 1.25 (m, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 8H)

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1220】 將 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶(300 mg，700.28 µmol，1.0 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(514.74 mg，840.33 μmol，1.2 當量)及 KF (1.5 M，1.40 mL，3.0 當量)於二噁烷(3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著將[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(51.00 mg，70.03 μmol，0.1 當量)添加至混合物中。在 100℃下於 N_2 氛圍下攪拌所得混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由急驟矽膠層析(0-100%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(400 mg，479.5 μmol，68.4%產率)。

【1221】 **MS (ESI)** *m/z*: 834.2 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-4-(3-(1-(2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸之製備程序

【1222】 在 105℃下將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(200 mg，239.79 μmol，1 當量)於 HCOOH (1.5 mL)中之溶液攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-4-(3-(1-(2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸(150 mg，粗物質)。

【1223】 **MS (ESI)** *m/z*: 704.4 $[M+H]^+$

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

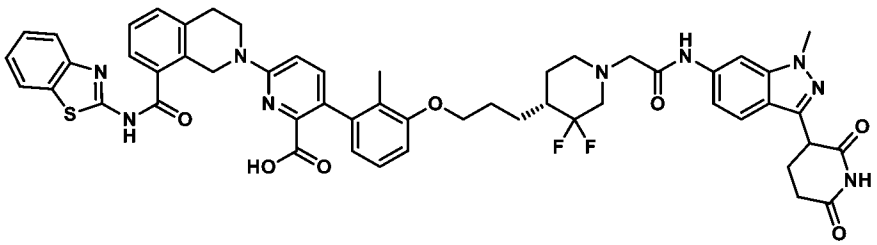
【1224】 在 0℃下向 3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(93.05 mg，255.74 μmol，1.2 當量，HCl)於 DCM (3 mL)中之溶液中添加

$NaBH(OAc)_3$ (135.50 mg，639.34 μmol，3.0 當量)及 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-4-(3-(1-(2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸(150 mg，213.11 μmol，1.0 當量)。在 0°C下攪拌混合物 1 小時。接著在 25°C下攪拌混合物 11 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(22.6 mg，21.8 μmol，10.2%產率，97.7%純度)。

【1225】 **MS (ESI)** *m/z*: 1015.7 $[M+H]^+$

【1226】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.30 (m, 6H), 7.01 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.71 - 6.66 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.90 - 3.86 (m, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.93 - 2.77 (m, 4H), 2.70 - 2.53 (m, 8H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.30 (s, 2H), 1.25 - 1.20 (m, 1H), 1.18 - 1.06 (m, 2H)

實例 45. 製備化合物 193a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶之製備程序

【1227】 向(*R*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸三级丁酯(500.00 mg，1.12 mmol，1 當量)之溶液中添加 HCl/二噁烷(4 M，278.81 µL，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。獲得呈白色固體狀之化合物(*R*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶(350 mg，粗物質，HCl)。

步驟 B. (R)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸乙酯之製備程序

【1228】 向(*R*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶(700.00 mg，2.01 mmol，1 當量)於 CH_3CN (10 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (833.46 mg，6.03 mmol，3 當量)及 2-溴乙酸乙酯(302.13 mg，1.81 mmol，200.09 µL，0.9 當量)。在 60°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 1/0 至 2/1)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物(*R*)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸乙酯(600 mg，1.3 mmol，68.7%產率，100%純度)。

【1229】 **MS (ESI)** *m/z*: 436.0 $[M+H]^+$

步驟 C. (R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯之製備程序

【1230】 向(*R*)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸乙酯(400 mg，920.99 µmol，1 當量)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(67.07 mg，92.10 µmol，0.2 當量)、K_2CO_3 (1 M，2.76 mL，3 當量)及 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(564.15 mg，920.99 µmol，1 當量)。在 100°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓

下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 2/1)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物(*R*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(600 mg，707.1 μmol，76.8%產率，99%純度)。

【1231】 **MS (ESI)** *m/z*: 840.3 $[M+H]^+$

步驟 D. (*R*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸之製備程序

【1232】 向(*R*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(600 mg，714.30 μmol，1 當量)於 THF (10 mL)及 H_2O (4 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (51.32 mg，2.14 mmol，3 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。用 1 M HCl 將 pH 調節至 6。用 H_2O (10 mL)稀釋殘餘物且用(10 mL × 3)萃取。用 NaCl 水溶液(10 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物(*R*)-2-(4-(3-(3- (6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸(500 mg，粗物質)。

【1233】 **MS (ESI)** *m/z*: 812.8 $[M+H]^+$

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1234】 向(*R*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-

基)乙酸(100.00 mg，123.16 μmol，1 當量)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 HATU (56.20 mg，147.79 μmol，1.2 當量)、DIEA (47.75 mg，369.48 μmol，64.36 μL，3 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(38.17 mg，147.79 μmol，1.2 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。用 H_2O (10 mL)稀釋混合物且用 DCM (10 mL × 3)萃取。用 NaCl 水溶液(10mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得呈棕色油狀之化合物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，粗物質)。

【1235】 **MS (ESI)** *m/z*: 527.2 $[(M+2)/2]^+$

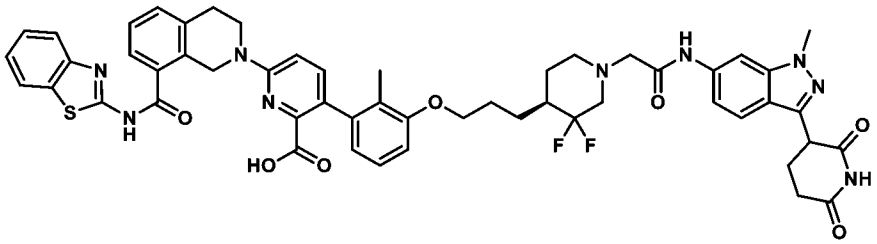
步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【1236】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120.00 mg，114.05 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，118.42 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((4*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(28.9 mg，28.3 μmol，24.8%產率，97.7%純度)。

【1237】 **MS (ESI)** *m/z*: 996.7 $[M+H]^+$

【1238】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 12.74 - 12.23 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.04 - 9.85 (m, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 5H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.74 - 2.54 (m, 4H), 2.33 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.92 - 1.66 (m, 9H), 1.51 - 1.35 (m, 2H)

實例 46. 製備化合物 193b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1239】 向(*S*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸(100 mg，123.16 μmol，1 當量)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 HATU (56.20 mg，147.79 μmol，1.2 當量)、DIEA (47.75 mg，369.48 μmol，64.36 μL，3 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(38.17 mg，147.79 μmol，1.2 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。用 H_2O (10 mL)稀釋殘餘物且用 DCM (10 mL × 3)萃取。用 NaCl 水溶液(10 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，

過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((4*S*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，粗物質)。

【1240】 **MS (ESI)** *m/z*: 527.1 $[(M+2)/2]^+$

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

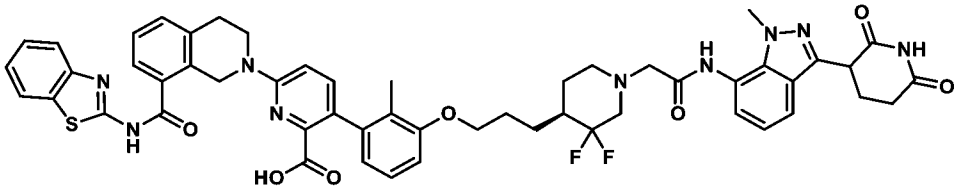
【1241】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((4*S*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120.00 mg，114.05 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，118.42 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3- ((4S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(23.5 mg，22.7 μmol，19.8%產率，95.8%純度)。

【1242】 **MS (ESI)** *m/z*: 996.7 $[M+H]^+$

【1243】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.01 - 12.76 (m, 1H), 12.69 - 12.32 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.04 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.92 (s, 5H), 3.03 (s, 2H), 2.67 -

2.60 (m, 4H), 2.33 (s, 2H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.90 (s, 9H), 1.52 - 1.35 (m, 2H)

實例 47. 製備化合物 197a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (4E)-4-(3-苯甲氧基亞丙基)-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1244】 在-70°C下於 N_2 氛圍下向 3,3-二氟-4-側氧基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(8 g，34.01 mmol，1 當量)於 THF (100 mL)中之混合物添加 NaHMDS (1 M，44.21 mL，1.3 當量)。接著在-70°C下於 N_2 氛圍下將溴化 3-苯甲氧基丙基(三苯基)鏻(25.07 g，51.01 mmol，1.5 當量)添加至混合物中。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 20 小時。在 0°C下藉由添加 NH_4Cl 100 mL 淬滅反應混合物。接著用 H_2O 100 mL 稀釋且用乙酸乙酯 300 mL (100 mL × 3)萃取。用 NaCl 水溶液 300 mL (100 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 3/1)純化殘餘物。獲得呈白色油狀之化合物(4*E*)-4-(3-苯甲氧基亞丙基)-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.6 g，11.9 mmol，35.0%產率，95.2%純度)。

【1245】 **MS (ESI)** *m/z*: 268.3 $[M-100]^+$

步驟 B. 3,3-二氟-4-(3-羥丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1246】 在 N_2 氛圍下向(4*E*)-4-(3-苯甲氧基亞丙基)-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.6 g，9.80 mmol，1 當量)於 MeOH (50 mL)中之溶液中添加 Pd/C (2 g，19.60

mmol，10%純度，0.5 當量)及 $Pd(OH)_2$ (2 g，2.85 mmol，20%純度，0.5 當量)。將懸浮液脫氣且用 H_2吹掃三次。在 25°C下於 H_2 (15 psi.)下攪拌混合物 5 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮以移除溶劑。獲得呈白色油狀之化合物 3,3-二氟-4-(3-羥丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.1 g，粗物質)。

【1247】 **MS (ESI)** *m/z*: 180.4 $[M+H-100]^+$

步驟 C. 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1248】 向 3-溴-2-甲基-苯酚(1.41 g，7.52 mmol，1 當量)於甲苯(50 mL)中之溶液中添加 2-(三丁基-λ^5-亞磷烷基)乙腈(2.72 g，11.28 mmol，1.5 當量)及 3,3-二氟-4-(3-羥丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.1 g，7.52 mmol，1 當量)。將懸浮液脫氣且用 N_2吹掃三次。在 120°C下於 N_2下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 10/1)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.1 g，4.4 mmol，58.5%產率，94%純度)。

步驟 D. (S)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1249】 藉由製備型 HPLC 純化 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸三級丁酯殘餘物。獲得呈白色油狀之化合物(*S*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，2.2 mmol，47.1%產率，99%純度)。

【1250】 **MS (ESI)** *m/z*: 348.3 $[M+H-100]^+$

【1251】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.09 (t, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.13 - 3.95 (m, 4H), 3.90 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.16 - 2.69 (m, 2H), 2.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.99 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 1.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 5H), 1.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 9H)

步驟 E. (S)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶之製備程序

【1252】 向(*S*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸三级丁酯(1 g，2.23 mmol，1 當量)之溶液中添加 HCl/二噁烷(4 M，557.61 µL，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。獲得呈白色固體狀之化合物(*S*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶(700 mg，粗物質)。

步驟 F. (S)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸乙酯之製備程序

【1253】 向(*S*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶(700 mg，2.01 mmol，1 當量)於 CH_3CN (10 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (833.46 mg，6.03 mmol，3 當量)及 2-溴乙酸乙酯(302.13 mg，1.81 mmol，200.09 µL，0.9 當量)。在 60°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯，1/0 至 2/1)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物(*S*)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸乙酯(600 mg，1.4 mmol，68.7%產率)。

【1254】 **MS (ESI)** *m/z*: 436.0 $[M+H]^+$

步驟 G. (S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯之製備程序

【1255】 向(*S*)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸乙酯(400 mg，920.99 µmol，1 當量)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(67.07 mg，92.10 µmol，0.1 當量)、K_2CO_3 (1.5 M，3760 µL，3 當量)及 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(564.15 mg，920.99 µmol，1 當量)。在 100°C下攪拌混合物 1 小時。

在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯，10/1 至 2/1)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物(*S*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(670 mg，789.6 μmol，85.7%產率，99%純度)。

【1256】 **MS (ESI)** *m/z*: 840.4 $[M+H]^+$

步驟 H. (S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸之製備程序

【1257】 向(*S*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(580 mg，690.49 μmol，1 當量)於 THF (10 mL)及 H_2O (4 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (49.61 mg，2.07 mmol，3 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。用 1M HCl 將 pH 調節至 6。用 H_2O (10 mL)稀釋殘餘物且用(10 mL × 3)萃取。用 NaCl 水溶液(10 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物(*S*)-2-(4-(3-(3- (6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸(430 mg，粗物質)。

【1258】 **MS (ESI)** *m/z*: 812.5 $[M+H]^+$

步驟 I. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1259】 向(*S*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-

基)乙酸(100 mg，123.16 μmol，1 當量)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 HATU (56.20 mg，147.80 μmol，1.2 當量)、DIEA (47.75 mg，369.49 μmol，64.36 μL，3 當量)及 3-(7-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(38.17 mg，147.80 μmol，1.2 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。用 H_2O (10 mL)稀釋殘餘物且用 DCM (10 mL × 3)萃取。用 NaCl 水溶液(10mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得呈棕色油狀之化合物 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((4*S*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，粗物質)。

【1260】 **MS (ESI)** *m/z*: 527.0 $[M/2+H]^+$

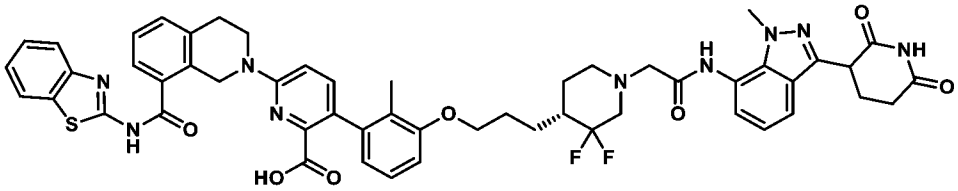
步驟 J. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【1261】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((4*S*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120.00 mg，114.05 μmol，1 當量)於 DCM (1.5 mL)中之溶液中添加 TFA (2.31 g，20.26 mmol，1.5 mL，177.64 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3- ((4*S*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(29.1 mg，28.9 μmol，25.3%產率，99.0%純度)。

【1262】 **MS (ESI)** *m/z*: 996.7 $[M+H]^+$

【1263】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.90 - 12.80 (m, 1H), 12.71 - 12.47 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.89 - 9.81 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.37 (dd, J = 4.8, 10.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.67 (s, 4H), 2.33 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.23 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 1.75 (m, 9H), 1.53 - 1.36 (m, 2H)

實例 48. 製備化合物 197b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1264】 向(*R*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙酸(100.00 mg，123.16 μmol，1 當量)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 HATU (56.20 mg，147.80 μmol，1.2 當量)、DIEA (47.75 mg，369.49 μmol，64.36 μL，3 當量)及 3-(7-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(38.17 mg，147.80 μmol，1.2 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。用 H_2O (10 mL)稀釋殘餘物且用 DCM (10 mL × 3)萃取。用 NaCl 水溶液(10mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，

過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得呈棕色油狀之化合物 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((4*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，粗物質)。

【1265】 **MS (ESI)** *m/z*: 527.2 $[(M+2)/2]^+$

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

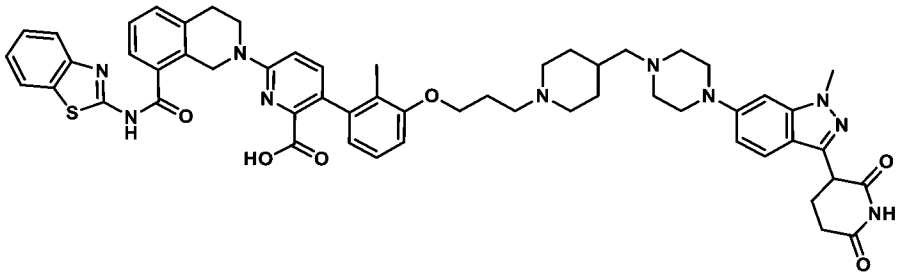
【1266】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((4*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120.00 mg，114.05 μmol，1 當量)於 DCM (1.5 mL)中之溶液中添加 TFA (2.31 g，20.26 mmol，1.5 mL，177.64 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3- ((4*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,3-二氟哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(27.7 mg，27.2 μmol，23.8%產率，97.8%純度)。

【1267】 **MS (ESI)** *m/z*: 996.7 $[M+H]^+$

【1268】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.87 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 12.74 - 12.23 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.04 - 9.85 (m, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 5H), 3.03 (t,

J = 5.6 Hz, 2H), 2.74 - 2.54 (m, 4H), 2.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.92 - 1.66 (m, 9H), 1.51 - 1.35 (m, 2H)

實例 49. 製備化合物 200



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 哌啶-4-甲酸甲酯之製備程序

【1269】 在 25℃下將哌啶-1,4-二甲酸 1-(三級丁基)酯 4-甲酯(10 g，41.10 mmol，1 當量)於 DCM (10 mL)及 HCl/二噁烷(4 M，10 mL，9.73e-1 當量)中之溶液攪拌 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物哌啶-4-甲酸甲酯(7.7 g，粗物質)。

步驟 B. 1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基-苯之製備程序

【1270】 在 25℃下將 3-溴-2-甲基-苯酚(2 g，10.69 mmol，1 當量)、1,3-二溴丙烷(10.79 g，53.47 mmol，5.45 mL，5 當量)、Cs_2CO_3 (10.45 g，32.08 mmol，3 當量)及 KI (177.51 mg，1.07 mmol，0.1 當量)於 CH_3CN (15 mL)中之混合物攪拌 5 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈無色油狀之化合物 1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基-苯(2.2 g，7.1 mmol，66.8%產率)。

【1271】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H),

2.34 - 2.18 (m, 6H)

步驟 C. 1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-4-甲酸甲酯之製備程序

【1272】 在 25°C下向 1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基-苯(1.82 g，5.91 mmol，1 當量)於 CH_3CN (20 mL)中之溶液中添加哌啶-4-甲酸甲酯(1.17 g，6.50 mmol，1.1 當量，HCl)、K_2CO_3 (2.45 g，17.73 mmol，3 當量)及 KI (98.09 mg，590.89 μmol，0.1 當量)。在 60°C下攪拌反應混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-100%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈無色油狀之化合物 1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-4-甲酸甲酯(1.9 g，5.0 mmol，85.1%產率，98%純度)。

【1273】 **MS (ESI)** *m/z*: 370.2 $[M+H]^+$。

步驟 D. [1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-哌啶基]甲醇之製備程序

【1274】 在 0°C下向 1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-4-甲酸甲酯(1.9 g，5.13 mmol，1 當量)於 THF (20 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (214.23 mg，5.64 mmol，1.1 當量)。在 0°C下攪拌反應混合物 1 小時。用 Na_2SO_4•10 H_2O (20 mg)淬滅反應混合物且緩慢升溫至 20°C。過濾混合物且用 DCM (50 mL)洗滌。接著在減壓下濃縮有機層，得到呈無色油狀之[1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-哌啶基]甲醇(1.55 g，粗物質)。

【1275】 **MS (ESI)** *m/z*: 342.2 $[M+H]^+$。

步驟 E. 1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-4-甲醛之製備程序

【1276】 在-70°C下於 N_2 氛圍下將 DMSO (1.23 g，15.78 mmol，1.23 mL，4 當量)於 DCM (10 mL)中之溶液逐滴添加至乙二醯二氯(1.00 g，7.89 mmol，690.54 μL，2 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中。在-70°C下攪拌混合物 30 分鐘。此後，在-70°C下逐滴添加含[1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-哌啶基]甲醇(1.35 g，3.94 mmol，1 當量)之 DCM (1 mL)。在-70°C下攪拌溶液 30 分鐘。接著將 TEA

(2.39 g，23.67 mmol，3.29 mL，6 當量)添加至溶液中。在 25℃下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 1 小時。用水(10 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (10 mL × 3)萃取。用鹽水(10 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 10/1)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-4-甲醛(1.4 g，粗物質)。

【1277】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 9.68 - 9.63 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 2H)

步驟 F. 3-[6-[4-[[1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【1278】 在 25℃下向 1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-4-甲醛(200 mg，587.80 μmol，1 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(106.93 mg，293.90 μmol，0.5 當量，HCl)及 AcOH (3.53 mg，58.78 μmol，0.1 當量)。在 25℃下攪拌混合物 18 小時。在 25℃下將 $NaBH(OAc)_3$ (373.73 mg，1.76 mmol，3 當量)添加至混合物中。在 25℃下攪拌反應混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 20:1)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 3-[6-[4-[[1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(100 mg，135.0 μmol，22.9%產率，88%純度)。

【1279】 **MS (ESI)** *m/z*: 653.0 $[M+H]^+$。

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丙

氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1280】 將 3-[6-[4-[[1-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(100 mg，153.46 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(122.20 mg，199.50 μmol，1.3 當量)、KF (26.75 mg，460.38 μmol，10.79 μL，3 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(11.18 mg，15.35 μmol，0.1 當量)在微波管中溶於二噁烷(1 mL)及 H_2O (0.1 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(40 mg，34.5 μmol，22.5%產率，91.2%純度)。

【1281】 **MS (ESI)** *m/z*: 1057.4 $[M+H]^+$。

步驟 H. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

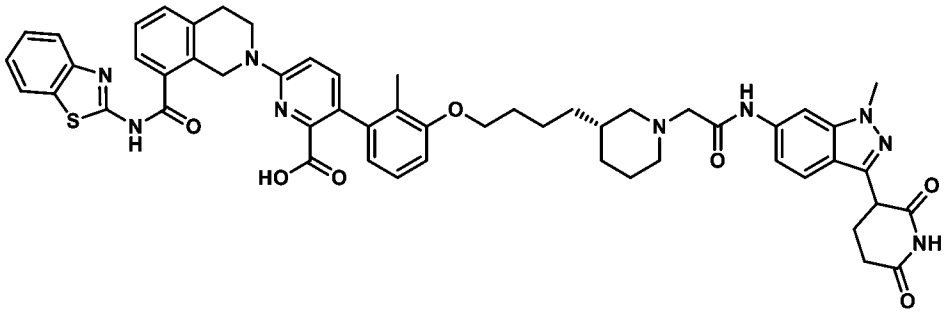
【1282】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(40 mg，37.83 μmol，1 當量)於 DCM (0.5 mL)及 TFA (0.5 mL)中之溶液攪拌 18 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。獲得呈粉紅色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶

基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(21.1 mg，20.9 μmol，55.4%產率，99.3%純度)。

【1283】 **MS (ESI)** *m/z*: 1001.4 $[M+H]^+$。

【1284】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.31 (m, 6H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.25 (dd, *J* = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.99 (m, 2H), 3.93 - 3.86 (m, 5H), 3.22 - 3.20 (m, 4H), 3.04 - 2.99 (m, 4H), 2.90 - 2.81 (m, 4H), 2.67 (s, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 2H), 2.33 - 2.28 (m, 2H), 2.23 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 1.29 - 1.17 (m, 2H)

實例 50. 製備化合物 202a



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. (3S)-3-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1285】 在 20°C下於 N_2 氛圍下將(3*S*)-3-(羥甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(4 *g*，18.58 mmol，1 當量)及 DMP (8.67 g，20.44 mmol，6.33 mL，1.1 當量)於 DCM (50 mL)中之混合物攪拌 1 小時。過濾混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 至 3/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀

之(3*S*)-3-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯(3 g，14.0 mmol，75.7%產率)。

【1286】 **^{1}H NMR** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.59 (s, 1H), 3.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.14 - 3.01 (m, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.65 - 1.48 (m, 2H), 1.39 (s, 11H)

步驟 B. (3R)-3-[(E)-4-苯甲氧基丁-1-烯基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1287】 將溴化 3-苯甲氧基丙基(三苯基)鏻(3.46 g，7.03 mmol，1 當量)於 THF (5 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃三次且冷卻至-70°C。在-70°C下逐滴添加 LiHMDS (1 M，10.55 mL，1.5 當量)。在-70°C下攪拌 1 小時後，在-70°C下逐滴添加含(3*S*)-3-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.5 g，7.03 mmol，1 當量)之 THF (3 mL)。在-70°C下攪拌混合物 1 小時且在 0°C下藉由逐滴添加飽和 NH_4Cl 溶液 20 mL 進行淬滅。用 EtOAc (20 mL × 3)萃取所得混合物。用鹽水(10 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO2，石油醚/乙酸乙酯 200/1 至 10/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(3*R*)-3-[(*E*)-4-苯甲氧基丁-1-烯基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.8 g，4.6 mmol，65.9%產率，89%純度)。

【1288】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.39 - 7.18 (m, 5H), 5.48 - 5.36 (m, 1H), 5.28 - 5.18 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.84 - 3.64 (m, 2H), 3.44 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 1H), 2.41 - 2.25 (m, 3H), 1.66 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.60 - 1.51 (m, 1H), 1.38 (s, 10H), 1.28 - 1.17 (m, 1H)

步驟 C. (3S)-3-(4-羥丁基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1289】 將(3*R*)-3-[(*E*)-4-苯甲氧基丁-1-烯基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.8 g，5.21 mmol，1 當量)、Pd/C (0.1 g，521.02 μmol，10%純度，0.1 當量)及 $Pd(OH)_2$ (0.1 g，71.21 μmol，10%純度，0.01.37 當量)於 MeOH (200 mL)中之混合物脫氣且用 H_2 (15 Psi)吹掃三次，接著在 20°C下於 H_2 (15 Psi)氛圍下攪拌混合物 16 小時。過

濾混合物且在減壓下濃縮，得到呈灰色油狀之粗物質(3*S*)-3-(4-羥丁基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.3 g，4.0 mmol，77.5%產率，80%純度)。

【1290】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 3.72 (s, 2H), 3.38 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 1.74 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 1H), 1.38 (s, 11H), 1.34 - 1.11 (m, 7H), 1.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 0.87 (t, J = 6.4 Hz, 1H)

步驟 D. (3S)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1291】 將 3-溴-2-甲基-苯酚(399.69 mg，2.14 mmol，1.1 當量)、(3*S*)-3-(4-羥丁基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.5 g，1.94 mmol，1 當量)於甲苯(5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著逐滴添加 2-(三丁基-λ^5-亞磷烷基)乙腈(515.78 mg，2.14 mmol，2.14 mL，1.1 當量)。在 110°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-25%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(3*S*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.5 g，1.1 mmol，55.5%產率，92%純度)。

【1292】 MS (ESI) *m/z*: 326.2 [M-100+H]+

步驟 E. (3S)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶之製備程序

【1293】 在 20°C下將(3*S*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.5 g，1.17 mmol，1 當量)於 HCl/二噁烷(5 mL)中之溶液攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。在 20°C下用石油醚/乙酸乙酯 = 5:1 (2 mL)濕磨粗產物 30 分鐘，得到呈白色固體狀之(3*S*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶(0.3 g，919.4 μmol，78.4%產率)。

【1294】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.81 - 8.58 (m, 1H), 8.52 - 8.30 (m, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.99 (br t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.83 - 2.68 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.82 - 1.71 (m, 4H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.50 - 1.41 (m, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 5H), 1.18 - 1.05 (m, 1H)

步驟 F. 2-[(3S)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【1295】 向 2-溴乙酸乙酯(91.16 mg，545.86 μmol，60.37 μL，0.9 當量)及(3*S*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶(220 mg，606.51 μmol，1 當量，HCl)於 CH_3CN (2 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (251.47 mg，1.82 mmol，3 當量)。在 60°C下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-25%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀之 2-[(3*S*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(0.18 g，436.5 μmol，71.9%產率)。

【1296】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.85 - 2.77 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.73 - 1.67 (m, 3H), 1.63 - 1.55 (m, 3H), 1.48 - 1.36 (m, 2H), 1.23 - 1.18 (m, 5H), 0.84 - 0.75 (m, 2H)

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3S)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1297】 將 2-[(3*S*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(0.18 g，436.51 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(267.38 mg，436.51 μmol，1 當量)、K_3PO_4 (1.5 M，873.02 μL，3 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(31.79 mg，43.65 μmol，0.1 當量)於二噁烷(3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 80°C 下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4- [(3*S*)-1-

(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(0.24 g，228.8 μmol，52.4%產率，78%純度)。

【1298】 **MS (ESI)** *m/z*: 381.7 $[(M-56)/2+H]^+$

步驟 H. 2-[(3S)-3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【1299】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3*S*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(0.24 g，228.84 μmol，78%純度，1 當量)於 THF (1 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (1.5 M，762.81 μL，5 當量)。在 20°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮混合物，調節至 pH<7，且過濾，得到呈棕色固體狀之粗物質 2-[(3*S*)-3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(0.16 g，202.5 μmol，88.5%產率)。

【1300】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.32 - 12.25 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 12.4 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.24 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.76 - 1.56 (m, 7H), 1.50 - 1.37 (m, 2H), 1.29 - 1.18 (m, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.95 - 0.88 (m, 1H)

步驟 I. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1301】 向 2-[(3S)-3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異

喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(0.05 g，63.29 μmol，1 當量)於 DMF (0.5 mL)中之溶液中添加 HATU (28.88 mg，75.95 μmol，1.2 當量)、TEA (19.21 mg，189.88 μmol，26.43 μL，3 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(16.35 mg，63.29 μmol，1 當量)。在 40°C下攪拌混合物 0.5 小時。將溶液傾倒至水(2 mL)中，接著過濾，得到呈白色固體狀之粗物質 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(60 mg，58.4 μmol，92.0%產率)。

【1302】 **MS (ESI)** *m/z*: 516.1 $[M/2+H]^+$

步驟 J. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

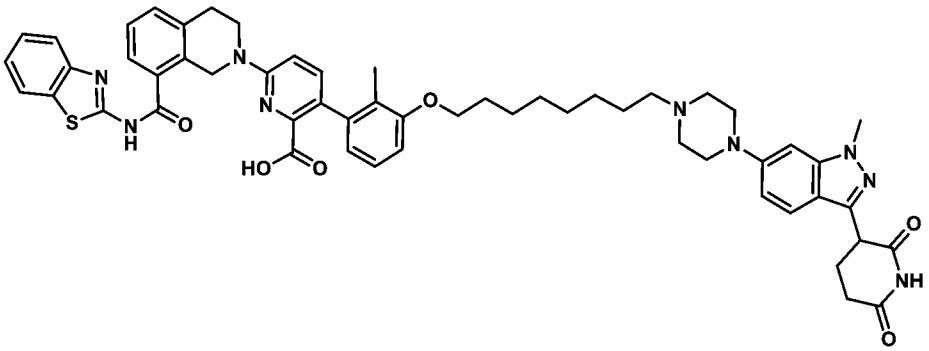
【1303】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(0.06 g，58.24 μmol，1 當量)於 TFA (0.3 mL)中之溶液中添加 DCM (0.5 mL)。在 20°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(21.5 mg，21.4 μmol，36.8%產率，96.9%純度)。

【1304】 **MS (ESI)** *m/z*: 975.0 $[M+H]^+$

【1305】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.09 - 12.58 (m, 1H), 10.88 (s, 1H),

10.03 - 9.69 (m, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.50 - 7.32 (m, 5H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 7H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.90 - 2.77 (m, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 4H), 1.78 - 1.68 (m, 3H), 1.67 - 1.56 (m, 3H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.32 - 1.20 (m, 2H), 0.96 - 0.82 (m, 1H)

實例 51. 製備化合物 205



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 8-(3-溴-2-甲基-苯氧基)辛酸乙酯之製備程序

【1306】 將 3-溴-2-甲基-苯酚(2 g，10.69 mmol，1 當量)、8-溴辛酸乙酯(3.22 g，12.83 mmol，1.2 當量)、K_2CO_3 (2.96 g，21.39 mmol，2 當量)於 CH_3CN (20 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-8%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色之 8-(3-溴-2-甲基-苯氧基)辛酸乙酯(3.5 g，9.8 mmol，91.6%產率)。

【1307】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.95 - 6.93 (m,

1H), 4.06 - 4.01 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.71 (s, 2H), 1.52 (s, 2H), 1.41 (s, 2H), 1.37 - 1.21 (m, 6H), 1.18 - 1.15 (m, 3H)。

步驟 B. 8-(3-溴-2-甲基-苯氧基)辛-1-醇之製備程序

【1308】 向 8-(3-溴-2-甲基-苯氧基)辛酸乙酯(3.5 g，9.80 mmol，1 當量)於 THF (30 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (557.71 mg，14.69 mmol，1.5 當量)。在 0°C下攪拌混合物 2 小時。藉由添加 H_2O (0.64 mL)、15% NaOH (0.64 mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯 30mL (10 mL × 3)萃取。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之化合物 8-(3-溴-2-甲基-苯氧基)辛-1-醇(2.8 g，粗物質)。

步驟 C. 8-(3-溴-2-甲基-苯氧基)辛醛之製備程序

【1309】 在-70°C下於 N_2 氛圍下將含 DMSO (2.78 g，35.53 mmol，2.78 mL，4 當量)之 DCM (60 mL)添加至$(COCl)_2$ (2.25 g，17.76 mmol，1.55 mL，2 當量)於 DCM (60 mL)中之溶液。在-70°C下攪拌混合物 1 小時。此後，在-70°C下逐滴添加含 8-(3-溴-2-甲基-苯氧基)辛-1-醇(2.8 g，8.88 mmol，1 當量)之 DCM (60 mL)。在-70°C下攪拌溶液 1 小時。接著將 TEA (5.39 g，53.29 mmol，7.42 mL，6 當量)添加至溶液中。在-70°C下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 1.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 8-(3-溴-2-甲基-苯氧基)辛醛(2.3 g，7.3 mmol，82.6%產率)。

【1310】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 2.51 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.46 - 1.16 (m, 12H)。

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-(8-側氧基辛氧基)苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1311】 將 8-(3-溴-2-甲基-苯氧基)辛醛(200 mg，638.51 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(391.12 mg，638.51 μmol，1 當量)、Ad2nBuP Pd G3 (cataCXium® A Pd G3) (93.00 mg，127.70 μmol，0.2 當量)、K_2CO_3 (1.5 M，638.51 μL，1.5 當量)於 1,4-二噁烷(6 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於微波下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-(8-側氧基辛氧基)苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(65 mg，90.4 μmol，14.1%產率)。

【1312】 **MS (ESI)** *m/z*: 719.8 $[M+H]^+$

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1313】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-(8-側氧基辛氧基)苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(65 mg，90.42 μmol，1 當量)、3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(35.52 mg，108.50 μmol，1.2 當量)、$NaBH(OAc)_3$ (57.49 mg，271.25 μmol，3 當量)、4A MS (10 mg，1.00 當量)及 AcOH (5.43 mg，90.42 μmol，5.18 μL，1 當量)於 DCM (2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 4 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(80 mg，粗物質)。

【1314】 **MS (ESI)** *m/z*: 1030.9 $[M+H]^+$

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-

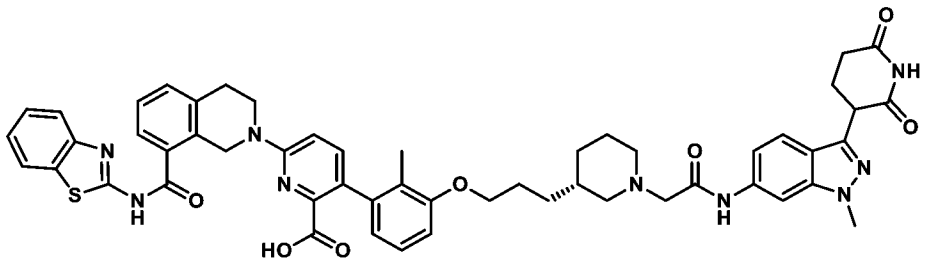
[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【1315】 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(80 mg，77.65 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之溶液。在 40°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(27.8 mg，27.3 μmol，35.2%產率，95.8%純度)。

【1316】 **MS (ESI)** *m/z*: 974.5 $[M+H]^+$

【1317】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 5H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 - 4.96 (m, 2H), 4.27 - 4.24 (m, 1H), 3.98 - 3.95 (m, 2H), 3.90 - 3.88 (m, 5H), 3.24 - 3.21 (m, 6H), 3.01 - 2.98 (m, 2H), 2.62 - 2.59 (m, 6H), 2.31 - 2.26 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.77 - 1.73 (m, 2H), 1.48 - 1.44 (m, 4H), 1.36 - 1.29 (m, 6H)。

實例 52. 製備化合物 207a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-

基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (R)-3-甲醯基哌啶-1-甲酸三级丁酯之製備程序

【1318】 在 0°C下向(3*R*)-3-(羥甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(10 g，46.45 mmol，1 當量)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加 DMP (19.70 g，46.45 mmol，14.38 mL，1 當量)。將反應混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 0°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。用 $Na_2S_2O_3$ (10 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (20 mL × 3)萃取。用鹽水(10 mL × 3)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，得到呈無色油狀之(*R*)-3-甲醯基哌啶-1-甲酸三级丁酯(9.29 g，粗物質)。

【1319】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.59 (s, 1H), 3.82 - 3.65 (m, 1H), 3.55 - 3.35 (m, 2H), 3.12 - 3.02 (m, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.64 - 1.51 (m, 2H), 1.39 (s, 10H)

步驟 B. (S,E)-3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)哌啶-1-甲酸三级丁酯之製備程序

【1320】 在 0°C下於 N_2 下向 2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(19.53 g，87.12 mmol，17.28 mL，2 當量)於 THF (100 mL)中之溶液中逐份添加 NaH (2.30 g，57.50 mmol，60%純度，1.32 當量)。在 0°C下攪拌混合物 1 小時。將(*R*)-3-甲醯基哌啶-1-甲酸三级丁酯(9.29 g，43.56 mmol，1 當量)添加至混合物中，接著在 25°C下攪拌混合物 16 小時。在 0°C下藉由添加 NH_4Cl (50 mL)淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯(150 mL × 3)萃取。用鹽水 100 mL (100 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 1/0 至 20/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*,*E*)-3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)哌啶-1-甲酸三级丁酯(6.7 g，22.1 mmol，50.8%產率，93.7%純度)。

【1321】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.85 (dd, *J* = 6.8, 16.0 Hz, 1H), 5.87 (d,

J = 16.0 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 2.96 - 2.61 (m, 2H), 2.46 - 2.28 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.74 - 1.57 (m, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

步驟 C. (S)-3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯之製備程序

【1322】 在 N_2 下向(*S*,*E*)-3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)哌啶-1-甲酸三级丁酯(2 g，7.06 mmol，1 當量)於 EtOH (20 mL)中之溶液中添加 PtO_2 (160.27 mg，705.81 μmol，0.1 當量)。將懸浮液在真空下脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 25°C下於 H_2 (15 psi)下攪拌混合物 24 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*)-3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯(2.8 g，粗物質)。

【1323】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.18 - 4.09 (m, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.51 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.15 - 1.04 (m, 1H)。

【1324】 **SFC**：管柱：Chiralpak IC-3 50 × 4.6 mm I.D，3 um，移動相：相 A 代表 CO_2，且相 B 代表 MeOH (0.05% DEA)；梯度溶離：B/A 5%至 40% 流動速率：3 mL/min；偵測器：PDA；管柱溫度：35°C；背壓：100 巴

步驟 D. (S)-3-(3-羥丙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯之製備程序

【1325】 在 0°C下於 N_2 下向(*S*)-3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯(2.8 g，9.81 mmol，1 當量)於 THF (30 mL)中之溶液中逐滴添加 $LiAlH_4$ (372.39 mg，9.81 mmol，1 當量)。在 0°C下於 N_2 下攪拌反應混合物 2 小時。用 Na_2SO_4•10 H_2O (100 mg)淬滅反應混合物且緩慢升溫至 20°C。過濾混合物且用 DCM (50 mL)洗滌濾餅。接著在減壓下濃縮有機層，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*)-3-(3-羥丙基)哌啶-1-

甲酸三级丁酯(2.2 g，7.5 mmol，76.8%產率，83.4%純度)。

【1326】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.51 - 4.23 (m, 1H), 3.86 - 3.63 (m, 2H), 3.46 - 3.34 (m, 3H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.60 - 1.52 (m, 1H), 1.46 - 1.40 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.35 - 1.24 (m, 2H), 1.22 - 1.12 (m, 2H), 1.08 - 0.99 (m, 1H)

步驟 E. (S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯之製備程序

【1327】 在 25°C下向(*S*)-3-(3-羥丙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯(2.2 g，9.04 mmol，1 當量)於甲苯(25 mL)中之溶液中添加 3-溴-2-甲基苯酚(1.69 g，9.04 mmol，1 當量)及 2-(三丁基-λ^5-亞磷烷基)乙腈(2.62 g，10.85 mmol，1.2 當量)。將反應混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾混合物，且用 DCM (50 mL)洗滌濾餅。接著在減壓下濃縮有機層，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 1/0 至 20/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯(3.1 g，6.1 mmol，68.0%產率，80%純度)。

【1328】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 4H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.92 - 1.80 (m, 3H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.45 - 1.32 (m, 3H), 1.17 - 1.05 (m, 1H)

步驟 F. (S)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶之製備程序

【1329】 在 25°C下向(*S*)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯(3.17 g，6.15 mmol，80%純度，1 當量)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加 HCl/二噁烷(4 M，15 mL，9.76 當量)。在 25°C下攪拌反應混合物 1 小時。過濾反應混合物，得到呈黃色固體狀之(*S*)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶(2.24 g，粗物質)。

【1330】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.14 - 7.10 (m, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.66 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.04 - 1.67 (m, 6H), 1.57 - 1.46 (m, 2H), 1.33 - 1.19 (m, 1H)

步驟 G. (S)-2-(3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯之製備程序

【1331】 在 25°C下向(*S*)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶(2.2 g，6.31 mmol，1 當量，HCl)於 CH_3CN (20 mL)中之溶液中添加 2-溴乙酸乙酯(948.26 mg，5.68 mmol，627.98 µL，0.9 當量)及 K_2CO_3 (2.62 g，18.93 mmol，3 當量)。在 60°C下攪拌反應混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-2% MeOH/DCM 之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*)-2-(3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(1.9 g，4.7 mmol，75.6%產率)。

【1332】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 4H), 1.75 - 1.65 (m, 3H), 1.44 - 1.32 (m, 2H), 1.31 - 1.26 (m, 3H), 0.98 - 0.84 (m, 1H)

步驟 H. (S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯之製備程序

【1333】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(600 mg，979.52 µmol，1 當量)、(*S*)-2-(3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(390.18 mg，979.52 µmol，1 當量)、KF (1.5 M，1.96 mL，3 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(71.34 mg，97.95 µmol，0.1 當量)在微波管中溶於二噁烷(6 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 60 分鐘。過濾

反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(*S*)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(476 mg，558.2 μmol，57.0%產率，94.3%純度)。

【1334】 **MS (ESI)** *m/z*: 804.8 $[M+H]^+$。

步驟 I. (S)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸之製備程序

【1335】 在 25°C下向(*S*)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(476 mg，592.04 μmol，1 當量)於 THF (5 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (74.53 mg，1.78 mmol，3 當量)。在 25°C下攪拌反應混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之(*S*)-2-(3-(3-(3- (6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(580 mg，粗物質)。

【1336】 **MS (ESI)** *m/z*: 776.8 $[M+H]^+$。

步驟 J. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1337】 在 25°C下向(*S*)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(150 mg，193.31 μmol，1 當量)於 DMF (1.5 mL)中之溶液中添加 3-(6-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(49.93 mg，193.31 μmol，1 當量)、HATU (80.85

mg，212.64 μmol，1.1 當量)及 DIPEA (74.95 mg，579.93 μmol，101.01 μL，3 當量)。在 25℃下攪拌反應混合物 16 小時。用水濕磨混合物且過濾，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(140 mg，112.3 μmol，58.0%產率，81.5%純度)。

【1338】 **MS (ESI)** *m/z*: 1016.8 $[M+H]^+$。

步驟 K. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

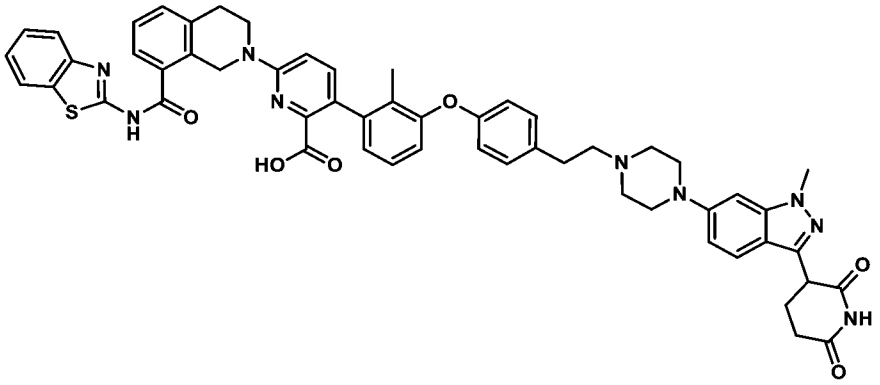
【1339】 在 25℃下將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(140 mg，112.28 μmol，81.5%純度，1 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)中之溶液攪拌 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(41.0 mg，41.5 μmol，37.0%產率，97.1%純度)。

【1340】 **MS (ESI)** *m/z*: 960.7 $[M+H]^+$。

【1341】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.49 - 7.32 (m, 5H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.31 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.91

(m, 3H), 3.90 (s, 4H), 3.20 - 3.06 (m, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.90 - 2.77 (m, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.81 - 1.72 (m, 3H), 1.66 - 1.58 (m, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H)

實例 53. 製備化合物 208



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]乙酸甲酯之製備程序

【1342】 在 120°C下於 N_2 氛圍下將 2-(4-羥苯基)乙酸甲酯(1.7 g，10.23 mmol，1 當量)、1,3-二溴-2-甲基-苯(7.67 g，30.69 mmol，3 當量)、CuI (974.18 mg，5.12 mmol，0.5 當量)、碳酸銫(4.00 g，12.28 mmol，1.2 當量)及 2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮(471.30 mg，2.56 mmol，526.59 µL，0.25 當量)於 NMP (20 mL)中之混合物攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-3%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]乙酸甲酯(3 g，8.9 mmol，87.4%產率)。

【1343】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)

步驟 B. 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]乙醇之製備程序

【1344】 將 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]乙酸甲酯(1 g，2.98 mmol，1 當量)於 THF (10 mL)中之溶液用 N_2 吹掃三次且在 0°C下於 N_2 下逐份添加 $LiAlH_4$ (90.59 mg，2.39 mmol，0.8 當量)。在 0°C下於 N_2 下攪拌混合物 0.5 小時。用 Na_2SO_4•10 H_2O (100 mg)淬滅反應混合物且緩慢升溫至 20°C。過濾混合物且用 DCM (10 mL)洗滌。接著在減壓下濃縮有機層，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色油狀之 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]乙醇(760 mg，2.4 mmol，82.9%產率)。

【1345】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.41 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 3H), 4.64 - 4.61 (m, 1H), 3.61 - 3.57 (m, 2H), 2.72 - 2.67 (m, 2H), 2.26 (s, 3H)

步驟 C. 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]乙醛之製備程序

【1346】 在冰浴中向 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]乙醇(760 mg，2.47 mmol，1 當量)於 DCM (7.6 mL)中之溶液中添加 DMP (1.26 g，2.97 mmol，919.16 µL，1.2 當量)。在 0°C下攪拌混合物 2 小時。在 0°C下藉由添加 $Na_2S_2O_3$ (5 mL)淬滅反應混合物且用 DCM (5 mL)萃取，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]乙醛(700 mg，粗物質)。

【1347】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.69 - 9.66 (m, 1H), 7.98 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 2H), 6.92 - 6.89 (m, 2H), 3.77 - 3.71 (m, 2H), 1.91 (s, 3H)

步驟 D. 2-[[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]甲基]-1,3-二氧雜環戊烷之製備程序

【1348】 向 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]乙醛(600 mg，1.97 mmol，1 當量)及乙二醇(1.85 g，29.81 mmol，1.67 mL，15.16 當量)於甲苯(50 mL)中之溶液中添加 TsOH (67.71 mg，393.23 µmol，0.2 當量)。在 140°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石

油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-[[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]甲基]-1,3-二氧雜環戊烷(680 mg，粗物質)。

【1349】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.42 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 2H), 6.85 - 6.83 (m, 1H), 4.96 - 4.92 (m, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 2H), 3.77 - 3.73 (m, 2H), 2.84 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H)

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基甲基)苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1350】 將 2-[[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]甲基]-1,3-二氧雜環戊烷(680 mg，1.95 mmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(1.19 g，1.95 mmol，1 當量)、KF (1.5 M，3.89 mL，3 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(283.62 mg，389.44 μmol，0.2 當量)在微波管中溶於二噁烷(6.8 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基甲基)苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(650 mg，800.8 μmol，41.1%產率，93%純度)。

【1351】 **MS (ESI)** *m/z*: 755.5 $[M+H]^+$。

【1352】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.86 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.6, 12.4 Hz, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 3H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.79 (m, 4H), 4.99 (s, 2H), 4.93 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 4H),

3.80 - 3.72 (m, 2H), 3.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 9H)

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(2-側氧基乙基)苯氧基]苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【1353】 在 100°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基甲基)苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(200 mg，264.94 μmol，1 當量)於 HCOOH (3 mL)中之溶液攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(2-側氧基乙基)苯氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(180 mg，237.5 μmol，89.6%產率，86.4%純度)。

【1354】 **MS (ESI)** m/z: 655.5 [M+H]+。

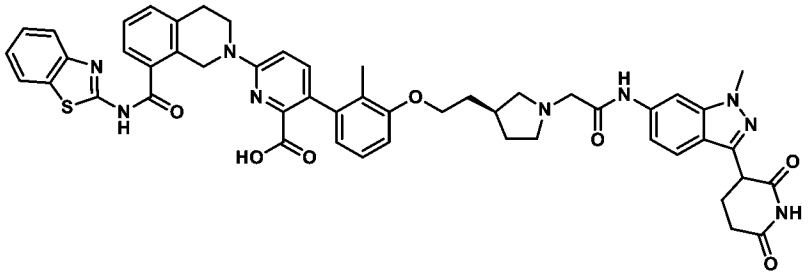
步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【1355】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(2-側氧基乙基)苯氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(50 mg，76.37 μmol，1 當量)及 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(75.00 mg，229.10 μmol，3 當量)於 EtOH (1 mL)及 THF (1 mL)中之溶液中添加 AcOH (458.58 μg，7.64 μmol，4.37e-1 μL，0.1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 15.5 小時。接著添加 $NaBH_3CN$ (14.40 mg，229.10 μmol，3 當量)。在 25°C下攪拌混合物 0.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2- [4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(14.4 mg，14.0 μmol，36.6%產率，93.7%純度)。

【1356】 **MS (ESI)** *m/z*: 967.1 $[M+H]^+$。

【1357】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.85 - 6.81 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 4.26 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.24 (s, 4H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.79 - 2.74 (m, 2H), 2.66 (s, 4H), 2.63 - 2.58 (m, 4H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.90 (s, 3H)

實例 54. 製備化合物 219a



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. (3S)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1358】 將 3-溴-2-甲基-苯酚(1.30 g，6.97 mmol，1 當量)、(3*S*)-3-(2-羥乙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.5 g，6.97 mmol，1 當量)、2-(三丁基-λ^5-亞磷烷基)乙腈(2.52 g，10.45 mmol，1.5 當量)於甲苯(20 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 6 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(3*S*)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.3 g，6.1 mmol，88.8%產率)。

步驟 B. (3S)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯啶之製備程序

【1359】 將(3*S*)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.38 g，6.19 mmol，1 當量)於 HCl/EtOAc (10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物(3*S*)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯啶(1.6 g，4.9 mmol，80.5%產率)。

步驟 C. 2-[(3S)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯啶-1-基]乙酸乙酯之製備程序

【1360】 將(3*S*)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯啶(1.6 g，5.63 mmol，1 當量)、2-溴乙酸乙酯(940.22 mg，5.63 mmol，622.66 µL，1 當量)、K_2CO_3 (3.89 g，28.15 mmol，5 當量)於 CH_3CN (10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-23%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-[(3*S*)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯啶-1-基]乙酸乙酯(1.1 g，2.9 mmol，51.6%產率，97.9%純度)。

【1361】 **MS (ESI)** *m/z*: 372.3 $[M+2]^+$

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1362】 將 2-[(3*S*)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯啶-1-基]乙酸乙酯(300 mg，810.20 µmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(496.28 mg，810.20 µmol，1 當量)、K_2CO_3 (1.5 M，810.20 µL，1.5 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (118.01 mg，162.04 µmol，0.2 當量)於二噁烷(5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於微波中攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混

合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-100%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3*S*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(430 mg，554.1 μmol，68.4%產率)。

【1363】 **MS (ESI)** *m/z*: 776.9 $[M+H]^+$。

步驟 E. 2-[(3S)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]吡咯啶-1-基]乙酸之製備程序

【1364】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3*S*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(105 mg，135.32 μmol，1 當量)、LiOH (1 M，405.95 μL，3 當量)於 THF (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。將殘餘物溶於 HCl 0.5 mL 中且過濾。將固體溶解於 DCM 中且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物 2-[(3*S*)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]吡咯啶-1-基]乙酸(98 mg，131.0 μmol，96.8%產率)。

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1365】 將 2-[(3*S*)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]吡咯啶-1-基]乙酸(80 mg，106.97 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(27.63 mg，106.97 μmol，1 當量)、EDCI (30.76 mg，160.45 μmol，1.5 當量)於吡啶(1

mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。接著用水 5 mL 稀釋反應混合物且用乙酸乙酯 30 mL (15 mL × 2)萃取。用鹽水 20 mL (10 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得呈紅色油狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，74.8 μmol，69.9%產率，49.3%純度)。

【1366】 **MS (ESI)** *m/z*: 989.4 $[M+H]^+$。

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

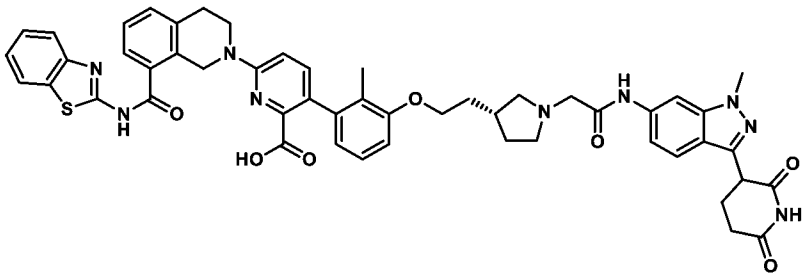
【1367】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，151.80 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。用水 5 mL 稀釋反應混合物且用乙酸乙酯 10 mL (5 mL × 2)萃取。用鹽水 10 mL (5 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈紫色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(28.7 mg，29.8 μmol，19.6%產率，96.7%純度)。

【1368】 **MS (ESI)** *m/z*: 933.6 $[M+H]^+$。

【1369】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.01 - 12.71 (m, 1H), 10.88 (s, 1H),

10.49 - 9.89 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 18.4 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.93 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 2.71 - 2.57 (m, 4H), 2.46 (s, 2H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.91 (s, 5H), 1.68 - 1.58 (m, 1H)

實例 55. 製備化合物 219b



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. (3R)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1370】 向 3-溴-2-甲基-苯酚(764.51 mg，4.09 mmol，1.1 當量)於 THF (32 mL)中之溶液中添加(3*R*)-3-(2-羥乙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(800 mg，3.72 mmol，1 當量)、DIAD (1.20 g，5.95 mmol，1.16 mL，1.6 當量)及 PPh3 (1.56 g，5.95 mmol，1.6 當量)。在 25℃下攪拌混合物 8 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-37%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(3*R*)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(400 mg，822.2 μmol，22.1%產率，79%純度)。

【1371】 **MS (ESI)** *m/z*: 329.7 $[M-56+1]^+$

【1372】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.14 - 7.12 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m,

1H), 6.90 - 6.88 (m, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 2H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.49 - 3.44 (m, 1H), 3.38 - 3.35 (s, 1H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.32 - 1.24 (m, 1H)。

步驟 B. (3R)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯啶之製備程序

【1373】 (3*R*)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(300 mg，208.17 μmol，1 當量)於 HCl/EtOAc (10 mL)中之溶液。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物未經純化即用於下一步驟中。獲得呈白色固體狀之化合物(3*R*)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯啶(180 mg，561.3 μmol，71.9%產率)。

【1374】 **MS (ESI)** *m/z*: 285.8 $[M+H]^+$

【1375】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.18 - 7.17 (m, 1H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 4.05 - 4.02 (m, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13 - 2.09 (m, 1H), 2.00 - 1.98 (s, 1H), 1.92 - 1.86 (m, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.25 - 1.13 (m, 2H)。

步驟 C. 2-[(3R)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯啶-1-基]乙酸乙酯之製備程序

【1376】 將(3*R*)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯啶(160 mg，479.02 μmol，96%純度，1 當量，HCl)、2-溴乙酸乙酯(80.00 mg，479.02 μmol，52.98 μL，1 當量)及 K_2CO_3 (198.61 mg，1.44 mmol，3 當量)於 CH_3CN (4 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-37%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 2-[(3*R*)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯啶-1-基]乙酸乙酯(150 mg，405.1 μmol，84.5%產率)。

【1377】 **MS (ESI)** *m/z*: 371.9 $[M+H]^+$

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1378】 將 2-[(3*R*)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]吡咯啶-1-基]乙酸乙酯(80 mg，216.05 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(158.81 mg，259.26 μmol，1.2 當量)、Ad_2nBuP Pd G3 (cataCXium® A Pd G3) (31.47 mg，43.21 μmol，0.2 當量)及 K_2CO_3 (1.5 M，216.05 μL，1.5 當量)於 1,4-二噁烷(4 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於微波下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-37%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3*R*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(80 mg，103.1 μmol，47.7%產率)。

【1379】 **MS (ESI)** *m/z*: 776.7 $[M+H]^+$

步驟 E. 2-[(3R)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]吡咯啶-1-基]乙酸之製備程序

【1380】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3*R*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(80 mg，103.10 μmol，1 當量)於 THF (2 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (12.98 mg，309.30 μmol，3 當量)及 H_2O (0.5 mL)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物未經純化即用於下一步驟中。獲得呈白色固體狀之化合物 2-[(3R)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-

二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]吡咯啶-1-基]乙酸(80 mg，粗物質)。

【1381】 **MS (ESI)** *m/z*: 748.7 $[M+H]^+$

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1382】 將 2-[(3*R*)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]吡咯啶-1-基]乙酸(80 mg，106.97 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(33.15 mg，128.36 μmol，1.2 當量)、HATU (40.67 mg，106.97 μmol，1 當量)、DIPEA (41.47 mg，320.90 μmol，55.89 μL，3 當量)於 DMF (3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。用水(6 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3 mL × 3)萃取。用水(3 mL × 3)洗滌經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物未經純化即用於下一步驟中。獲得呈白色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(70 mg，70.8 μmol，66.2%產率)。

【1383】 **MS (ESI)** *m/z*: 721.5 $[M+H]^+$

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

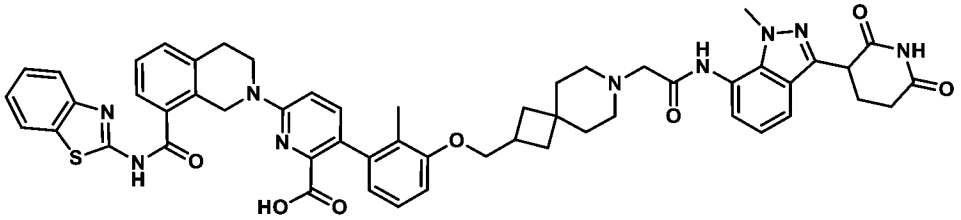
【1384】 在 40°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-

側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(70 mg，70.84 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)中之溶液攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(32.4 mg，34.5 μmol，48.8%產率，99.4%純度)。

【1385】 **MS (ESI)** *m/z*: 932.8 $[M+H]^+$

【1386】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.48 - 7.33 (m, 5H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.97 - 6.84 (m, 2H), 6.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.04 - 4.95 (m, 2H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 7H), 3.04 - 3.02 (m, 2H), 2.98 - 2.94 (m, 1H), 2.81 - 2.77 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 4H), 2.40 - 2.27 (m, 4H), 2.18 - 2.14 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 5H), 1.55 - 1.50 (m, 1H)。

實例 56. 製備化合物 226



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[[7-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 2-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯之製備程序

【1387】 將 3-溴-2-甲基-苯酚(1 g，5.35 mmol，1 當量)、2-(羥甲基)-7-氮雜螺

[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(1.50 g，5.88 mmol，1.1 當量)及 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(1.55 g，6.42 mmol，1.2 當量)於甲苯(10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2吹掃三次，接著在 120°C下於 N_2氛圍下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO2，石油醚/乙酸乙酯 = 0/1 至 10/1)純化殘餘物，得到呈綠色油狀之化合物 2-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(2.35 g，粗物質)。

【1388】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 2.83 - 2.67 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.60 (m, 2H), 1.52 - 1.49 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

步驟 B. 2-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷之製備程序

【1389】 向 2-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(1.85, 4.36 mmol，1 當量)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加 HCl/1,4-二噁烷(4 M，10 mL，9.18 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，DCM:MeOH = 0/1 至 10/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 2-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷(1.4 g，4.32 mmol，99.04%產率)。

【1390】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.02 - 2.97 (m, 2H), 2.93 - 2.88 (m, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 2H), 1.81 - 1.76 (m, 2H), 1.75 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.67 (m, 2H)。

步驟 C. 2-[2-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基]乙酸乙酯之製備程序

【1391】 向 2-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷(500 mg，1.54

mmol，1 當量)及 2-溴乙酸乙酯(257.51 mg，1.54 mmol，170.54 µL，1 當量)於 CH_3CN (5 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (1.07 g，7.71 mmol，5 當量)。在 60°C下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物 2-[2-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基]乙酸乙酯(240 mg，584.8 µmol，37.9%產率)。

【1392】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 3.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.80 - 2.66 (m, 1H), 2.62 - 2.39 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.76 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 1.58 (s, 4H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[[7-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1393】 將 2-[2-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基]乙酸乙酯(240 mg，584.87 µmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(358.26 mg，584.87 µmol，1 當量)、K_2CO_3 (1.5 M，1.17 mL，3 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (85.19 mg，116.97 µmol，0.2 當量)在微波管中溶於 1,4-二噁烷(3 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 0/1 至 1/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[[7-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(240 mg，294.1 µmol，50.2%產率)。

【1394】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0

Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.16 - 4.90 (m, 2H), 4.23 - 4.16 (m, 2H), 4.11 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.32 - 3.14 (m, 2H), 3.07 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.64 - 2.36 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.95 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.82 - 1.66 (m, 6H), 1.28 (s, 3H), 1.15 (s, 9H)。

步驟 E. 2-[2-[[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]甲基]-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基]乙酸之製備程序

【1395】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[[7-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(240 mg，294.11 μmol，1 當量)於 THF (0.5 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之溶液中添加 LiOH•H_2O (61.71 mg，1.47 mmol，5 當量)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 THF 且用 HCl (1M)將 pH 調節至 5。接著過濾混合物，在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之化合物 2-[2-[[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]甲基]-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基]乙酸(270 mg，粗物質)。

【1396】 **MS (ESI)** *m/z*: 788.9 $[M+H]^+$

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[[7- [2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1397】 向 2-[2-[[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]甲基]-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基]乙酸(80 mg，101.53 μmol，1 當量)及 3-(7-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

(31.47 mg，121.83 μmol，1.2 當量)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加 EDCI (29.19 mg，152.29 μmol，1.5 當量)。在 25℃下攪拌混合物 2 小時。藉由添加水 2 mL 淬滅反應混合物，接著用 EtOAc 2 mL 稀釋且用 EtOAc (2 mL × 3)萃取。用鹽水(2 mL × 3)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，得到呈棕色油狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[[7-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。

【1398】 **MS (ESI)** *m/z*: 1028.8 $[M+H]^+$

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[[7- [2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

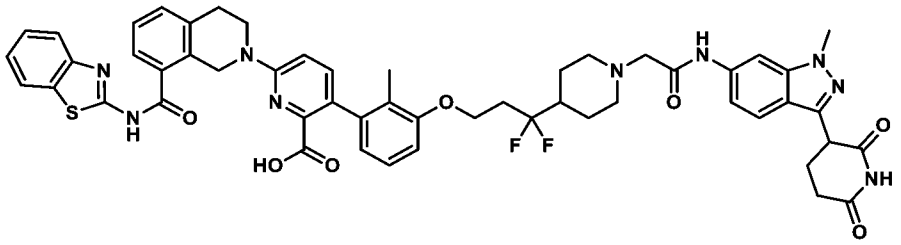
【1399】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[[7-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，97.26 μmol，1 當量)於 DCM (0.5 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1.0 mL，138.87 當量)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[[7-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(26.7 mg，27.3 μmol，28.1%產率，99.3%純度)。

【1400】 **MS (ESI)** *m/z*: 972.7 $[M+H]^+$

【1401】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 7.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.98 - 6.82 (m, 2H),

6.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.93 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H), 3.13 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.82 - 2.67 (m, 2H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 4H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 5H), 1.75 - 1.65 (m, 4H), 1.61 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H)。

實例 57. 製備化合物 229



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 4-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1402】 在 20°C下將 1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸(50.0 g，218 mmol，1.0 當量)、*N*,*O*-二甲基羥胺(27.7 g，283 mmol，1.3 當量)、EDCI (100 g，523 mmol，2.4 當量)、NMM (33.1 g，327 mmol，36.0 mL，1.5 當量)及 HOBt (14.7 g，109 mmol，0.50 當量)於 CH_2Cl_2 (500 mL)中之混合物攪拌 5 小時。完成後，用 H_2O (500 mL)稀釋反應混合物且用 CH_2Cl_2 (400 mL × 2)萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，二氯甲烷/甲醇 = 100/1 至 20/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物 4-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(52.3 g，192 mmol，88.1%產率)。

【1403】 **^{1}H NMR** (400 MHz) δ = 4.30 - 4.00 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.90 - 2.67 (m, 3H), 1.75 - 1.62 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)。

步驟 B. 4-(丁-3-烯醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1404】 在 0°C下向 4-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(15.0 g，

55.1 mmol，1.0 當量)於 THF (200 mL)中之溶液中逐滴添加溴化烯丙基鎂(1 M，66.1 mL，1.2 當量)。添加後，在 20°C下攪拌混合物 3 小時。在 0°C下藉由添加飽和 NH_4Cl 水溶液(200 mL)淬滅反應混合物，接著用 CH_2Cl_2 (200 mL × 2)萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，二氯甲烷/甲醇 = 100/1 至 10/1)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之 4-(丁-3-烯醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(14.0 g，49.7 mmol，90.3%產率，90%純度)。

【1405】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.99 - 5.81 (m, 1H), 5.22 - 5.06 (m, 2H), 4.11 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

步驟 C. 4-(1,1-二氟丁-3-烯-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1406】 在 0°C下向 4-(丁-3-烯醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(14.0 g，55.3 mmol，1.0 當量)於 CH_2Cl_2 (200 mL)中之溶液中逐滴添加 DAST (44.5 g，276 mmol，36.5 mL，5.0 當量)。此後，在 20°C下攪拌混合物 5 小時。在 0°C下藉由添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(200 mL)淬滅反應混合物，接著用 CH_2Cl_2 (200 mL × 3)萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 至 5/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 4-(1,1-二氟丁-3-烯-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.40 g，16.0 mmol，28.9%產率)。

【1407】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.90 -5.70 (m, 1H), 5.35 - 5.01 (m, 2H), 4.32 - 4.14 (m, 2H), 2.80 - 2.49 (m, 4H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.76 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.44 - 1.37 (m, 2H)。

步驟 D. 4-(1,1-二氟-3-羥丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1408】 在-78°C下將臭氧鼓泡通入 4-(1,1-二氟丁-3-烯-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.40 g，16.0 mmol，1.0 當量)於 CH_2Cl_2 (30.0 mL)及乙醇(10.0 mL)中之溶液中持續 1 小時，直至溶液變成藍色。將過量臭氧脫氣且用氮氣吹掃後，在 0°C下

逐份添加 $NaBH_4$ (1.81 g，47.9 mmol，3.0 當量)，且在 0℃下攪拌反應物 1 小時。在 0℃下藉由添加飽和氯化銨水溶液(80 mL)淬滅反應混合物，接著用 CH_2Cl_2 (40 mL × 2)萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 40/1 至 1/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物 4-(1,1-二氟-3-羥丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.50 g，11.3 mmol，70.6%產率，90.0%純度)。

【1409】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.25 - 4.04 (m, 2H), 3.90 - 3.77 (m, 2H), 2.71 - 2.48 (m, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.71 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.37 - 1.27 (m, 2H)。

步驟 E. 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1410】 向 4-(1,1-二氟-3-羥丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.50 g，12.5 mmol，1.0 當量)於甲苯(40.0 mL)中之溶液中添加 3-溴-2-甲基苯酚(2.58 g，13.8 mmol，1.1 當量)及 CMPB (6.05 g，25.1 mmol，2.0 當量)。在 120℃下攪拌反應物 2 小時。完成後，在減壓下濃縮混合物且藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 30/1 至 3/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.4 g，3.5 mmol，28.3%產率，63.6%純度)。

【1411】 **MS (ESI)** *m/z*: 448.3 $[M+H]^+$

【1412】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.19 - 4.06 (m, 4H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 1H), 1.76 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.40 - 1.39 (m, 11H)。

步驟 F. 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶之製備程序

【1413】 在 25℃下將 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.26 g，5.04 mmol，1.0 當量)於 HCl/1,4-二噁烷(20.0 mL)中之混合物攪拌

1 小時。完成後，在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶(1.76 g，粗物質)。

【1414】 **MS (ESI)** *m/z*: 347.8 $[M+H]^+$

步驟 G. 2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯之製備程序

【1415】 向 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶(1.76 g，5.05 mmol，1.0 當量)及 2-溴乙酸乙酯(802 mg，4.80 mmol，531 µL，0.95 當量)於 CH_3CN (20 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (1.40 g，10.1 mmol，2.0 當量)。在 60°C下攪拌混合物 2 小時。完成後，用 H_2O (30 mL)稀釋反應混合物且用 CH_2Cl_2 (30 mL × 2)萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 30/1 至 3/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(1.10 g，2.45 mmol，48.5%產率，96.8%純度)。

【1416】 **MS (ESI)** *m/z*: 435.9 $[M+H]^+$

【1417】 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 4H), 3.15 (s, 2H), 2.97 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 3H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 H. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3- (1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1418】 將 2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(313 mg，684 µmol，95%純度，1.0 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸

三級丁酯(440 mg，718. μmol，1.05 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (99.6 mg，137 μmol，0.20 當量)、K_3PO_4 (436 mg，2.05 mmol，3.0 當量)及 H_2O (0.30 mL)於 1,4-二噁烷(3.00 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃三次 接著在 90°C 下於氮氣氛圍下攪拌混合物 2 小時。用 H_2O (10 mL)稀釋反應混合物且用 CH_2Cl_2 (10 mL × 3)萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 30/1 至 1/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(357 mg，372 μmol，54.4%產率，87.6%純度)。

【1419】 **MS (ESI)** *m/z*: 840.7 $[M+H]^+$

【1420】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 5H), 7.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.16 - 4.93 (m, 2H), 4.26 - 4.14 (m, 4H), 4.13 - 4.08 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 4H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 2.29 - 2.12 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.89 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.28 - 1.25 (m, 4H), 1.15 (s, 9H)。

步驟 I. 2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶-1-基)乙酸之製備程序

【1421】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(307 mg，365 μmol，1.0 當量)於 THF (2.00 mL)及 H_2O (2.00 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (43.8 mg，1.83 mmol，5.0 當量)。在 20°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之化合物 2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯

并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶-1-基)乙酸(190 mg，粗物質)。

【1422】 **MS (ESI)** *m/z*: 812.4 $[M+H]^+$

步驟 J 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1423】 向 2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶-1-基)乙酸(100 mg，123 μmol，1.0 當量)於 DMF (1.00 mL)中之溶液中添加 3-(6-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(35.0 mg，135 μmol，1.1 當量)、HATU (56.2 mg，148 μmol，1.2 當量)及 DIEA (47.8 mg，369 μmol，64.4 μL，3.0 當量)。在20°C下攪拌混合物 1 小時。完成後，用水(3 mL)稀釋反應混合物，接著用 CH_2Cl_2 (3 mL × 2)萃取。用鹽水(3 mL × 3)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，得到呈棕色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。

【1424】 **MS (ESI)** *m/z*: 1052.8 $[M+H]^+$

步驟 K. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

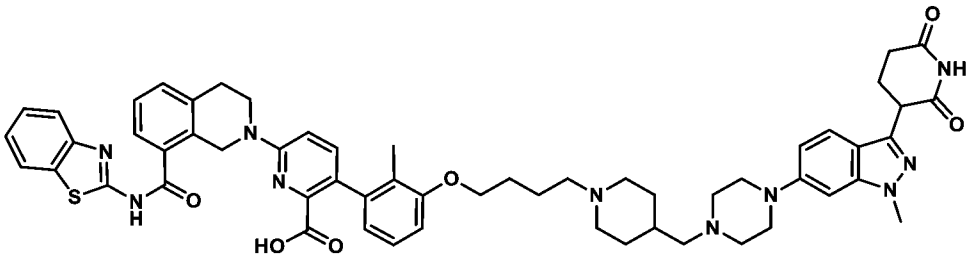
【1425】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，95.0 μmol，

1.0 當量)於 CH_2Cl_2 (1.00 mL)中之溶液中添加 TFA (3.08 g，27.0 mmol，2 mL，284 當量)。在 20°C下攪拌混合物 6 小時。完成後，在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(23.9 mg，23.8 μmol，25.0%產率，98.7%純度)。

【1426】 **MS (ESI)** *m/z*: 996.3 $[M+H]^+$

【1427】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.11 - 12.55 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.08 - 9.67 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 5H), 3.21 - 3.10 (m, 2H), 3.07 - 2.90 (m, 4H), 2.66 - 2.56 (m, 2H), 2.48 - 2.33 (m, 3H), 2.27 - 2.06 (m, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.70 - 1.50 (m, 2H)。

實例 58. 製備化合物 235



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 1-溴-3-(4-溴丁氧基)-2-甲基-苯之製備程序

【1428】 在 25°C下將 3-溴-2-甲基-苯酚(3.0 g，16.04 mmol，1.0 當量)、1,4-二溴丁烷(10.39 g，48.12 mmol，5.80 mL，3.0 當量)、Cs_2CO_3 (15.68 g，48.12 mmol，

3.0 當量)及 KI (7.99 g，48.12 mmol，3.0 當量)於 CH_3CN (30 mL)中之混合物攪拌 5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈無色油狀之 1-溴-3-(4-溴丁氧基)-2-甲基-苯(3.3 g，10.2 mmol，63.9%產率)。

步驟 B. [1-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-4-哌啶基]甲醇之製備程序

【1429】 在 60°C下將 1-溴-3-(4-溴丁氧基)-2-甲基-苯(1.0 g，3.11 mmol，1.0 當量)、4-哌啶基甲醇(565.03 mg，3.73 mmol，1.2 當量，HCl)、K_2CO_3 (1.29 g，9.32 mmol，3.0 當量)及 KI (257.74 mg，1.55 mmol，0.5 當量)於 CH_3CN (30 mL)中之混合物攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC (0.1% $NH_3•H_2O$)純化殘餘物，得到呈櫻草黃固體狀之[1-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-4-哌啶基]甲醇(666 mg，1.8 mmol，58.3%產率，97%純度)。

【1430】 **MS (ESI)** *m/z*: 357.9 $[M+H]^+$。

步驟 C. 1-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-4-甲醛之製備程序

【1431】 在-70°C下於 N_2 氛圍下將 DMSO (350.87 mg，4.49 mmol，350.87 µL，4.0 當量)於 DCM (4 mL)中之溶劑逐滴添加至乙二醯二氯(284.99 mg，2.25 mmol，196.54 µL，2.0 當量)於 DCM (0.5 mL)中之溶液中。在-70°C下攪拌混合物 30 分鐘。此後，在-70°C下逐滴添加含[1-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-4-哌啶基]甲醇(400 mg，1.12 mmol，1.0 當量)之 DCM (0.5 mL)。在-70°C下攪拌溶液 30 分鐘。接著將 TEA (681.61 mg，6.74 mmol，937.56 µL，6.0 當量)添加至溶液中。在 25°C 下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 1 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 DCM 60 (20 mL × 3)萃取。用鹽水(10 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈棕色油狀之 1-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-4-甲醛(300 mg，846.7 µmol，75.4%產率)。

【1432】 **MS (ESI)** *m/z*: 355.1 $[M+H]^+$。

步驟 D. 3-[6-[4-[[1-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-甲

基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【1433】 向 1-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-4-甲醛(100 mg，282.26 μmol，1 當量)、3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(110.89 mg，338.71 μmol，1.2 當量)及 CH_3COOH (169.50 ug，2.82 μmol，0.161 μL，0.01 當量)於 DCM (1 mL)及 t-BuOH (1.0 mL)之溶劑中之混合物中添加 $NaBH(OAc)_3$ (179.47 mg，846.79 μmol，3.0 當量)。接著在 25°C下攪拌混合物 2.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 3-[6-[4-[[1-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(80 mg，81.5 μmol，28.8%產率，67.8%純度)。

【1434】 **MS (ESI)** *m/z*: 667.2 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1435】 在 100°C下於微波下將 3-[6-[4-[[1-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(80 mg，120.18 μmol，1.0 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(95.70 mg，156.24 μmol，1.3 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(8.75 mg，12.02 μmol，0.1 當量)及 KF (34.91 mg，600.91 μmol，14.08 μL，5.0 當量)於二噁烷溶劑(2.0 mL)中之混合物攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物，將其藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)進行純化，得到呈棕色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(40 mg，27.3 μmol，22.7%產率，

73.3%純度)。

【1436】 **MS (ESI)** *m/z*: 1071.6 $[M+H]^+$。

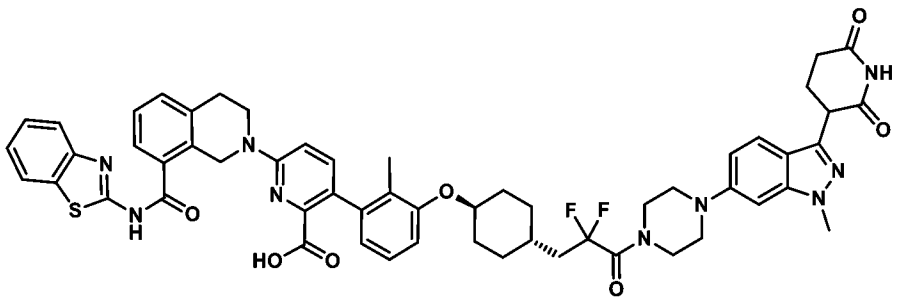
步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【1437】 在 25℃下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(30 mg，28.00 μmol，1.0當量)於 TFA (0.8 mL)及 DCM (0.8 mL)中之混合物攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物，將其藉由逆相 HPLC 進行純化，得到呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4- [4-[[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(22.9 mg，21.4 μmol，76.5%產率，99.1%純度，FA)。

【1438】 **MS (ESI)** *m/z*: 1015.6 $[M+H]^+$。

【1439】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ= 10.84 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.21 (d, *J* = 0.8 Hz, 4H), 3.04 - 3.00 (m, 3H), 2.77 - 2.70 (m, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 4H), 2.54 (s, 2H), 2.31 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 4H), 1.92 (s, 3H), 1.86 - 1.61 (m, 9H), 1.30 - 1.19 (m, 2H)。

實例 59. 製備化合物 239a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲酸甲酯之製備程序

【1440】 在 25°C下向 3-溴-2-甲基-苯酚(30 g，160.40 mmol，1 當量)於甲苯(300 mL)中之溶液中添加 4-羥基環己烷甲酸甲酯(27.91 g，176.44 mmol，1.1 當量)及 2-(三丁基-λ^5-亞磷烷基)乙腈(46.46 g，192.48 mmol，1.2 當量)。將反應混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 10/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲酸甲酯(49 g，80.5 mmol，50.2%產率，53.8%純度)。

步驟 B. [4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]甲醇之製備程序

【1441】 在 0°C下於 N_2 下向 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲酸甲酯(49 g，80.57 mmol，53.8%純度，1 當量)於 THF (500 mL)中之溶液中逐滴添加 $LiAlH_4$ (3.97 g，104.73 mmol，1.3 當量)。在 0°C下於 N_2 下攪拌反應混合物 2 小時。用 Na_2SO_4•10 H_2O (2 g)淬滅反應混合物且緩慢升溫至 20°C。過濾混合物且用 DCM (500 mL)洗滌。接著在減壓下濃縮有機層，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 5/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]甲醇(15.7 g，52.4 mmol，65.1%產率)。

【1442】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, J =

8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12 - 4.07 (m, 1H), 3.51 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.50 - 1.46 (m, 2H), 1.16 - 1.05 (m, 2H)

步驟 C. 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲醛之製備程序

【1443】 在-70°C下於 N_2 氛圍下將 DMSO (16.40 g，209.89 mmol，16.40 mL，4 當量)於 DCM (10 mL)中之溶液逐滴添加至乙二醯二氯(13.32 g，104.95 mmol，9.19 mL，2 當量)於 DCM (130 mL)中之溶液中。在-70°C下攪拌混合物 30 分鐘。此後，在-70°C下逐滴添加含[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]甲醇(15.7 g，52.47 mmol，1 當量)之 DCM (10 mL)。在-70°C下攪拌溶液 30 分鐘。接著將 TEA (31.86 g，314.84 mmol，43.82 mL，6 當量)添加至溶液中。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 1 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (20 mL × 3)萃取。用鹽水(10 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲醛(22 g，粗物質)。

步驟 D. 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2,2-二氟-3-羥基-丙酸乙酯之製備程序

【1444】 在 60°C下向 Zn (2.50 g，38.28 mmol，2.5 當量)於 THF (5 mL)中之混合物中添加 1,2-二溴乙烷(287.62 mg，1.53 mmol，115.51 μL，0.1 當量)、2-溴-2,2-二氟-乙酸乙酯(4.35 g，21.43 mmol，2.75 mL，1.4 當量)。將反應混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 0.5 小時。接著在 60°C下逐滴添加 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲醛(1.5 g，5.05 mmol，0.33 當量)於 THF (1 mL)中之溶液。在 60°C下攪拌混合物 16 小時。將混合物冷卻至 20°C，接著過濾。用 1N HCl (100 mL)淬滅濾液，接著用 EtOAc (100 mL × 3)萃取。用鹽水飽和 $NaHCO_3$ (300 mL)及鹽水(100 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己

基]-2,2-二氟-3-羥基-丙酸乙酯(670 mg，1.5 mmol，10.3%產率)。

【1445】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 3H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

步驟 E. 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2,2-二氟-3-甲基硫烷基硫代羰氧基-丙酸乙酯之製備程序

【1446】 在 20°C下向 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2,2-二氟-3-羥基-丙酸乙酯(670 mg，1.59 mmol，1 當量)於 DMF (8.5 mL)中之溶液中添加 DBU (968.50 mg，6.36 mmol，958.91 μL，4 當量)及 CS_2 (1.21 g，15.90 mmol，961.07 μL，10 當量)。在 20°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。接著在 20°C下逐滴添加 MeI (2.26 g，15.90 mmol，990.11 μL，10 當量)且在 20°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。用水 10 mL 稀釋混合物且用 EtOAc (20 mL × 3)萃取。用鹽水(10 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2,2-二氟-3-甲基硫烷基硫代羰氧基-丙酸乙酯(764 mg，1.4 mmol，93.9%產率)。

【1447】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.31 - 6.22 (m, 1H), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.23 - 2.17 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.52 - 1.37 (m, 4H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

步驟 F. 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2,2-二氟-丙酸乙酯之製備程序

【1448】 將 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2,2-二氟-3-甲基硫烷基硫代羰氧基-丙酸乙酯(764 mg，1.49 mmol，1 當量)、2-三級丁基過氧基-2-甲基-丙烷

(240.28 mg，1.64 mmol，302.62 μL，1.1 當量)及苯基膦醯基苯(664.48 mg，3.29 mmol，2.2 當量)於二噁烷(8 mL)中之溶液脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 24 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2,2-二氟-丙酸乙酯(580 mg，1.4 mmol，95.8%產率)。

【1449】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.95 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23 - 1.10 (m, 2H)

步驟 G. 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2,2-二氟-丙酸之製備程序

【1450】 向 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2,2-二氟-丙酸乙酯(550 mg，1.36 mmol，1 當量)於 THF (5 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (170.85 mg，4.07 mmol，3 當量)。在 25℃下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。用水(4 mL)處理殘餘物。藉由逐步添加稀 HCl 將 pH 調節至約 3。過濾混合物，得到呈白色固體狀之 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2,2-二氟-丙酸(510 mg，1.30 mmol，95.94%產率，96.3%純度)。

【1451】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.96 - 1.91 (m, 2H), 1.87 - 1.84 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 2H), 1.10 - 0.96 (m, 2H)

步驟 H. 3-[6-[4-[3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2,2-二氟-丙醯基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【1452】 在 25℃下向 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2,2-二氟-丙酸(80 mg，

212.08 μmol，1 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 HATU (104.83 mg，275.70 μmol，1.3 當量)、DIPEA (82.23 mg，636.23 μmol，110.82 μL，3 當量)及 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(90.26 mg，248.07 μmol，1.17 當量，HCl)。在 40°C下攪拌反應混合物 16 小時。用水(5 mL)稀釋反應混合物。在 25°C下用水(5 mL)濕磨混合物 10 分鐘。過濾混合物，得到呈黃色固體狀之 3-[6-[4-[3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2,2-二氟-丙醯基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(110 mg，155.2 μmol，73.2%產率，96.9%純度)。

【1453】 **MS (ESI)** *m/z*: 688.6 $[M+H]^+$。

步驟 I. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-3-側氧基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1454】 將 3-[6-[4-[3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2,2-二氟-丙醯基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(110 mg，160.21 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(127.58 mg，208.28 μmol，1.3 當量)、KF (27.92 mg，480.64 μmol，11.26 μL，3 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(23.34 mg，32.04 μmol，0.2 當量)在微波管中溶於二噁烷(1 mL)及 H_2O (0.1 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 60 分鐘。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-3-側氧基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(95 mg，75.8 μmol，47.1%產率，86.9%純度)。

【1455】 **MS (ESI)** *m/z*: 1092.9 $[M+H]^+$。

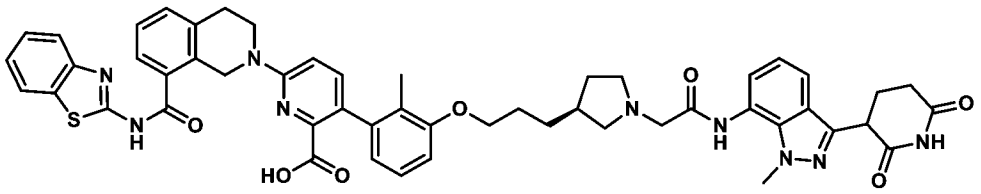
步驟 J. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【1456】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-3-側氧基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(95 mg，86.98 μmol，1 當量)於 DCM (0.5 mL)及 TFA (0.5 mL)中之溶液攪拌 40 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(37.8 mg，35.6 μmol，40.9%產率，97.4%純度)。

【1457】 **MS (ESI)** *m/z*: 1036.9 $[M+H]^+$。

【1458】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.95 - 12.29 (m, 2H), 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 4H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.27 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 3.90 (s, 5H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.28 - 3.28 (m, 2H), 3.02 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.68 - 2.58 (m, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.21 - 1.99 (m, 6H), 1.86 (s, 5H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.46 - 1.33 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 2H)

實例 60. 製備化合物 240b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯之製備程序

【1459】 將(*S*)-2-(3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯啶-1-基)乙酸乙酯(126 mg，327.86 μmol，1 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(220.91 mg，360.65 μmol，1.1 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (47.75 mg，65.57 μmol，0.2 當量)及含 K_2CO_3 (1.5 M，327.86 μL，1.5 當量)之二噁烷(3 mL)在微波管溶於二噁烷(3 mL)中。在 100℃下於微波下加熱密封管 2 小時。將反應混合物分配於 H_2O (15 mL)與乙酸乙酯(20 mL × 3)之間。分離有機相，用 NaCl 水溶液(15 mL × 3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 0:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(*S*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(220 mg，238.1 μmol，72.6%產率，85.5%純度)。

【1460】 **MS (ESI)** *m/z:* 790.5 $[M+H]^+$。

步驟 B. (S)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯啶-1-基)乙酸之製備程序

【1461】 在 25℃下將(*S*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)

吡啶甲酸三级丁酯(220 mg，278.49 μmol，1 當量)及 LiOH.H_2O (1 M，835.46 μL，3 當量)於 THF (6 mL)中之混合物攪拌 15 小時。濃縮混合物且用 H_2O (2 mL)稀釋，接著用 1 M HCl 將混合物之 pH 調節至 3。接著過濾混合物且濃縮，得到呈白色固體狀之(*S*)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯啶-1-基)乙酸(130 mg，162.2 μmol，58.2%產率，95.1%純度)。

【1462】 **MS (ESI)** *m/z*: 762.1 $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1463】 向(*S*)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)吡咯啶-1-基)乙酸(130 mg，170.62 μmol，1 當量)、3-(7-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(52.88 mg，204.74 μmol，1.2 當量)於吡啶(2 mL)中之混合物中添加 EDCI (49.06 mg，255.93 μmol，1.5 當量)，接著在 25°C下攪拌混合物 3 小時。將反應混合物分配於 H_2O (10 mL)與 DCM (10 mL × 3)之間。分離有機相，用 NaCl 水溶液(10 mL × 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(130 mg，粗物質)。

【1464】 **MS (ESI)** *m/z*: 1002.4 $[M+H]^+$。

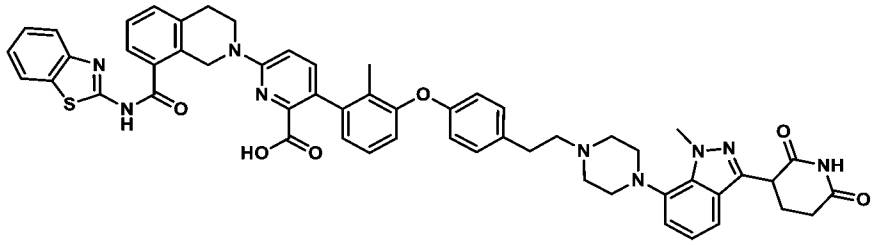
步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【1465】 在40℃下將6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(126.15 mg，125.88 μmol，1 當量)於 DCM (3 mL)及 TFA (1 mL)中之混合物攪拌 39 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(24.9 mg，25.3 μmol，20.1%產率，96.1%純度)。

【1466】 **MS (ESI)** *m/z*: 946.6 $[M+H]^+$。

【1467】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.36 (dd, *J* = 5.2, 10 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 2H), 2.62 - 2.58 (m, 2H), 2.26 - 2.11 (m, 3H), 2.01 (dd, *J* = 1.6, 5.6 Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.55 -1.40 (m, 4H)

實例 61. 製備化合物 241



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]

吡啶-2-甲酸

步驟 A. 1-溴-3-(4-(2-氯乙基)苯氧基)-2-甲基苯之製備程序

【1468】 2-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)乙-1-醇(100 mg，325.54 μmol，1 當量)於 $SOCl_2$ (3 mL)中之溶液。在 80°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，獲得呈黃色油狀之產物 1-溴-3-(4-(2-氯乙基)苯氧基)-2-甲基苯(100 mg，粗物質)。

步驟 B. 3-(7-(4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【1469】 向 1-溴-3-(4-(2-氯乙基)苯氧基)-2-甲基苯(100 mg，307.10 μmol，1 當量)、3-(1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(100.54 mg，307.10 μmol，1 當量)於 NMP (1 mL)中之溶液中添加 KI (50.98 mg，307.10 μmol，1 當量)及 DIEA (198.45 mg，1.54 mmol，267.46 μL，5 當量)。在 60°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 20:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(7-(4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(65 mg，82.2 μmol，26.8%產率，78%純度)。

【1470】 **MS (ESI)** *m/z*: 618.1 $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1471】 將 3-(7-(4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯乙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(60 mg，97.32 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(65.57 mg，107.05 μmol，1.1 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀

(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(7.09 mg，9.73 μmol，0.1 當量)及 KF (16.96 mg，291.95 μmol，6.84 μL，3 當量)在微波管中溶於二噁烷(2 mL)及 H_2O (0.2 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2)、藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 20:1)純化殘餘物，得到呈白色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(55 mg，45.5 μmol，46.7%產率，84.6%純度)。

【1472】 **MS (ESI)** *m/z*: 1022.3 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

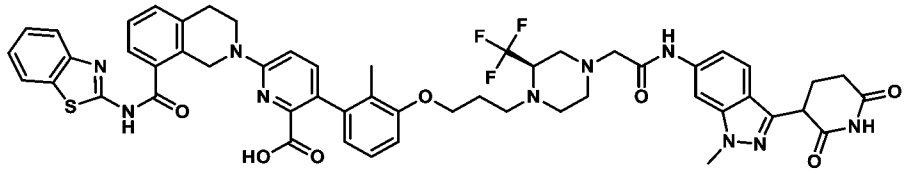
【1473】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(50 mg，48.91 μmol，1 當量)於 DCM (0.5 mL)中之溶液中添加 TFA (770.00 mg，6.75 mmol，0.5 mL，138.06 當量)。在 25°C下攪拌混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(4.1 mg，4.1 μmol，8.4%產率，95%純度)。

【1474】 **MS (ESI)** *m/z*: 966.6$[M+H]^+$。

【1475】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.94 - 10.82 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*

= 6.4 Hz, 2H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.87 - 6.78 (m, 4H), 4.99 (s, 2H), 4.34 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.04 - 2.99 (m, 4H), 2.78 - 2.74 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 4H), 2.52 (s, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 2H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 1.94 (s, 3H)

實例 62. 製備化合物 245a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (R)-4-烯丙基-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1476】 向(*R*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(500 mg，1.97 mmol，1.0 當量)於 CH_3CN (7 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (815.38 mg，5.90 mmol，3.0 當量)、KI (32.65 mg，196.66 μmol，0.1 當量)及 3-溴丙-1-烯(237.91 mg，1.97 mmol，1.0 當量)。在 80°C下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 50/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*R*)-4-烯丙基-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(400 mg，粗物質)。

【1477】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ = 5.95 - 5.64 (m, 1H), 5.41 - 5.07 (m, 2H), 4.23 - 3.55 (m, 2H), 3.50 - 3.28 (m, 3H), 3.24 - 3.08 (m, 2H), 2.91 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H)。

步驟 B. (R)-4-(3-羥丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1478】 向(*R*)-4-烯丙基-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(400 mg，1.36 mmol，1 當量)於 THF (5 mL)中之混合物中添加 BH_3•THF (1 M，4.08 mL，3.0 當

量)。將混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 0°C下攪拌混合物 2 小時。此後，緩慢添加 NaOH (2 M，1.36 mL，2.0 當量)，且在 N_2 氛圍下攪拌反應物 2 小時。接著在 0°C下將 H_2O_2 (924.58 mg，8.15 mmol，783.55 µL，30%純度，6.0 當量)添加至混合物中，且在 25°C下攪拌混合物 3 小時。在 25°C下藉由添加 Na_2SO_3 (飽和溶液，80 mL)淬滅反應混合物，且將溶液之 pH 調節至 5-7。用 DCM (20 mL × 3)萃取所得混合物。用鹽水(10 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，接著在減壓下濃縮(低於 30°C)，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 1/0 至 2/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*R*)-4-(3-羥丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(180 mg，粗物質)。

【1479】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.25 - 3.88 (m, 2H), 3.78 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.26 - 3.05 (m, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 3H), 2.77 - 2.64 (m, 1H), 1.80 - 1.74 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

步驟 C. (R)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1480】 將(*R*)-4-(3-羥丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(180 mg，576.32 µmol，1.0 當量)、3-溴-2-甲基苯酚(107.79 mg，576.32 µmol，1.0 當量)及 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(166.92 mg，691.58 µmol，1.2 當量)於甲苯(4 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 4 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*R*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(110 mg，粗物質)。

【1481】 **MS (ESI)** *m/z*: 481.1 $[M+H]^+$。

【1482】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.13 - 3.91 (m, 3H), 3.43 - 3.23 (m, 1H), 3.17 - 3.04

(m, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 3H), 2.66 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.46 (s, 9H)。

步驟 D. (R)-1-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪之製備程序

【1483】 在 25℃下將(*R*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(110 mg，228.53 μmol，1.0 當量)於 HCl/二噁烷(4 M，1 mL，17.50 當量)中之溶液攪拌 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之(*R*)-1-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪(110 mg，粗物質)。

【1484】 **MS (ESI)** *m/z*: 381.0 $[M+H]^+$。

步驟 E. (R)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯之製備程序

【1485】 向(*R*)-1-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪(110 mg，288.54 μmol，1.0 當量)於 CH_3CN (2 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (199.40 mg，1.44 mmol，5.0 當量)、KI (4.79 mg，28.85 μmol，0.1 當量)及 2-溴乙酸乙酯(48.19 mg，288.54 μmol，31.91 μL，1.0 當量)。在 60℃下攪拌混合物 4 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黑棕色油狀之(*R*)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(120 mg，粗物質)。

【1486】 **MS (ESI)** *m/z*: 467.0 $[M+H]^+$

步驟 F. (R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1487】 向 6-(8-((3*H*-吲哚-2-基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(157.29 mg，256.78 μmol，1.0 當量)及(*R*)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪

-1-基)乙酸乙酯(120 mg，256.78 μmol，1.0 當量)於二噁烷(3 mL)中之混合物中添加 KF (1.5 M，513.57 μL，3.0 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (18.70 mg，25.68 μmol，0.1 當量)。添加後，將混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-40%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物(*R*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(200 mg，粗物質)。

【1488】 **MS (ESI)** *m/z*: 873.6 $[M+H]^+$。

步驟 G. (R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸之製備程序

【1489】 向(*R*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(200 mg，229.10 μmol，1.0 當量)於 THF (2 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (28.84 mg，687.29 μmol，3.0 當量)及 H_2O (0.6 mL)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 THF。用 1M HCl 將水相調節至 pH=4-5。過濾反應混合物且用乙酸乙酯稀釋。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之(*R*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸(180 mg，粗物質)。

【1490】 **MS (ESI)** *m/z*: 845.6 $[M+H]^+$。

步驟 H. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙

基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1491】 向(*R*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸(90 mg，106.52 μmol，1.0 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(27.51 mg，106.52 μmol，1.0 當量)於吡啶(1.5 mL)中之溶液中添加 EDCI (30.63 mg，159.77 μmol，1.5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。用水(2 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2 mL × 5)萃取。用鹽水(5 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2*R*)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。

【1492】 **MS (ESI)** *m/z*: 1085.4 $[M+H]^+$。

步驟 I. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

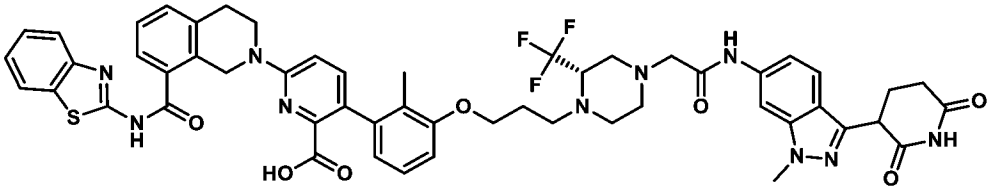
【1493】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2*R*)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，92.15 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (770.00 mg，6.75 mmol，0.5 mL，73.28 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3- ((2*R*)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(56.5 mg，54.5 μmol，59.1%產率，

99.3%純度)。

【1494】 **MS (ESI)** *m/z*: 1029.3 $[M+H]^+$。

【1495】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.98 - 12.33 (m, 2H), 10.88 (s, 1H), 9.96 - 9.63 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 4.8 Hz, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 5H), 3.60 - 3.46 (m, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.94 - 2.83 (m, 3H), 2.77 - 2.57 (m, 6H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 1H), 1.99 - 1.82 (m, 5H)。

實例 63. 製備化合物 245b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (S)-4-烯丙基-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三级丁酯之製備程序

【1496】 將(*S*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三级丁酯(400 mg，1.57 mmol，1 當量)、3-溴丙-1-烯(209.36 mg，1.73 mmol，1.10 當量)、KI (26.12 mg，157.33 μmol，0.10 當量)及 K_2CO_3 (652.30 mg，4.72 mmol，3.00 當量)於 CH_3CN (5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 80°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 6 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (25 mL × 3)萃取。用鹽水(15 mL × 3)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，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 300/1 至 10/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*)-

4-烯丙基-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三级丁酯(280 mg，951.3 μmol，60.4%產率)。

【1497】 **^{1}H NMR** (400 MHz,$CDCl_3$) δ = 5.91 - 5.68 (m, 1H), 5.32 - 5.16 (m, 2H), 4.17 - 3.84 (m, 2H), 3.44 - 3.30 (m, 3H), 3.26 - 3.05 (m, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)

步驟 B. (S)-4-(3-羥丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三级丁酯之製備程序

【1498】 向(*S*)-4-烯丙基-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三级丁酯(150 mg，509.66 μmol，1.00 當量)於 THF (1 mL)中之混合物中添加 BH_3•THF (1 M，1.53 mL，3.00 當量)。將混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 0°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1.5 小時。接著緩慢添加 NaOH (2 M，509.66 μL，2.00 當量)，且在 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。攪拌後，將 H_2O_2 (346.72 mg，3.06 mmol，293.83 μL，30%純度，6.00 當量)緩慢添加至混合物中。在 25°C下攪拌混合物 3 小時。在 25°C下藉由添加 Na_2SO_3 (飽和溶液，50 mL)淬滅反應混合物。將溶液之 pH 調節至 5-7，接著用 DCM (10 mL × 3)萃取。用鹽水(10 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，接著在減壓下濃縮(低於 30°C)，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 3:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*)-4-(3-羥丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三级丁酯(40 mg，128.0 μmol，25.1%產率)。

【1499】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.31 - 4.04 (m, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.30 (m, 1H), 3.32 - 3.18 (m, 1H), 3.18 - 3.01 (m, 2H), 3.00 - 2.78 (m, 2H), 2.73 - 2.53 (m, 2H), 2.52 - 2.38 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.13 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H)

步驟 C. (S)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三级丁酯之製備程序

【1500】 將(*S*)-4-(3-羥丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三级丁酯(40 mg，128.07 μmol，1.00 當量)、3-溴-2-甲基苯酚(35.93 mg，192.11 μmol，1.50 當量)及 2-(三丁基亞膦基)乙腈(46.37 mg，192.11 μmol，1.50 當量)於甲苯(1 mL)中之混合物脫

氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 120℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (25 mL × 3)萃取。用鹽水(15 mL × 3)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，得到呈無色油狀之(*S*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三级丁酯(40 mg，83.0 μmol，64.9%產率)。

【1501】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 2H), 3.78 - 3.45 (m, 3H), 3.06 - 2.87 (m, 4H), 2.84 - 2.71 (m, 2H), 2.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.22 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 2.8 Hz, 9H)

步驟 D. (S)-1-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪之製備程序

【1502】 將(*S*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三级丁酯(40 mg，83.10 μmol，1 當量)於 HCl/EtOAc (5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(*S*)-1-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪(40 mg，粗物質)。

【1503】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.72 - 8.54 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 4.65 - 4.50 (m, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.15 - 2.90 (m, 6H), 2.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.21 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 1.23 - 1.17 (m, 3H)

步驟 E. (S)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯之製備程序

【1504】 將 2-溴乙酸乙酯(15.99 mg，95.76 μmol，10.59 μL，1.00 當量)、(*S*)-1-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪(40.00 mg，95.76 μmol，1.00 當量，HCl)、K_2CO_3 (66.18 mg，478.82 μmol，5.00 當量)、KI (1.59 mg，9.58 μmol，

0.10 當量)於 CH_3CN (2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (25 mL × 3)萃取。用鹽水(15 mL × 3)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，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC 純化粗產物，得到呈無色油狀之(*S*)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(30 mg，64.2 μmol，67.0%產率)。

【1505】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 4.65 - 4.51 (m, 1H), 4.08 - 4.04 (m, 2H), 3.54 - 3.41 (m, 1H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.24 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.21 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 1.24 - 1.21 (m, 4H), 1.20 - 1.13 (m, 6H)

步驟 F. (S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯之製備程序

【1506】 將(*S*)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(30 mg，64.20 μmol，1.00 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(39.32 mg，64.20 μmol，1.00 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (4.68 mg，6.42 μmol，0.10 當量)及 KF (1.5 M，128.39 μL，3.00 當量)在微波管中溶於二噁烷(1.5 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之化合物(*S*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(45 mg，51.5 μmol，80.3%產率)。

【1507】 **MS (ESI)** *m/z*: 437.6 $[M/2+H]^+$

步驟 G. (S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸之製備程序

【1508】 將(*S*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(45 mg，51.55 μmol，1.00 當量)及 $LiOH•H_2O$ (6.49 mg，154.64 μmol，3.00 當量)於 THF (1.5 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 40°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 3 小時。緩慢逐滴添加 HCl (1 M)以將 pH 調節至 3-4 且白色固體沈澱出。白色固體為化合物(*S*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸(50 mg，粗物質)。

【1509】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.99 - 12.68 (m, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.27 (m, 3H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 6.90 (m, 2H), 6.63 - 6.53 (m, 1H), 5.03 - 4.95 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.87 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 3.09 - 2.99 (m, 4H), 2.99 - 2.88 (m, 2H), 1.92 - 1.87 (m, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.36 (s, 2H), 1.25 - 1.15 (m, 4H), 1.05 - 0.97 (m, 9H)

步驟 H. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1510】 將(*S*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸(50 mg，59.18 μmol，1.00 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(16.81 mg，65.09 μmol，1.10 當量)及 DIEA (22.94 mg，177.53 μmol，

30.92 μL，3.00 當量)於 DMF (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2吹掃三次。在 25℃下攪拌混合物 5 分鐘。5 分鐘后，添加 HATU (27.00 mg，71.01 μmol，1.20 當量)，且在 25℃下於 N_2氛圍下攪拌混合物 1 小時。將反應混合物緩慢逐滴添加至水(10 mL)中，且粉紅色固體沈澱出。粉紅色固體為 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2*S*)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，粗物質)。

【1511】 **MS (ESI)** *m/z*: 543.5 $[M/2+H]^+$

步驟 I. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【1512】 將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2*S*)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，55.29 μmol，1.00 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (0.3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2吹掃三次，接著在 40℃下於 N_2氛圍下攪拌混合物 6 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2*S*)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(30.5 mg，29.3 μmol，53.1%產率，99.1%純度)。

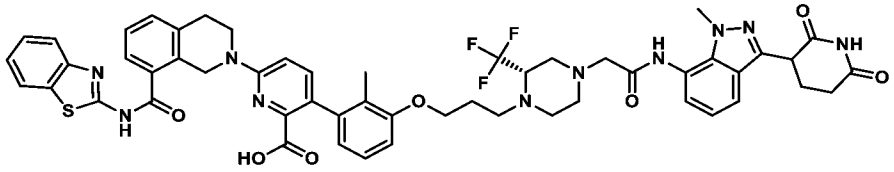
【1513】 **MS (ESI)** *m/z*: 1029.3 $[M+H]^+$

【1514】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.96 - 10.75 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H),

7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 3H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.92 - 6.77 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.62 - 4.48 (m, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 5H), 3.24 (s, 2H), 3.11 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 2H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 2.41 - 2.27 (m, 4H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 1.96 - 1.89 (m, 3H), 1.26 - 1.18 (m, 4H)

【1515】 **^{19}F NMR** (377 MHz, DMSO-d_6) δ = -63.93 (s, 1F), -73.42 (s, 1F)

實例 64. 製備化合物 246b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1516】 將 3-(7-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(37.60 mg，145.57 μmol，1.5 當量)、(*S*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸(100 mg，97.05 μmol，82%純度，1 當量)及 DIEA (50.17 mg，388.19 μmol，67.62 μL，4 當量)於 DMF (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 25°C下攪拌混合物 5 分鐘。5 分鐘後，添加 HATU (50 mg，131.50 μmol，1.35 當量)，且在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。逐滴添加水，且黃色固體沈澱出。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 12:1)純化黃色固體，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2*S*)-

4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(70 mg，64.5 μmol，66.4%產率)。

【1517】 **MS (ESI)** *m/z*: 543.5 $[M/2+H]^+$

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【1518】 將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2*S*)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(70 mg，64.50 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 40°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 4 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(34.5 mg，33.4 μmol，51.8%產率，99.4%純度)。

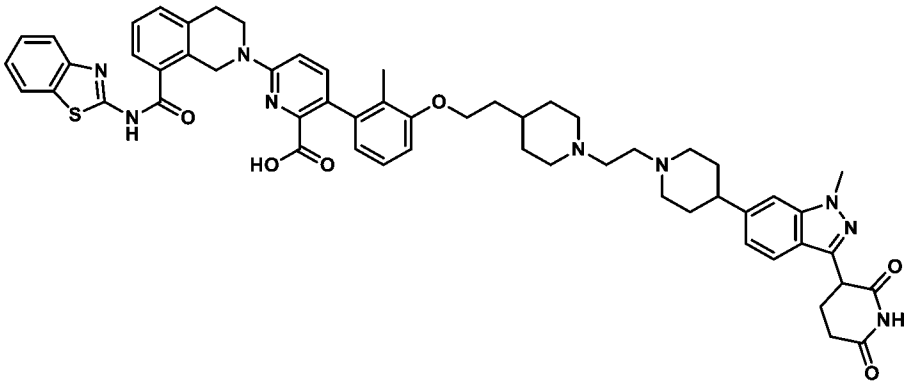
【1519】 **MS (ESI)** *m/z*: 1029.4 $[M+H]^+$

【1520】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.85 (s, 2H), 10.90 (s, 1H), 9.81 - 9.57 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.99 - 6.91 (m, 2H), 6.66 - 6.61 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.65 - 4.50 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 3H), 3.92 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.21 - 3.09 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 4H), 2.43 -

2.28 (m, 2H), 2.27 - 2.25 (m, 1H), 2.26 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.86 (m, 3H), 1.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 4H)

【1521】 **^{19}F NMR** (376 MHz, DMSO-d_6) δ = -64.19 - -65.16 (m, 1F), -73.55 (s, 1F)

實例 65. 製備化合物 248



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-[1-(2-側氧基乙基)-4-哌啶基]乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【1522】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(200 mg，243.89 μmol，1.0 當量)於 HCOOH (1.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 85℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。用氮氣清掃反應混合物直至其乾燥，得到呈白色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-[1-(2-側氧基乙基)-4-哌啶基]乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(168.2 mg，粗物質)，未經進一步純化即用於下一步驟中。

【1523】 **MS (ESI)** *m/z*: 708.1 $[M+H_2O+H]^+$

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-

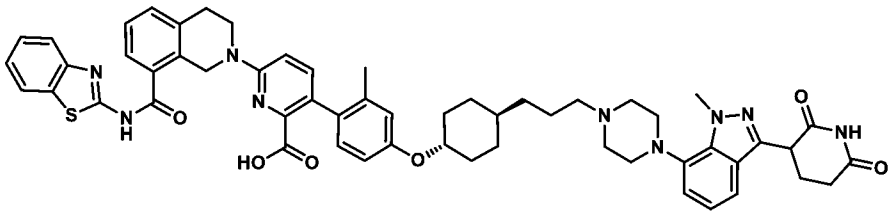
[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【1524】 在 0°C下向 3-[1-甲基-6-(4-哌啶基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(79.58 mg，243.83 μmol，1 當量)、$NaBH(OAc)_3$ (155.03 mg，731.49 μmol，3.0 當量)於 DCM (5 mL)及 IPA (5 mL)中之溶液中添加含 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-[1-(2-側氧基乙基)-4-哌啶基]乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(168.2 mg，243.83 μmol，1.0 當量)之 DCM (5 mL)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。藉由添加 H_2O (20 mL)淬滅反應混合物且用 DCM (20 mL × 3)萃取。用飽和鹽水(20 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(19.2 mg，18.9 μmol，7.7%產率，98.7%純度)。

【1525】 **MS (ESI)** *m/z*: 1000.7 $[M+H]^+$

【1526】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.48 - 7.31 (m, 6H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 6.91 - 6.85 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.98 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 6H), 2.96 - 2.93 (m, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 3H), 2.20 - 2.02 (m, 6H), 1.90 (s, 3H), 1.81 - 1.73 (m, 4H), 1.72 - 1.63 (m, 4H), 1.58 - 1.44 (m, 2H), 1.27 - 1.19 (m, 2H)

實例 66. 製備化合物 250a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1527】 向 3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(56.34 mg，154.85 μmol，1.2 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$ (82.05 mg，387.12 μmol，3 當量)。接著在 0°C下將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-側氧基丙基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(94.32 mg，129.04 μmol，1 當量)添加至混合物中。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。添加 DCM (20 mL)及水(20 mL)且分離各層。用 DCM (10 mL × 2)萃取水相。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機萃取物，過濾，且在真空下濃縮，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，115.1 μmol，89.2%產率)。

【1528】 **MS (ESI)** *m/z*: 522.0 $[M/2+H]^+$

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

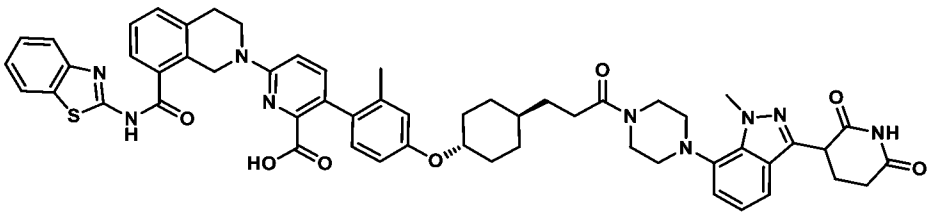
【1529】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120.00 mg，115.13 μmol，1 當

量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，117.31 當量)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(41.7 mg，41.9 μmol，36.5%產率，99.2%純度)。

【1530】 **MS (ESI)** *m/z*: 986.3 $[M+H]^+$

【1531】 **^{1}H NMR** (400 MHz) δ = 12.88 (s, 1H), 12.65 - 12.52 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.57 - 9.44 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.39 - 4.34 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.22 (s, 1H), 3.92 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.62 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.44 - 3.40 (m, 2H), 3.23 - 3.17 (m, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.07 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.86 - 1.80 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.38 - 1.23 (m, 5H), 1.16 - 1.05 (m, 2H)

實例 67. 製備化合物 252a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-

(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1532】 向 3-[4-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]環己基]丙酸(100 mg，133.88 μmol，1 當量)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加 EDCI (33.37 mg，174.05 μmol，1.3 當量)及 3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(58.46 mg，160.66 μmol，1.2 當量，HCl)。在 40°C下攪拌混合物 4 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 4/1 至 0/1，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(140 mg，132.5 μmol，99.0%產率)。

【1533】 **MS (ESI)** *m/z*: 1056.3 $[M+H]^+$

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

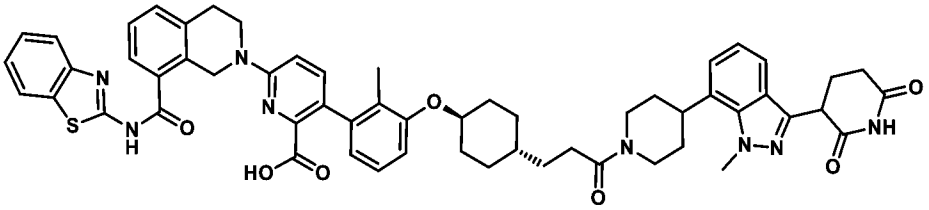
【1534】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(140 mg，132.54 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，101.90 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡

啶甲酸(26.3 mg，23.9 μmol，18.0%產率，90.8%純度)。

【1535】 **MS (ESI)** *m/z*: 1000.3 $[M+H]^+$

【1536】 **^{1}H NMR** (400 MHz) δ = 12.86 (s, 1H), 12.69 - 12.47 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 4H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.73 - 6.68 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 - 4.32 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.90 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.59 - 3.53 (m, 2H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 5H), 2.43 - 2.37 (m, 2H), 2.35 - 2.31 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 2.09 - 2.04 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.47 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.36 - 1.25 (m, 4H), 1.15 - 1.05 (m, 2H)

實例 68. 製備化合物 253a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸之製備程序

【1537】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(75 mg，96.78 μmol，1 當量)於 THF (0.75 mL)及 H_2O (0.25 mL)中之溶液中添加 $LiOH·H_2O$ (20.31 mg，483.89 μmol，5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 10 小時。用 EtOAc (5mL)萃取反應混合物。在減壓下濃縮經合併之有機層，得到呈白色固體

狀之粗產物 3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸(60 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【1538】 **MS (ESI)** *m/z*: 747.4 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1539】 向 3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸(55 mg，73.64 μmol，1 當量)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加 3-[1-甲基-7-(4-哌啶基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(36.05 mg，110.45 μmol，1.5 當量)及 EDCI (42.35 mg，220.91 μmol，3 當量)。在 25℃下攪拌混合物 2 小時。在 25℃下藉由添加 1M HCl (10 mL)淬滅反應混合物，接著用 H_2O (10 mL)稀釋且用 DCM (10 mL)萃取。在減壓下濃縮經合併之有機層，得到呈黑色固體狀之粗產物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(70 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【1540】 **MS (ESI)** *m/z*: 1055.7 $[M+H]^+$

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

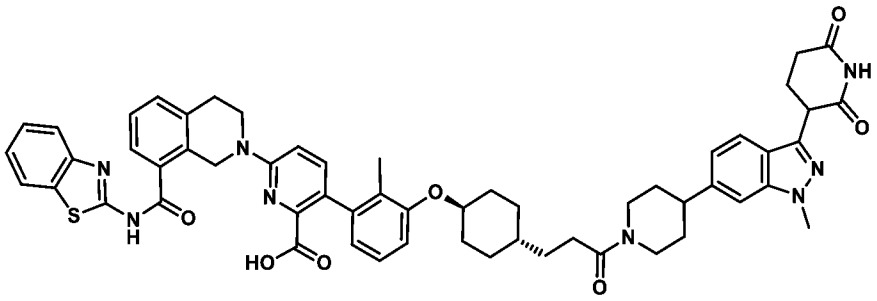
【1541】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，56.86 μmol，1

當量)於 TFA (0.5 mL)及 DCM (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(18.8 mg，18.74μmol，32.9%產率，99.5%純度)。

【1542】 **MS (ESI)** *m/z*: 999.6 $[M+H]^+$。

【1543】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.86 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 12.70 - 12.42 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 15.6 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.67 - 4.53 (m, 1H), 4.35 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.92 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 3H), 2.41 - 2.36 (m, 3H), 2.33 (td, *J* = 1.8, 3.6 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 5.6, 13.6 Hz, 1H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.82 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.60 - 1.52 (m, 1H), 1.50 - 1.44 (m, 2H), 1.39 - 1.28 (m, 3H), 1.15 - 1.06 (m, 2H)

實例 69. 製備化合物 259a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙基)環己

基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1544】 將 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙酸乙酯(500 mg，1.35 mmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(912.29 mg，1.49 mmol，1.1 當量)、KF (1.5 M，1.35 mL，1.5 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (295.81 mg，406.18 μmol，0.3 當量)於二噁烷(15 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於微波下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-38%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(700 mg，496.8 μmol，36.6%產率，55%純度)。

【1545】 **MS (ESI)** *m/z*: 775.5 $[M+H]^+$

步驟 B. 3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]環己基]丙酸之製備程序

【1546】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(470 mg，606.48 μmol，1 當量)於 THF (5 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (152.70 mg，3.64 mmol，6 當量)及 H_2O (1 mL)。在 40°C下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-78%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，獲得呈白色固體狀之 3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]環己基]丙酸(400 mg，535.5 μmol，88.3%產率)。

【1547】 **MS (ESI)** *m/z*: 747.4 $[M+H]^+$

步驟 C. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]-3-側氧基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1548】 將 3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]環己基]丙酸(299.60 mg，401.12 μmol，1 當量)、EDCI (115.34 mg，601.68 μmol，1.5 當量)於吡啶(3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 0°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。添加 3-[1-甲基-6-(4-哌啶基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(196.39 mg，601.68 μmol，1.5 當量)，且在 60°C下攪拌混合物 5 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-67%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]-3-側氧基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，142.1 μmol，35.4%產率)。

【1549】 **MS (ESI)** *m/z*: 528.7 $[^1/_2M+H]^+$。

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

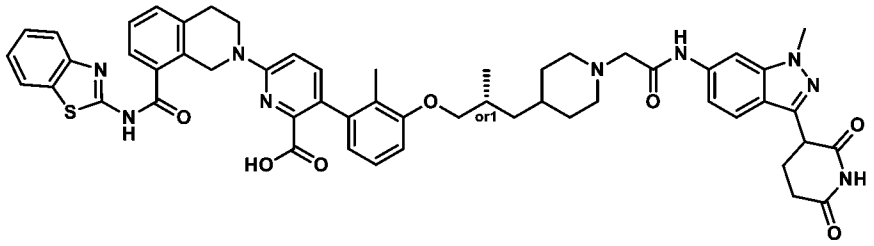
【1550】 在 40°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]-3-側氧基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，142.14 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (3 mL)中之溶液攪拌 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-

(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(28.6 mg，25.2 μmol，17.7%產率，88.0%純度)。

【1551】 **MS (ESI)** *m/z*: 999.0 $[M+H]^+$

【1552】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 - 10.84 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.13 - 6.99 (m, 3H), 6.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.60 - 4.56 (m, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 4.05 - 4.03 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92 - 3.89 (m, 2H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 3.03 - 3.00 (m, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 4H), 2.40 - 2.32 (m, 4H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.85 - 1.81 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.48 - 1.45 (m, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 3H), 1.12 - 1.06 (m, 2H)。

實例 70. 製備化合物 263a



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(2R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 4-[(E)-3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基-丙-1-烯基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1553】 將 2-二乙氧基磷醯基丙酸乙酯(8.38 g，35.17 mmol，7.69 mL，1.50 當

量)於 THF (50 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 0°C下於 N_2 氛圍下向混合物中逐滴添加 LiHMDS (1 M，46.89 mL，2.00 當量)。在 0°C下攪拌 1 小時後，在 0°C下逐滴添加含 4-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯(5 g，23.44 mmol，1.00 當量)之 THF (20 mL)。在 25°C下攪拌混合物 15 小時。完成後，將溶液冷卻至 0°C，接著緩慢添加至飽和 NH_4Cl 溶液(100 mL)中。用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取溶液。用鹽水(200 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，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-25%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 4-[(*E*)-3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基-丙-1-烯基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.3 g，14.4 mmol，61.6%產率)。

【1554】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 6.44 - 6.36 (m, 1H), 5.78 - 5.66 (m, 1H), 4.14 - 3.97 (m, 2H), 3.92 - 3.78 (m, 2H), 2.65 (s, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 3H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), 1.36 - 1.25 (m, 10H), 1.19 - 1.12 (m, 3H), 1.08 - 1.02 (m, 1H)

步驟 B. 4-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1555】 將 4-[(*E*)-3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基-丙-1-烯基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.3 g，14.46 mmol，1.00 當量)、Pd/C (2 g，1.45 mmol，10%純度，0.10 當量)、$Pd(OH)_2$ (2.03 g，1.45 mmol，10%純度，0.10 當量)於 EtOH (40 mL)中之混合物脫氣且用 H_2 (15 Psi)吹掃三次，接著在 25°C下於 H_2 (15 Psi)氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黑色油狀之粗物質 4-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.5 g，11.6 mmol，80.8%產率)。

步驟 C. 4-(3-羥基-2-甲基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1556】 將 4-(3-乙氧基-2-甲基-3-側氧基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.5 g，11.69 mmol，1.00 當量)於 THF (50 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著逐份添加 $LiAlH_4$ (665.52 mg，17.53 mmol，1.50 當量)且在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌 1 小時。在 0°C下向反應混合物中添加 H_2O (0.7 mL)，接著過濾且濃縮，得到

粗產物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 4-(3-羥基-2-甲基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.6 g，10.1 mmol，86.4%產率)。

【1557】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.38 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.78 - 2.56 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 3H), 1.51 - 1.43 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.28 - 1.21 (m, 1H), 1.00 - 0.85 (m, 3H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

步驟 D. 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1558】 將 4-(3-羥基-2-甲基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.6 g，10.10 mmol，1.00 當量)、3-溴-2-甲基-苯酚(1.89 g，10.10 mmol，1.00 當量)、2-(三丁基-λ^5-亞磷烷基)乙腈(2.93 g，12.12 mmol，1.20 當量)於甲苯(20 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 110℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.2 g，7.1 mmol，70.5%產率，95%純度)。

【1559】 **MS (ESI)** *m/z*: 448.2 $[M+23]^+$。

步驟 E. 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]哌啶之製備程序

【1560】 在 25℃下將 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(3 g，7.04 mmol，1.00 當量)於 HCl/EtOAc (1 mL)中之溶液攪拌 0.5 小時。過濾反應混合物，得到呈白色固體狀之粗物質 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]哌啶(2 g，5.5 mmol，78.3%產率，HCl)。

步驟 F. 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【1561】 向 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]哌啶(2 g，5.51 mmol，1 當

量，HCl)於 CH_3CN (20 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (2.29 g，16.54 mmol，3 當量)及 2-溴乙酸乙酯(920.80 mg，5.51 mmol，609.80 µL，1 當量)。在 40°C下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(2.2 g，5.3 mmol，96.7%產率)。

【1562】 **MS (ESI)** *m/z*: 412.2 $[M+H]^+$。

步驟 G. 2-[4-[(2R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【1563】 藉由 SFC 分離 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(1 g，2.43 mmol，1.00 當量)，得到呈無色油狀之 2-[4-[(2*R*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(0.29 g，703.2 µmol，29.0%產率)。

步驟 H. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(2R)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1564】 將 2-[4-[(2*R*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(150 mg，363.76 µmol，1.00 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(222.82 mg，363.76 µmol，1.00 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (264.92 mg，363.76 µmol，1.00 當量)及 K_3PO_4 (231.64 mg，1.09 mmol，3.00 當量)於二噁烷(2 mL)及 H_2O (0.2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 75°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)純化殘餘物，獲得呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(2*R*)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，183.3

μmol，50.4%產率)。

【1565】 **MS (ESI)** *m/z*: 818.5 $[M+H]^+$。

步驟 I. 2-[4-[(2R)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【1566】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(2*R*)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(140 mg，171.14 μmol，1.00 當量)於 THF (2 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (21.55 mg，513.43 μmol，3.00 當量)及 H_2O (0.5 mL)。在 25℃下攪拌混合物 3 分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之粗物質 2-[4-[(2*R*)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(100 mg，126.5 μmol，73.9%產率)。

【1567】 **MS (ESI)** *m/z*: 790.5 $[M+H]^+$。

步驟 J. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(2R) -3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1568】 向 2-[4-[(2*R*)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(80 mg，101.27 μmol，1.00 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(28.77 mg，111.40 μmol，1.10 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 HATU (46.21 mg，121.52 μmol，1.20 當量)及 TEA (30.74 mg，303.81 μmol，42.29 μL，3.00 當量)。在 40℃下攪拌混合物 1 小時。將溶液傾倒至水(2 mL)中且過濾，得到呈粉紅色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-

[(2*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(80 mg，77.6 μmol，76.6%產率)。

【1569】 **MS (ESI)** *m/z*: 1030.5 $[M+H]^+$。

步驟 K. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(2R) -3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

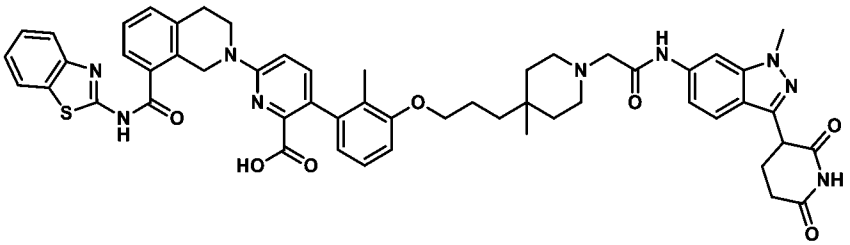
【1570】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(2*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(80 mg，77.65 μmol，1.00 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (616.00 mg，5.40 mmol，400.00 μL，69.57 當量)。在 40°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(2*R*) -3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (28.5 mg，27.7 μmol，35.7%產率，99.1%純度)。

【1571】 **MS (ESI)** *m/z*: 488.0 $[M/2+H]^+$。

【1572】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.36 - 11.83 (m, 1H), 10.88 (s, 1H),

9.83 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 - 7.97 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 5H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.20 - 2.14 (m, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 3H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 1.49 - 1.37 (m, 2H), 1.36 - 1.09 (m, 4H), 1.04 - 0.97 (m, 3H)

實例 71. 製備化合物 267



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-[(E)-3-乙氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1573】 在 0°C下向 2-二乙氧基磷醯基乙酸乙酯(1.97 g，8.80 mmol，1.75 mL，2.0 當量)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 LiHMDS (1 M，13.20 mL，3.0 當量)，接著在 0°C下攪拌反應混合物 1 小時。此後，將 4-甲醯基-4-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，4.40 mmol，1.0 當量)添加至上述混合物中，且在 25°C下攪拌所得混合物 11 小時。在 25°C下藉由添加飽和氯化銨溶液(10 mL)淬滅反應混合物。接著將其用 EtOAc (10 mL)稀釋且用 EtOAc 30 mL (10 mL × 3)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮成呈黃色油狀之 4-[(*E*)-3-乙氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.08 g，粗

物質)。

【1574】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 6.85 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 2H), 3.37 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.36 - 1.32 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H)。

步驟 B. 4-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1575】 將 4-[(*E*)-3-乙氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.08 g，3.63 mmol，1.0 當量)、Pd/C (500 mg，10%純度，1.0 當量)於 MeOH (10 mL)中之混合物脫氣且用 H_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 H_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 4-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.06 g，3.5 mmol，97.4%產率)。

【1576】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.18 - 4.09 (m, 2H), 3.58 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 3.25 - 3.15 (m, 3H), 2.41 (s, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 1.66 - 1.60 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H)。

步驟 C. 4-(3-羥丙基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1577】 向 4-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，3.34 mmol，1.0 當量)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (152.12 mg，4.01 mmol，1.2 當量)。在 0°C下攪拌混合物 1 小時。在 0°C下用飽和硫酸鈉溶液(0.456 mL)淬滅反應混合物，過濾且濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 10/1 至 2/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 4-(3-羥丙基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，1.9 mmol，58.1%產率)。

【1578】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.36 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 3.36 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.36 - 1.31 (m, 2H), 1.26 - 1.20 (m, 6H), 0.88 - 0.86 (m, 3H)。

步驟 D. 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1579】 向 4-(3-羥丙基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(250 mg，971.37 μmol，1.0 當量)於甲苯(3 mL)及 3-溴-2-甲基-苯酚(218.01 mg，1.17 mmol，1.2 當量)中之溶液中添加 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(351.67 mg，1.46 mmol，1.5 當量)。在 120℃下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 1/0 至 20/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(200 mg，469.0 μmol，48.2%產率)。

【1580】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.16 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.41 - 1.36 (m, 11H), 1.31 - 1.24 (m, 4H), 0.92 (s, 3H)。

步驟 E. 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-哌啶之製備程序

【1581】 在 25℃下將 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(200 mg，469.06 μmol，1.0 當量)於 HCl/二噁烷(2 mL)中之溶液攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之化合物 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-哌啶(240 mg，粗物質)。

步驟 F. 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【1582】 向 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-哌啶(240 mg，735.59 μmol，1.0 當量)及 2-溴乙酸乙酯(98.27 mg，588.47 μmol，65.08 μL，1.0 當量)於 CH_3CN (2 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (304.99 mg，2.21 mmol，3.0 當量)。在 60℃下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(300 mg，727.5 μmol，98.9%產率)。

【1583】 **MS (ESI)** *m/z*: 412.2 $[M+H]^+$

【1584】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 3.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.48 - 2.47 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.40 - 1.29 (m, 6H), 1.20 - 1.16 (m, 3H), 0.88 (s, 3H)。

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3- [1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1585】 將 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(300 mg，727.52 μmol，1.0 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(534.77 mg，873.02 μmol，1.2 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(52.98 mg，72.75 μmol，0.1 當量)及 KF (1.5 M，1.46 mL，3 當量)在微波管中溶於二噁烷(3 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 10/1 至 1/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(320 mg，391.1 μmol，53.7%產率)。

【1586】 **MS (ESI)** *m/z*: 818.5 $[M+H]^+$

步驟 H. 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-4-甲基-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【1587】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲

酸三級丁酯(120 mg，146.69 μmol，1.0 當量)於 THF (1 mL)及 H_2O (1 mL)中之溶液中添加 $LiOH·H_2O$ (13 mg，1.47 mmol，10 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。用 HCl (1 M)將反應混合物調節至 pH = 約 4 且用 DCM (2 mL)萃取。在減壓下濃縮經合併之有機層，得到呈白色固體狀之 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-4-甲基-1-哌啶基]乙酸(100 mg，126.5 μmol，86.2%產率)。

步驟 I. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3- [1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1588】 向 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-4-甲基-1-哌啶基]乙酸(120 mg，151.90 μmol，1.0 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(47.08 mg，182.28 μmol，1.2 當量)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加 EDCI (43.68 mg，227.85 μmol，1.5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。藉由添加水(5 mL)淬滅反應混合物，接著過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，97.0 μmol，63.9%產率)。

【1589】 **MS (ESI)** *m/z*: 1030.4 $[M+H]^+$

步驟 J. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3- [1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

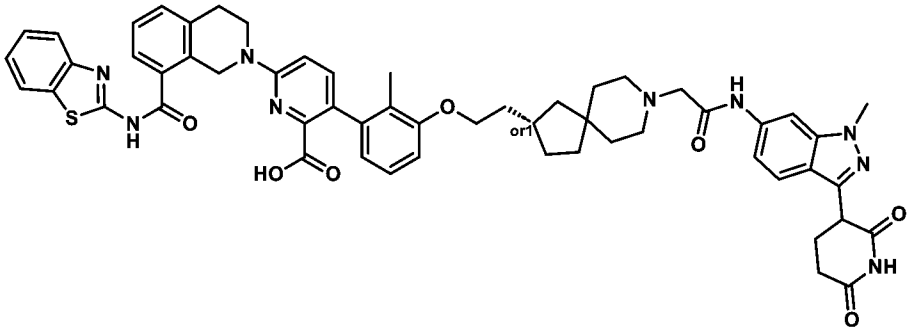
【1590】 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-甲

基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，97.06 μmol，1.0當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)中之溶液。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(48.9 mg，49.5 μmol，51.0%產率，98.6%純度)。

【1591】 **MS (ESI)** *m/z*: 974.4 $[M+H]^+$

【1592】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.96 - 12.74 (m, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 3.97 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.95 - 3.88 (m, 5H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.72 - 2.55 (m, 5H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.82 - 1.37 (m, 9H), 0.97 (s, 3H)。

實例 72. 製備化合物 272a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2S)-8-

(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. (E)-2-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯之製備程序

【1593】 在 0°C下於 N_2 氛圍下向 NaH (331.54 mg，8.29 mmol，60%純度，2.1 當量)於 THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加含 2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(1.77 g，7.89 mmol，1.57 mL，2 當量)之 THF (5 mL)持續 15 分鐘。接著在 0°C下於 N_2 氛圍下添加 2-側氧基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(1 g，3.95 mmol，1 當量)且攪拌混合物 2 小時。在 0°C下藉由添加 NH_4Cl (15 mL)淬滅反應混合物，接著用 H_2O (10 mL)稀釋且用乙酸乙酯 30 mL (10 mL × 3)萃取。用 $NaHCO_3$ 30 mL (10 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(*E*)-2-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(0.8 g，2.4 mmol，62.6%產率)。

【1594】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 5.76 (s, 1H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.32 - 3.15 (m, 5H), 2.76 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.37 (s, 1H), 1.74 - 1.52 (m, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 13H), 1.22 - 1.14 (m, 3H)

步驟 B. 2-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯之製備程序

【1595】 將(*E*)-2-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(0.8 g，2.47 mmol，1 當量)、Pd/C (0.2 g，10%純度)於 EtOH (10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 H_2 (15 Psi)氛圍下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物未經其他純化即用於下一步驟。獲得呈無色油狀之化合物 2-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-

甲酸三級丁酯(800 mg，2.1 mmol，88.5%產率，89%純度)。

【1596】 **MS (ESI)** *m/z*: 348.2 $[M+22]^+$。

步驟 C. 2-(2-羥乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯之製備程序

【1597】 在 0°C下向 2-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(800 mg，2.46 mmol，1 當量)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 LAH (111.96 mg，2.95 mmol，1.2 當量)。在 0°C下攪拌混合物 2 小時。在 0°C及 N_2 氛圍下藉由添加 Na_2SO_4•$10H_2O$ (300mg)淬滅反應混合物，接著過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物未經其他純化即用於下一步驟。獲得呈無色油狀之化合物 2-(2-羥乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(800 mg，2.1 mmol，86.2%產率，75%純度)。

【1598】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.33 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.37 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.28 - 3.23 (m, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.59 - 1.39 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.36 - 1.26 (m, 5H), 1.20 - 1.12 (m, 1H), 0.91 (dd, J = 10.0, 12.8 Hz, 1H)

步驟 D. 2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯之製備程序

【1599】 將 2-(2-羥乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(750.06 mg，2.65 mmol，1.1 當量)、3-溴-2-甲基-苯酚(450 mg，2.41 mmol，1 當量)、2-(三丁基-λ^5-亞磷烷基)乙腈(871.04 mg，3.61 mmol，1.5 當量)於甲苯(8 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 10 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(800 mg，1.3 mmol，55.1%產率，75%純度)。

【1600】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m,

1H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 3.98 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.26 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 4H), 1.43 - 1.28 (m, 16H), 1.10 - 0.99 (m, 1H)

步驟 E. 2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷之製備程序

【1601】 在 25℃下將 2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(800 mg，1.33 mmol，75%純度，1 當量)於 HCl/二噁烷(4 M，8 mL)中之溶液攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物未經其他純化即用於下一步驟。獲得呈白色固體狀之化合物 2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷(300 mg，771.7 μmol，58.1%產率，HCl)。

【1602】 **MS (ESI)** *m/z*: 352.0 $[M+H]^+$。

步驟 F. 2-[3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]乙酸乙酯之製備程序

【1603】 將 2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷(300 mg，851.53 μmol，1 當量)、2-溴乙酸乙酯(142.21 mg，851.53 μmol，94.18 μL，1 當量)、K_2CO_3 (353.06 mg，2.55 mmol，3 當量)、KI (70.68 mg，425.76 μmol，0.5 當量)於 CH_3CN (5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 60℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈無色油狀之化合物 2-[3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]乙酸乙酯(200 mg，452.8 μmol，53.1%產率，99.2%純度)。

【1604】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.19 - 3.15 (m, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 4H), 1.46 - 1.33 (m, 6H), 1.27 - 1.21 (m, 1H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (dd, *J* =

10.2, 12.4 Hz, 1H)

步驟 G. (S)-2-(2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙酸乙酯之製備程序

【1605】 藉由 SFC 純化化合物 2-[3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]乙酸乙酯(200 mg，452.88 μmol，53.18%產率，99.27%純度)，得到呈無色油狀之(*R*)-2-(2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙酸乙酯(50 mg，114.05 μmol，25.00%產率)及呈無色油狀之(*S*)-2-(2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙酸乙酯(66 mg，150.5 μmol，33.0%產率)。

步驟 H. (S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(8-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1606】 將(*S*)-2-(2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙酸乙酯(66 mg，150.55 μmol，1 當量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(129.10 mg，210.77 μmol，1.4 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(21.93 mg，30.11 μmol，0.2 當量)、K_2CO_3 (1.5 M，150.55 μL，1.5 當量)於二噁烷(0.7 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C 下於微波下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(8-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，142.1 μmol，94.4%產率)。

【1607】 **MS (ESI)** *m/z*: 844.4 $[M+H]^+$。

步驟 I. (S)-2-(2-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-

基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙酸之製備程序

【1608】 在 25°C下將(*S*)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(8-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，142.17 μmol，1 當量)、LiOH•H2O (17.90 mg，426.51 μmol，3 當量)於 THF (3 mL)及 H_2O (1 mL)中之混合物攪拌 10 小時。濃縮混合物，且將 pH 調節至 3，接著濕磨且過濾，獲得殘餘物。殘餘物未經其他純化即用於下一步驟。獲得呈白色固體狀之化合物(*S*)-2-(2-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙酸(100 mg，122.5 μmol，86.2%產率)。

【1609】 **MS (ESI)** *m/z*: 816.4 $[M+H]^+$。

步驟 J. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1610】 將(*S*)-2-(2-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙酸(100 mg，122.55 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(37.98 mg，147.06 μmol，1.2 當量)、EDCI (35.24 mg，183.82 μmol，1.5 當量)於吡啶(1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物未經其他純化即用於下一步驟。獲得呈無色油狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，94.7 μmol，77.2%產率)。

【1611】 **MS (ESI)** *m/z*: 1056.4 $[M+H]^+$。

步驟 K. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

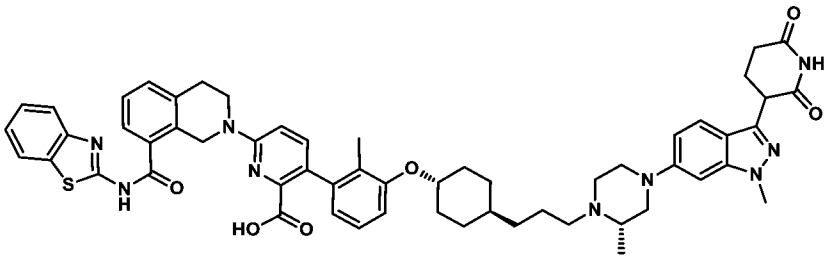
【1612】 在 25℃下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，94.67 μmol，1 當量)於 TFA (0.5 mL)及 DCM (0.5 mL)中之溶液攪拌 10 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2R)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2- ((2S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (14.8 mg，14.5 μmol，15.3%產率，97.9%純度)。

【1613】 **MS (ESI)** *m/z*: 1000.4 $[M+H]^+$。

【1614】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.98 - 12.71 (m, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.95 - 9.69 (m, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.49 - 7.21 (m, 5H), 7.22 (s, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.35 - 4.28 (m, 1H),

4.00 - 3.88 (m, 8H), 3.17 - 2.99 (m, 4H), 2.67 - 2.60 (m, 4H), 2.39 - 2.29 (m, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.85 - 1.75 (m, 4H), 1.60 - 1.43 (m, 6H), 1.39 - 1.20 (m, 2H)

實例 73. 製備化合物 273b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (2S)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1615】 將 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1.5 g，3.00 mmol，1.0 當量)、(2*S*)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.80 g，9.00 mmol，3.0 當量)、RuPhos (279.77 mg，600.00 μmol，0.2 當量)、Cs_2CO_3 (2.93 g，9.00 mmol，3.0 當量)及 $Pd_2(dba)_3$ (274.50 mg，300.00 μmol，0.1 當量)於甲苯(15 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 110°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除甲苯。藉由急驟矽膠層析(16%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化所得殘餘物，獲得呈棕色油狀之(2*S*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，1.8 mmol，61.1%產率，94.7%純度)。

【1616】 **MS (ESI)** *m/z*: 620.6 $[M+H]^+$。

步驟 B. (2S)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1617】 將(2*S*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌

嗪-1-甲酸三級丁酯(1.20 g，1.94 mmol，1 當量)、Pd/C (300 mg，1.94 mmol，10%純度，1.00 當量)、$Pd(OH)_2$ (300 mg，2.14 mmol，1.10 當量)及 AcOH (116.28 mg，1.94 mmol，110.74 uL，1.0 當量)於 THF (10 mL)及 EtOH (10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 (15 Psi)氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾混合物，且用 THF (20 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，得到呈棕色油狀之(2*S*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(900 mg，1.4 mmol，74.5%產率，70.8%純度)。

【1618】 **MS (ESI)** *m/z*: 442.2 $[M+H]^+$。

步驟 C. 3-[1-甲基-6-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【1619】 在 25°C下將(2*S*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(900.00 mg，2.04 mmol，1 當量)於 DCM (5 mL)及 HCl/二噁烷(10 mL)之溶劑中之混合物攪拌 2 小時。用 EtOAc (20 mL)處理反應混合物，接著過濾。在減壓下濃縮濾液，得到呈灰綠色固體狀之 3-[1-甲基-6-[(3*S*)-3-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(600 mg，1.7 mmol，86.2%產率)。

【1620】 **MS (ESI)** *m/z:* 342.1 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4- [3-[(2S)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1621】 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，205.22 μmol，1.0 當量)及 3-[1-甲基-6-[(3*S*)-3-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(84.08 mg，246.27 μmol，1.2 當量)、$NaBH(OAc)_3$ (130.49 mg，615.67 μmol，3.0 當量)於 DCM (3 mL)中之混合物，接著在 25°C下攪拌混合物 3.5 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。用鹽水(10 mL × 2)洗滌經合

併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(2*S*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(60 mg，55.8 μmol，27.2%產率，98.3%純度)。

【1622】 **MS (ESI)** *m/z*: 1057.6 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

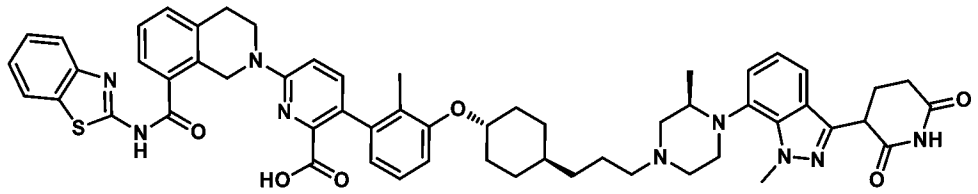
【1623】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(2*S*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(50 mg，47.33 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1 mL)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 DCM 及 TFA，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到呈棕色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(31.1 mg，27.9 μmol，58.9%產率，89.5%純度)。

【1624】 **MS (ESI)** *m/z*: 1000.5 $[M+H]^+$

【1625】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.95 - 12.79 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 4H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 3H), 6.95 (dd, *J* = 8.4, 13.8 Hz, 2H), 6.66 - 6.58 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.36 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 3.74 - 3.56 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.68 - 2.61

(m, 2H), 2.54 (s, 6H), 2.37 - 2.29 (m, 2H), 2.19 - 2.05 (m, 4H), 1.91 - 1.79 (m, 6H), 1.38 - 1.26 (m, 6H), 1.15 - 1.06 (m, 2H)。

實例 74. 製備化合物 274a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (3R)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1626】 將 7-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1.5 g，3.00 mmol，1 當量)、(3*R*)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(900.55 mg，4.50 mmol，1.5 當量)、Cs_2CO_3 (2.93 g，8.99 mmol，3 當量)及 1,3-雙[2,6-雙(1-丙基丁基)苯基]-4,5-二氯-2*H*-咪唑-1-鎓-2-鹽;3-氯吡啶;二氯鈀(145.80 mg，149.88 μmol，0.05 當量)於 2-甲基-2-丁醇(15 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且用 H_2O (30 mL)稀釋並用 EtOAc (30 mL×3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀之(3*R*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(260 mg，385.9 μmol，12.8%產率，92%純度)。

【1627】 **MS (ESI)** *m/z*: 620.4 $[M+H]^+$。

步驟 B. (3R)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲

酸三級丁酯之製備程序

【1628】 在 N_2 氛圍下向(3*R*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(300 mg，484.07 μmol，1 當量)於 THF (5 mL)及 EtOH (5 mL)中之溶液中添加 Pd/C (100 mg，484.07 μmol，10%純度)、$Pd(OH)_2$ (100 mg，71.20 μmol，10%純度)及 AcOH (87.21 mg，1.45 mmol，83.05 μL，3 當量)。將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 25°C下於 H_2 (15 Psi)下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物，用 THF (30 mL)洗滌。濃縮濾液，得到呈黑棕色油狀之(3*R*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(300 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 C. 3-[1-甲基-7-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【1629】 向(3*R*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(300 mg，679.47 μmol，1 當量)於二噁烷(5 mL)中之溶液中添加 HCl/EtOAc (4 M，169.87 μL，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物，得到呈淺黃色固體狀之 3-[1-甲基-7-[(2*R*)-2-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(150 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4- [3-[(3R)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1630】 向 3-[1-甲基-7-[(2*R*)-2-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(77.07 mg，225.75 μmol，1.1 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，205.22 μmol，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時，接著用 $NaBH(OAc)_3$ (130.49 mg，615.67 μmol，3 當量)處理。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且濃縮，得到殘餘物。藉由製備型

TLC (SiO2，DCM:MeOH = 15:1)純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(3*R*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(140 mg，107.3 μmol，52.3%產率，81%純度)。

【1631】 **MS (ESI)** *m/z*: 529.1 $[M/2+H]^+$。

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

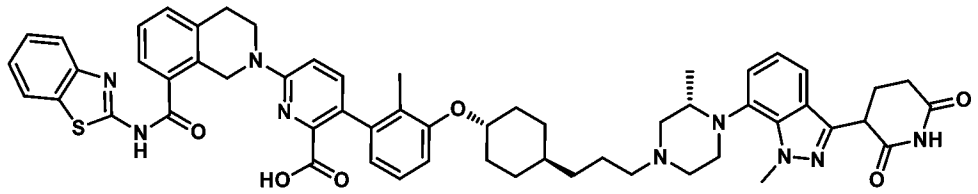
【1632】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(3*R*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(140 mg，132.54 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，101.91 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(42.9 mg，38.9 μmol，29.3%產率，90.6%純度)。

【1633】 **MS (ESI)** *m/z*: 501.1 $[M/2+H]^+$

【1634】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 4H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.36 - 4.32 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 3H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 4H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.95 - 1.90 (m, 1H),

1.87 (s, 3H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.53 - 1.46 (m, 2H), 1.41 -1.33 (m, 2H), 1.29 - 1.20 (m, 3H), 1.12 - 1.02 (m, 2H), 0.87 - 0.77 (m, 3H)

實例 75. 製備化合物 274b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (3S)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1635】 將 7-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1.7 g，3.40 mmol，1.0 當量)、(3*S*)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.02 g，5.10 mmol，1.5 當量)、Cs_2CO_3 (3.32 g，10.19 mmol，3.0 當量)及 1,3-雙[2,6-雙(1-丙基丁基)苯基]-4,5-二氯-2*H*-咪唑-1-鎓-2-鹽;3-氯吡啶;二氯鈀(165.24 mg，169.87 μmol，0.05 當量)於 2-甲基-2-丁醇(15 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。用 H_2O (100 mL)稀釋殘餘物且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(3*S*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(300 mg，371.8 μmol，10.9%產率，76.8%純度)。

【1636】 **MS (ESI)** *m/z*: 620.4 $[M+H]^+$

步驟 B. (3S)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1637】 在 N_2 下向(3*S*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(300 mg，484.07 μmol，1.0 當量)於 MeOH (10 mL)中之溶液中添加 Pd/C (50 mg，48.41 μmol，10%純度，0.1 當量)及 $Pd(OH)_2$ (67.98 mg，48.41 μmol，10%純度，0.1 當量)。將懸浮液在真空下脫氣且用 H_2 吹掃數次。在 25℃下於 H_2 (15 psi)下攪拌混合物 16 小時。反應完成後，在適度 N_2 氛圍下經矽藻土過濾反應溶液且濃縮，得到呈黃色固體狀之(3*S*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(132 mg，298.9 μmol，61.7%產率)。

【1638】 **MS (ESI)** *m/z*: 442.3 $[M+H]^+$

步驟 C. 3-[1-甲基-7-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【1639】 (3*S*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(200 mg，452.98 μmol，1.0 當量)於 HCl/二噁烷(10 mL)及二噁烷(10 mL)中之溶液。在 25℃下攪拌混合物 2 小時。過濾混合物，得到呈黃色油狀之 3-[1-甲基-7-[(2*S*)-2-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(132 mg，349.4 μmol，77.1%產率，90.3%純度)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【1640】 **MS (ESI)** *m/z*: 342.2 $[M+H]^+$

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(3S)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1641】 在 25℃下向 3-[1-甲基-7-[(2*S*)-2-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(90 mg，263.62 μmol，1.0 當量)於 DCM (5 mL)中之溶液中逐滴添加 $NaBH(OAc)_3$ (167.61 mg，790.85 μmol，3.0 當量)。添加後，在此溫度下攪拌混合物 0.5 小時，接著在 0℃下逐滴添加 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三

級丁酯(192.68 mg，263.62 μmol，1.0 當量)。在 25°C下攪拌所得混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。用 H_2O (50 mL)稀釋殘餘物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(3*S*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(128 mg，119.9 μmol，45.5%產率，99%純度)。

【1642】 **MS (ESI)** *m/z*: 529.1 $[M/2+H]^+$

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

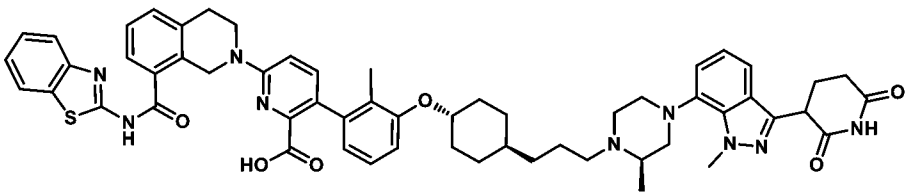
【1643】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(3*S*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(95 mg，89.93 μmol，1.0 當量)於 TFA (3 mL)及 DCM (6 mL)中之溶液攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r) -4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(56.45 mg，56.44 μmol，62.75%產率)。

【1644】 **MS (ESI)** *m/z*: 1001.3 $[M+H]^+$

【1645】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 4H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.94 (dd, *J* = 8.8, 12.8 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.34 (dd, *J* = 5.2, 10.6 Hz,

1H), 4.27 (s, 3H), 4.23 - 4.17 (m, 1H), 3.91 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.88 - 2.84 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 4H), 2.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 2.17 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 4H), 1.80 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.53 - 1.46 (m, 2H), 1.40 - 1.33 (m, 2H), 1.29 - 1.21 (m, 3H), 1.13 - 1.04 (m, 2H), 0.86 - 0.77 (m, 3H)。

實例 76. 製備化合物 275a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (2R)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1646】 將 7-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1.5 g，3.00 mmol，1 當量)、(2*R*)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.80 g，8.99 mmol，3 當量)、RuPhos (279.77 mg，599.54 μmol，0.2 當量)、Cs_2CO_3 (2.93 g，8.99 mmol，3 當量)及 $Pd_2(dba)_3$ (274.50 mg，299.77 μmol，0.1 當量)於甲苯(15 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 110°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-15%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(2*R*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1 g，1.4 mmol，49.5%產率，92%純度)。

【1647】 **MS (ESI)** *m/z*: 620.4 $[M+H]^+$。

步驟 B. (2R)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲

酸三級丁酯之製備程序

【1648】 在 N_2 氛圍下向(2*R*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.14 g，1.84 mmol，1 當量)於 THF (10 mL)及 EtOH (10 mL)中之溶液中添加 Pd/C (300 mg，1.84 mmol，10%純度，1.00 當量)、$Pd(OH)_2$ (300 mg，213.61 μmol，10%純度，1.16e-1 當量)及 AcOH (110.46 mg，1.84 mmol，105.20 μL，1 當量)。將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 25°C下於 H_2 (15 Psi)下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物，且用 THF (50 mL)洗滌濾餅。濃縮濾液，得到呈黑棕色油狀之(2*R*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(900 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 C. 3-[1-甲基-7-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【1649】 向(2*R*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(900 mg，2.04 mmol，1 當量)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加 HCl/EtOAc (4 M，509.60 uL，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物，得到呈淺黃色固體狀之 3-[1-甲基-7-[(3*R*)-3-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(550 mg，粗物質)，未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4- [3-[(2R)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1650】 向 3-[1-甲基-7-[(3*R*)-3-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(84.08 mg，246.27 μmol，1.2 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，205.22 μmol，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時，接著用 $NaBH(OAc)_3$ (130.49 mg，615.67 μmol，3 當量)處理。在

25°C下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO2，DCM:MeOH = 15:1)純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(2*R*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(30 mg，24.4 μmol，11.9%產率，86%純度)。

【1651】 **MS (ESI)** *m/z*: 1056.5 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

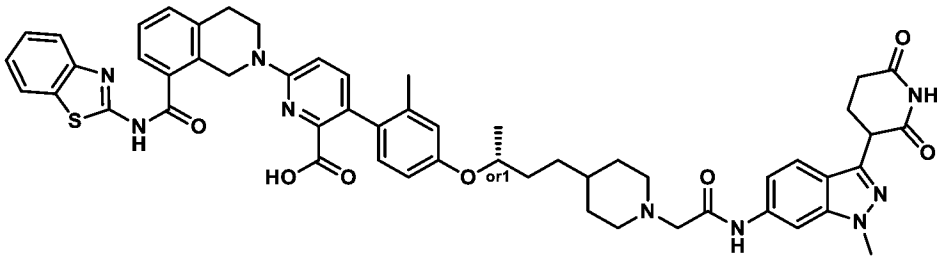
【1652】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(2*R*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(30 mg，28.40 μmol，1 當量)於 DCM (0.5 mL)中之溶液中添加 TFA (770.00 mg，6.75 mmol，0.5 mL，237.78 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(18.9 mg，18.8 μmol，66.3%產率，99.6%純度)。

【1653】 **MS (ESI)** *m/z*: 1000.5 $[M+H]^+$。

【1654】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.30 (m, 6H), 7.10 - 6.98 (m, 3H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 3H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 3H), 2.36-

2.28 (m, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.54 - 1.16 (m, 8H), 1.13 - 1.02 (m, 5H)

實例 77. 製備化合物 276a



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((2R)-4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 4-[3-[甲氧基(甲基)胺基]-3-側氧基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1655】 向 3-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)丙酸(2 g，7.77 mmol，1 當量)於 DMF (25 mL)中之溶液中添加 HATU (4.43 g，11.66 mmol，1.5 當量)、DIPEA (5.02 g，38.86 mmol，6.77 mL，5 當量)及 *N*-甲氧基甲胺(1.14 g，11.66 mmol，1.5 當量，HCl)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物 4-[3-[甲氧基(甲基)胺基]-3-側氧基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.7 g，5.6 mmol，72.8%產率)。

【1656】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.08 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.77 - 2.62 (m, 2H), 2.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.68 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.46 (s, 10H), 1.18 - 1.05 (m, 2H)。

步驟 B. 4-(3-側氧基丁基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1657】 將 4-[3-[甲氧基(甲基)胺基]-3-側氧基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.7 g，5.66 mmol，1 當量)於 THF (10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著將 MeMgBr (3 M，11.32 mL，6 當量)逐滴添加至混合物中且在 0°C下於 N_2 氛圍下攪拌 1 小時。在 0°C下藉由添加飽和氯化銨(10 mL)淬滅反應混合物，接著用水(10 mL)稀釋且用 CH_2Cl_2 (10 mL × 3)萃取。用鹽水(10 mL × 3)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，得到呈白色固體狀之化合物 4-(3-側氧基丁基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.3 g，5.0 mmol，89.9%產率)。

【1658】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 3.90 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 2.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.59 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.35 - 1.31 (m, 1H), 0.97 - 0.87 (m, 2H)。

步驟 C. 4-(3-羥丁基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1659】 向 4-(3-側氧基丁基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.3 g，5.09 mmol，1 當量)於 EtOH (10 mL)中之溶液中添加 $NaBH_4$ (231.13 mg，6.11 mmol，1.2 當量)。在 0°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 EtOH，接著用 EtOAc (10 mL)及 NH_4Cl (10 ml)稀釋且用 EtOAc (10 mL × 3)萃取。用鹽水(10 mL × 3)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，得到呈黃色油狀之化合物 4-(3-羥丁基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.3 g，4.5 mmol，89.3%產率，90%純度)。

【1660】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.19 - 3.96 (m, 2H), 3.85 - 3.71 (m, 1H), 2.68 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.53 - 1.48 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.42 - 1.23 (m, 4H), 1.23 - 1.17 (m, 3H), 1.17 - 1.03 (m, 2H)。

步驟 D. 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1661】 將 4-溴-3-甲基-苯酚(1.05 g，5.60 mmol，1.2 當量)、4-(3-羥丁基)哌啶

-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，4.66 mmol，1 當量)及 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(1.35 g，5.60 mmol，1.2 當量)於甲苯(10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 4 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，2.3 mmol，49.4%產率，98.3%純度)。

【1662】 **MS (ESI)** *m/z*: 369.9 $[M-56+H]^+$

【1663】 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.63 - 6.55 (m, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 4.08 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.70 - 1.60 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.43 - 1.19 (m, 7H), 1.15 - 1.03 (m, 2H)。

步驟 E. 4-[(3R)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1664】 藉由 SFC 進一步分離 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯，得到呈黃色油狀之 4-[(3*R*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(400 mg，920.7 μmol，39.2%產率，98.1%純度)及呈黃色油狀之 4-[(3*S*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(350 mg，820.4 μmol，34.9%產率，99.9%純度)。

步驟 F. 4-[(3R)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶之製備程序

【1665】 向 4-[(3*R*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(400 mg，938.12 μmol，1 當量)之溶液中添加 HCl/EtOAc (4 M，234.53 μL，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 4-[(3*R*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶(400 mg，粗物質)。

步驟 G. 2-[4-[(3R)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【1666】 向 4-[(3*R*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶(400 mg，1.23 mmol，1

當量)、2-溴乙酸乙酯(204.74 mg，1.23 mmol，135.59 µL，1 當量)於 CH_3CN (5 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (508.31 mg，3.68 mmol，3 當量)。在 60°C下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，獲得呈黃色油狀之 2-[4-[(3*R*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(350 mg，粗物質)。

【1667】 **MS (ESI)** *m/z*: 412.9 $[M+H]^+$

步驟 H. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4- [(1R)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1668】 向 2-[4-[(3*R*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(150 mg，363.76 µmol，1 當量)及 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(222.82 mg，363.76 µmol，1 當量)於二噁烷(3 mL)中之混合物中添加 KF (1.5 M，727.52 µL，3 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (26.49 mg，36.38 µmol，0.1 當量)。添加後，將混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-45%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[(1*R*)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，171.0 µmol，47.0%產率，93.2%純度)。

【1669】 **MS (ESI)** *m/z*: 818.3 $[M+H]^+$

步驟 I. 2-[4-[(3R)-3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【1670】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-

[(1*R*)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，183.37 μmol，1 當量)於 THF (1 mL)及 H_2O (1 mL)中之溶液中添加 $LiOH·H_2O$ (21.96 mg，916.83 μmol，5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。用 HCl (1M，5 mL)淬滅反應混合物，接著過濾且在減壓下濃縮，獲得呈白色固體狀之 2-[4-[(3*R*)-3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(140 mg，177.2 μmol，96.6%產率)。

【1671】 **MS (ESI)** *m/z*: 790.4 $[M+H]^+$

步驟 J. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[(1R) -3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1672】 向 2-[4-[(3*R*)-3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(140 mg，177.22 μmol，1 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(54.93 mg，212.66 μmol，1.2 當量)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加 EDCI (50.96 mg，265.83 μmol，1.5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。藉由添加水(10 mL)淬滅反應混合物，接著過濾且在減壓下濃縮，得到呈紅色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[(1*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，145.6 μmol，82.1%產率)。

【1673】 **MS (ESI)** *m/z*: 1030.4 $[M+H]^+$

步驟 K. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[(1R) -3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺

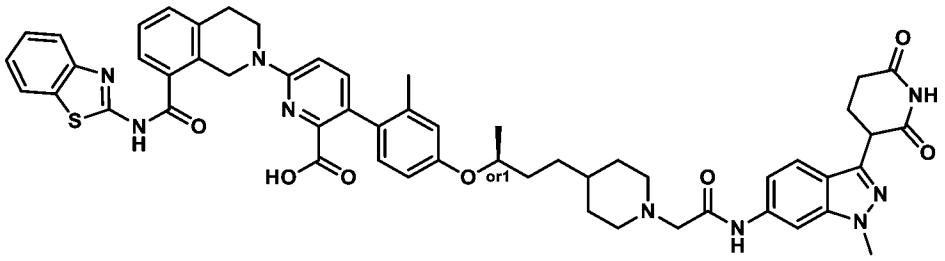
甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((2R)-4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

【1674】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[(1*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，145.60 μmol，1 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 TFA (1.15 g，10.13 mmol，750.00 μL，69.57 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[(1*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((2R)-4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (91.9 mg，93. μmol，64.2%產率，99.1%純度)。

【1675】 **MS (ESI)** *m/z*: 974.3 $[M+H]^+$

【1676】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.92 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.73 - 6.64 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 5H), 3.13 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.87 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.72 - 1.62 (m, 3H), 1.61 - 1.51 (m, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.20 (m, 7H)。

實例 78. 製備化合物 276b



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((2S)-4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 4-[(3S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶之製備程序

【1677】 在 25°C下將 4-[(3*S*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(350.00 mg，820.85 μmol，1 當量)於 HCl/EtOAc (4 mL)中之溶液攪拌 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 4-[(3*S*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶(350 mg，粗物質)。

【1678】 **MS (ESI)** *m/z*: 326.0 $[M+H]^+$

步驟 B. 2-[4-[(3S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【1679】 向 4-[(3*S*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶(350 mg，1.07 mmol，1 當量)、2-溴乙酸乙酯(179.15 mg，1.07 mmol，118.64 μL，1 當量)於 CH_3CN (4 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (444.79 mg，3.22 mmol，3 當量)。在 60°C下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 2-[4-[(3*S*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(340 mg，粗物質)。

【1680】 **MS (ESI)** *m/z*: 412.0 $[M+H]^+$

步驟 C. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[(1S) -3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲

酸三級丁酯之製備程序

【1681】 向 2-[4-[(3S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(150.00 mg，363.76 μmol，1 當量)及 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(222.82 mg，363.76 μmol，1 當量)於二噁烷(3 mL)中之混合物中添加 KF (1.5 M，727.52 μL，3 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (26.49 mg，36.38 μmol，0.1 當量)。添加後，將混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-40%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[(1*S*)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(180 mg，210.7 μmol，57.9%產率，95.7%純度)。

【1682】 **MS (ESI)** *m/z*: 818.8 $[M+H]^+$

步驟 D. 2-[4-[(3S)-3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【1683】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[(1*S*)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，183.37 μmol，1 當量)於 THF (1 mL)及 H_2O (1 mL)中之溶液中添加 LiOH (21.96 mg，916.83 μmol，5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。用 HCl 1M (5 mL)淬滅反應混合物，接著過濾且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 2-[4-[(3*S*)-3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(130 mg，164.5 μmol，89.7%產率)。

【1684】 **MS (ESI)** *m/z*: 790.3 $[M+H]^+$

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[(1S) -3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1685】 向 2-[4-[(3*S*)-3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(130.00 mg，164.56 μmol，1 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(51.00 mg，197.47 μmol，1.2 當量)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加 EDCI (47.32 mg，246.84 μmol，1.5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。藉由添加水(10 mL)淬滅反應混合物，接著過濾且在減壓下濃縮，得到呈紅色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[(1*S*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，145.6 μmol，88.4%產率)。

【1686】 **MS (ESI)** *m/z*: 1030.4 $[M+H]^+$

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[(1S) -3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((2S)-4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

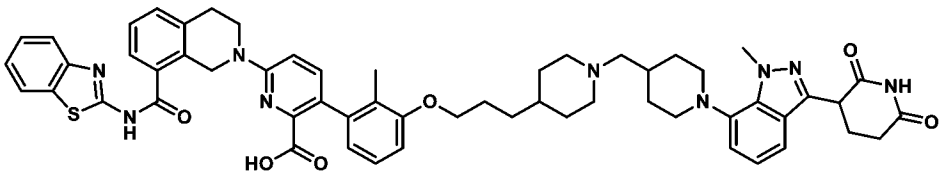
【1687】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[(1*S*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150.00 mg，145.60 μmol，1 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 TFA (1.15 g，10.13 mmol，

750.00 µL，69.57 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[(1*S*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((2S)-4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](70.2 mg，71.2 µmol，48.9%產率，98.8%純度)。

【1688】 **MS (ESI)** *m/z*: 974.4 $[M+H]^+$

【1689】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 5H), 3.13 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.87 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.61 - 1.52 (m, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 7H)。

實例 79. 製備化合物 279



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-7-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑之製備程序

【1690】 將 7-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1 g，2.00 mmol，1 當量)、4-(二甲氧基甲基)哌啶(477.31 mg，3.00 mmol，1.5 當量)、1,3-雙[2,6-雙(1-丙基丁基)苯基]-4,5-二氯-2*H*-咪唑-1-鎓-2-鹽;3-氯吡啶;二氯鈀(194.40 mg，199.85 μmol，0.1 當量)及 Cs_2CO_3 (1.95 g，6.00 mmol，3 當量)於 2-甲基-2-丁醇(15 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 110℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 3 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮以移除溶劑。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-7-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑(360 mg，622.0 μmol，31.1%產率)。

【1691】 **MS (ESI)** *m/z*: 579.5 [M+H]+。

步驟 B. 3-[7-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【1692】 將 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-7-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑(360 mg，622.08 μmol，1 當量)、Pd/C (150 mg，622.08 μmol，10%純度，1 當量)、$Pd(OH)_2$ (150 mg，106.81 μmol，10%純度，0.172 當量)及 AcOH (112.07 mg，1.87 mmol，106.74 μL，3 當量)於 EtOH (2.5 mL)及 THF (2.5 mL)中之混合物脫氣且用 H_2 吹掃三次，接著在 25℃下於 H_2 (15 Psi)氛圍下攪拌混合物 12 小時。用 THF (30 mL)過濾混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到呈黑色固體狀之 3-[7-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(330 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【1693】 **MS (ESI)** *m/z*: 401.3 [M+H]+。

步驟 C. 1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌啶-4-甲醛之製備程序

【1694】 將 3-[7-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(330 mg，824.03 μmol，1 當量)於 HCOOH (3.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹

掃三次，接著在 80°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈棕色固體狀之 1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌啶-4-甲醛(220 mg，粗物質)。

【1695】 **MS (ESI)** *m/z*: 355.2 [M+H]+。

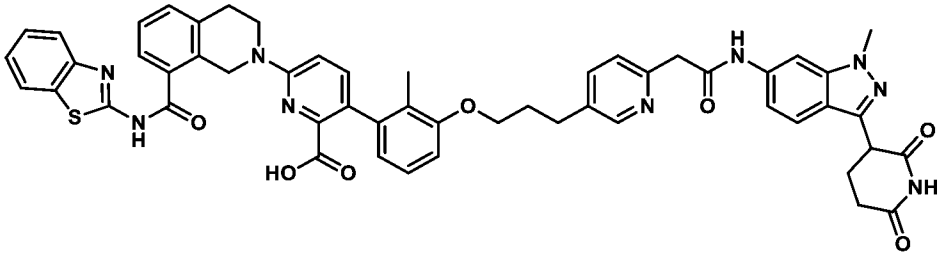
步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【1696】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[3-(4-哌啶基)丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(150 mg，226.65 μmol，1 當量)及 1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌啶-4-甲醛(240.98 mg，679.95 μmol，3 當量)於 DCM (15 mL)中之溶液攪拌 11 小時。接著向混合物中添加 $NaBH(OAc)_3$ (144.11 mg，679.95 μmol，3 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。藉由添加 H_2O (30 mL)淬滅反應混合物且用 DCM (30 mL × 2)萃取。在減壓下濃縮經合併之有機層，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。獲得呈灰白色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(23.9 mg，21.6 μmol，9.5%產率，90.5%純度)。

【1697】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 3H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 2H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.97 - 3.89 (m, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 3H), 2.65 - 2.62 (m, 2H), 2.30 - 2.12 (m, 5H), 1.92 - 1.82 (m, 7H), 1.78 - 1.62 (m, 6H), 1.38 - 1.23 (m, 6H),

1.20 - 1.10 (m, 2H)

實例 80. 製備化合物 280



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[6-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 2-(5-溴-2-吡啶基)乙酸甲酯之製備程序

【1698】 在 0°C下向 2-(5-溴-2-吡啶基)乙酸(2.00 g，9.26 mmol，1 當量)於 MeOH (20 mL)中之溶液中添加 $SOCl_2$ (2.20 g，18.52 mmol，1.34 mL，2 當量)。在 25°C 下攪拌混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 MeOH。用水(20 mL)稀釋殘餘物且用 DCM (20 mL × 3)萃取。用 $NaHCO_3$ (30 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈棕色油狀之 2-(5-溴-2-吡啶基)乙酸甲酯(2.1 g，粗物質)。

【1699】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CCDCl_3$-d) δ = 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

步驟 B. 2-[5-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基丙基]-2-吡啶基]乙酸甲酯之製備程序

【1700】 向配備有攪拌棒之 15 mL 小瓶中添加含 2-(5-溴-2-吡啶基)乙酸甲酯(950 mg，4.13 mmol，1 當量)、3-溴丙氧基-三級丁基-二甲基-矽烷(1.36 g，5.37 mmol，1.3 當量)、雙[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]銥(1+);4-三級丁基-2-(4-三級丁基-2-吡啶基)吡啶;六氟磷酸鹽(46.33 mg，41.29 μmol，0.01 當量)、$NiCl_2$.Dtbbpy (24.65 mg，61.94 μmol，0.015 當量)、TTMSS (1.03 g，4.13 mmol，

1.27 mL，1 當量)及 Na_2CO_3 (875.34 mg，8.26 mmol，2 當量)之 DME (10 mL)。將小瓶密封且置於氮氣下。攪拌反應物且用 10 W 藍色 LED 燈(距 3 cm 處)照射，使用冷卻水將反應溫度在 25°C下保持 14 小時。濃縮反應混合物且藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 2-[5-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基丙基]-2-吡啶基]乙酸甲酯(730 mg，2.1 mmol，51.3%產率，94%純度)。

【1701】 **MS (ESI)** *m/z*: 324.2 $[M+H]^+$。

【1702】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 2H), 1.84 - 1.79 (m, 2H), 0.91 (s, 8H), 0.08 - 0.02 (m, 6H)

步驟 C. 2-[5-(3-羥丙基)-2-吡啶基]乙酸甲酯之製備程序

【1703】 在 25°C下向 2-[5-[3-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基丙基]-2-吡啶基]乙酸甲酯(370 mg，1.14 mmol，1 當量)於 THF (1.5 mL)中之溶液中添加吡啶;氫氟酸鹽(1.65 g，11.65 mmol，1.5 mL，70%純度，10.19 當量)。在 25°C下攪拌反應混合物 1 小時。用水(5 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (10 mL × 5)萃取。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 2-[5-(3-羥丙基)-2-吡啶基]乙酸甲酯(200 mg，粗物質)。

步驟 D. 2-[5-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-吡啶基]乙酸甲酯之製備程序

【1704】 在 25°C下向 3-溴-2-甲基-苯酚(196.65 mg，1.05 mmol，1.1 當量)於甲苯(4 mL)中之溶液中添加 2-[5-(3-羥丙基)-2-吡啶基]乙酸甲酯(200 mg，955.84 μmol，1 當量)及 2-(三丁基-λ^5-亞磷烷基)乙腈(299.90 mg，1.24 mmol，1.3 當量)。將反應混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 2-[5-[3-(3-溴-

2-甲基-苯氧基)丙基]-2-吡啶基]乙酸甲酯(190 mg，497.2 μmol，52.0%產率，99%純度)。

【1705】 **MS (ESI)** *m/z*: 377.9 $[M+H]^+$。

【1706】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 8.43 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 2H)

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[6-(2-甲氧基-2-側氧基-乙基)-3-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1707】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(267.38 mg，436.50 μmol，1.1 當量)、2-[5-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-吡啶基]乙酸甲酯(190 mg，396.82 μmol，79%純度，1 當量)、KF (69.17 mg，1.19 mmol，27.89 μL，3 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(57.80 mg，79.36 μmol，0.2 當量)在微波管中溶於二噁烷(2 mL)及 H_2O (0.2 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[6-(2-甲氧基-2-側氧基-乙基)-3-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(130 mg，97.8 μmol，24.6%產率，59%純度)。

【1708】 **MS (ESI)** *m/z*: 784.5 $[M+H]^+$。

步驟 F. 2-[5-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2-吡啶基]乙酸之製備程序

【1709】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[6-(2-甲氧基-2-側氧基-乙基)-3-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(130 mg，97.84 μmol，59%純度，1 當量)於 THF (1 mL)及 H_2O (0.1 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (12.32 mg，293.52 μmol，3 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。用水(4 mL)處理殘餘物。藉由逐步添加稀 HCl 將 pH 調節至約 3。過濾混合物且濃縮，得到殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 2-[5-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2-吡啶基]乙酸(168 mg，粗物質)。

【1710】 **MS (ESI)** *m/z*: 770.5 $[M+H]^+$。

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[6-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1711】 在 25°C下向 2-[5-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2-吡啶基]乙酸(160 mg，207.82 μmol，1 當量)於吡啶(0.5 mL)中之溶液中添加 EDCI (47.81 mg，249.38 μmol，1.2 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(64.41 mg，249.38 μmol，1.2 當量)。在 25°C下攪拌反應混合物 16 小時。在 25°C下用水(5 mL)濕磨混合物 10 分鐘。過濾混合物，得到呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[6-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(80 mg，38.9 μmol，18.7%產率，49.2%純度)。

【1712】 **MS (ESI)** *m/z*: 1010.3 $[M+H]^+$。

步驟 H. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[6-

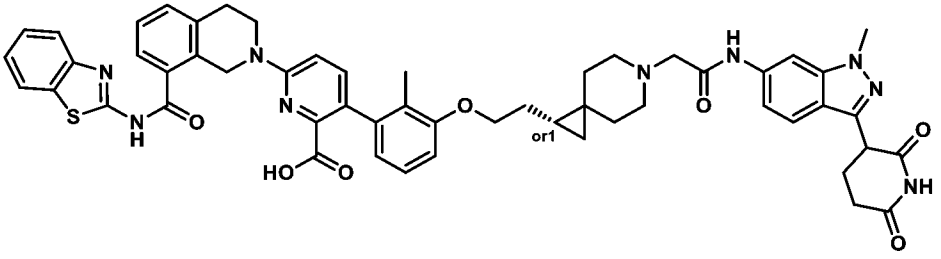
[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【1713】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[6-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(80 mg，50.92 μmol，64.3%純度，1 當量)於 DCM (0.5 mL)及 TFA (0.5 mL)中之溶液攪拌 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[6-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(21.3 mg，20.9 μmol，41.2%產率，93.7%純度)。

【1714】 **MS (ESI)** *m/z*: 954.3 $[M+H]^+$。

【1715】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.86 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 3H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 3H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.31 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.96 (m, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.67 - 2.62 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.92 (s, 3H)

實例 81. 製備化合物 289b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-

((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 6-氮雜螺[2.5]辛烷-1,6-二甲酸 6-(三級丁基)酯 1-甲酯之製備程序

【1716】 6-(三級丁氧基羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸(5 g，19.58 mmol，1 當量)、Cs_2CO_3 (7.66 g，23.50 mmol，1.2 當量)於 DMF (50 mL)中之混合物，接著將 MeI (3.34 g，23.50 mmol，1.46 mL，1.2 當量)添加至混合物中，在 25°C下攪拌混合物 2 小時，用水(10 mL)稀釋混合物且用 EtOAc 15 mL (5 mL × 3)萃取。用鹽水(5 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之化合物 6-氮雜螺[2.5]辛烷-1,6-二甲酸 6-(三級丁基)酯 1-甲酯(5 g，粗物質)。

【1717】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 3.60 (s, 3H), 3.41 - 3.26 (m, 4H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 1.72 - 1.43 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 2H)

步驟 B. 1-(羥甲基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸三級丁酯之製備程序

【1718】 在 0°C下向 6-氮雜螺[2.5]辛烷-1,6-二甲酸 6-(三級丁基)酯 1-甲酯(5 g，粗物質)於 THF (100 mL)中之溶液中添加 LAH (1.69 g，44.55 mmol，1.2 當量)。接著在20°C下攪拌混合物2小時。在0°C及N_2氛圍下藉由添加Na_2SO_4•$10H_2O$ (1 g)淬滅反應混合物，接著過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物未經其他純化即用於下一步驟。獲得呈黃色油狀之化合物 1-(羥甲基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸三級丁酯(8.4 g，34.8 mmol，93.8%產率)。

【1719】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 5.75 (s, 1H), 4.40 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.43 (m, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.36 - 1.25

(m, 2H), 1.22 - 1.15 (m, 1H), 0.87 - 0.77 (m, 1H), 0.43 (dd, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 0.14 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H)

步驟 C. 1-甲醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸三級丁酯之製備程序

【1720】 在-70°C下於 N_2 氛圍下將 DMSO (8.29 g，106.08 mmol，8.29 mL，4 當量)於 DCM (65 mL)中之混合物逐滴添加至$(COCl)_2$ (6.73 g，53.04 mmol，4.64 mL，2 當量)於 DCM (10 mL)中之溶液中，在-70°C下攪拌混合物 1 小時，在-70°C 下逐滴添加含 1-(羥甲基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸三級丁酯(6.4 g，26.52 mmol，1 當量)之 DCM (10 mL)。在-70°C下攪拌溶液 1 小時。接著將 TEA (16.10 g，159.12 mmol，22.15 mL，6 當量)添加至溶液中。在-70°C下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 0.5 小時。用 H_2O (10 mL)稀釋混合物且用 DCM 15 mL (5 mL × 3)萃取。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 1-甲醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸三級丁酯(4.7 g，19.6 mmol，74.1%產率)。

步驟 D. (E)-1-(2-甲氧基乙烯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸三級丁酯之製備程序

【1721】 在 0°C下於 N_2 氛圍下向溴化甲氧基甲基(三苯基)鏻(9.71 g，25.07 mmol，2 當量)於 THF (25 mL)中之混合物中添加 LiHMDS (1 M，25.07 mL，2 當量)持續 1 小時，接著在 0°C下逐滴添加含 1-甲醯基-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸三級丁酯(3 g，12.54 mmol，1 當量)之 THF (5 mL)，在 20°C下於 N_2 氛圍下攪拌所得混合物 1 小時。在 0°C下藉由添加飽和 NH_4Cl (5 mL)淬滅反應混合物，接著用 EtOAc (1 mL)稀釋且用 3mL (1 mL × 3)萃取。用 H_2O (3 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-8%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*E*)-1-(2-甲氧基乙烯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸三級丁酯(4 g，粗物質)。

【1722】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.97 (dd, *J* = 0.8, 6.4 Hz, 1H), 4.07 (dd,

J = 6.4, 9.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.46 - 1.45 (m, 12H), 1.40 - 1.32 (m, 4H), 1.28 - 1.15 (m, 1H), 0.75 (dd, *J* = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 0.35 - 0.29 (m, 2H)

步驟 E. 1-(2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸三級丁酯之製備程序

【1723】 在 25°C下將(*E*)-1-(2-甲氧基乙烯基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸三級丁酯(3 g，11.22 mmol，1 當量)、TFA (3.84 g，33.66 mmol，2.49 mL，3 當量)於 H_2O (30 mL)及 CH_3CN (120 mL)中之混合物攪拌 16 小時。藉由添加 $NaHCO_3$ (5 mL)淬滅反應混合物，接著用 H_2O (20 mL)稀釋且用 DCM 90 mL (30 mL × 3)萃取。接著過濾經合併之有機層且濃縮。殘餘物未經其他純化即用於下一步驟。獲得呈黃色油狀之化合物 1-(2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸三級丁酯(3 g，粗物質)。

步驟 F. 1-(2-羥乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸三級丁酯之製備程序

【1724】 在 0°C下向 1-(2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸三級丁酯(3 g，11.84 mmol，1 當量)於 MeOH (30 mL)中之溶液中添加 $NaBH_4$ (537.58 mg，14.21 mmol，1.2 當量)。在 20°C下攪拌混合物 1 小時。在 0°C下藉由添加飽和 NH_4Cl (5 mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(1 mL)稀釋且用 3mL (1 mL × 3)萃取。用 H_2O 3 mL 洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 1-(2-羥乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸三級丁酯(1.8 g，7.0 mmol，59.5%產率)。

【1725】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.64 - 1.58 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 1.36 - 1.27 (m, 1H), 1.17 - 1.09 (m, 1H), 0.68 - 0.61 (m, 1H), 0.53 - 0.50 (m, 1H), 0.07 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H)

步驟 G. 1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸三級丁酯之製

備程序

【1726】 在 120°C下將 1-(2-羥乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸三級丁酯(1 g，3.92 mmol，1.2 當量)、3-溴-2-甲基-苯酚(610.38 mg，3.26 mmol，1 當量)、2-(三丁基-λ^5-亞磷烷基)乙腈(1.18 g，4.90 mmol，1.5 當量)於甲苯(10 mL)中之混合物攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸三級丁酯(1.3 g，3.1 mmol，93.9%產率)。

【1727】 **MS (ESI)** *m/z*: 368.1 $[M+H]^+$。

步驟 H. 1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷之製備程序

【1728】 在 25°C下將 1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸三級丁酯(1.3 g，3.06 mmol，1 當量)於 TFA (3 mL)及 DCM (9 mL)中之混合物攪拌 2 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物未經其他純化即用於下一步驟。獲得呈白色固體狀之化合物 1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(1.3 g，粗物質，TFA)。

【1729】 **MS (ESI)** *m/z:* 323.9 $[M+H]^+$。

步驟 I. 2-(1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)乙酸乙酯之製備程序

【1730】 在 25°C下將 1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷(1.3 g，2.97 mmol，1 當量，TFA)、2-溴乙酸乙酯(544.89 mg，3.26 mmol，360.85 μL，1.1 當量)、TEA (1.50 g，14.83 mmol，2.06 mL，5 當量)於 CH_3CN (10 mL)中之混合物攪拌 1 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 2-(1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)乙酸乙酯(1 g，2.4 mmol，80.6%產率，98.0%純度)。

【1731】 **MS (ESI)** *m/z:* 410.0 $[M+H]^+$。

步驟 J. (R)-2-(1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)乙酸乙酯之製備程序

【1732】 藉由製備型 HPLC 純化 2-(1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)乙酸乙酯殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*)-2-(1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)乙酸乙酯(450 mg，1.10 mmol，45.00%產率)及呈無色油狀之(*R*)-2-(1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)乙酸乙酯(390 mg，950.4 μmol，39.00%產率)。

步驟 K. (R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(6-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1733】 將(*R*)-2-(1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)乙酸乙酯(100.00 mg，243.70 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(179.13 mg，292.44 μmol，1.2 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(35.50 mg，48.74 μmol，0.2 當量)、K_2CO_3 (1.5 M，487.40 μL，3 當量)於二噁烷(1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於 N_2 氛圍下在微波下攪拌混合物 1 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-60%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*R*)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(6-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(130 mg，159.3 μmol，65.4%產率)。

【1734】 **MS (ESI)** *m/z:* 816.3 $[M+H]^+$。

步驟 L. (R)-2-(1-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-

基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)乙酸之製備程序

【1735】 在 25℃下將(*R*)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(6-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(130 mg，159.31 μmol，1 當量)、$LiOH•H_2O$ (20.06 mg，477.93 μmol，3 當量)於 THF (0.8 mL)及 H_2O (0.4 mL)中之混合物攪拌 2 小時。用 H_2O (5 mL)稀釋反應混合物且濃縮成混濁液體。接著用 1 N HCl (5 mL)將混濁液體之 pH 調節至 3，用 DCM/MeOH (20:1)萃取殘餘物。過濾經合併之有機層且濃縮。殘餘物未經其他純化即用於下一步驟。獲得呈黃色固體狀之化合物(*R*)-2-(1-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)乙酸(100 mg，126.9 μmol，79.7%產率)。

【1736】 **MS (ESI)** *m/z*: 788.4 $[M+H]^+$。

步驟 M. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1737】 在 25℃下將(*R*)-2-(1-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)乙酸(90 mg，114.22 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(35.40 mg，137.06 μmol，1.2 當量)、EDCI (32.84 mg，171.33 μmol，1.5 當量)於吡啶(0.5 mL)中之混合物攪拌 2 小時。用 H_2O mL (10 mL × 3)稀釋混合物且用乙酸乙酯 24 mL (8 mL × 3)萃取。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物未經其他純化即用於下一步驟。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-((1*R*)-6-

(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(90 mg，粗物質)。

【1738】 **MS (ESI)** *m/z*: 1028.5 $[M+H]^+$。

步驟 N. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

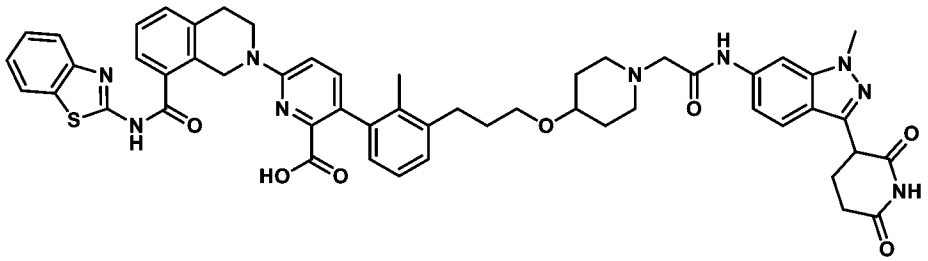
【1739】 在25°C下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-((1*R*)-6-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(90 mg，87.53 μmol，1當量)於TFA (0.8 mL)及DCM (0.8 mL)中之混合物攪拌2小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-((1*R*)-6-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2- ((1R)-6-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (98.7%純度)。

【1740】 **MS (ESI)** *m/z*: 972.3 $[M+H]^+$。

【1741】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.98 - 12.77 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.44 - 9.44 (m, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.49 - 7.32 (m, 5H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 - 6.88 (m, 2H),

6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 5H), 3.47 - 3.35 (m, 6H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.69 - 2.53 (m, 4H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.76 - 1.57 (m, 2H), 1.47 - 1.01 (m, 2H), 0.92 - 0.68 (m, 1H), 0.61 - 0.35 (m, 1H), 0.23 - 0.00 (m, 1H)

實例 82. 製備化合物 290



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-丙-2-炔氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1742】 將 4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(10 g，49.69 mmol，1.0 當量)於無水 THF (50 mL)中之溶液冷卻至 0°C。隨後在 N_2 氛圍下添加 NaH (2.38 g，59.62 mmol，60%純度，1.2 當量)。在 0°C下攪拌反應混合物 0.5 小時。接著添加 3-溴丙-1-炔(7.39 g，49.69 mmol，5.35 mL，1.0 當量)。在 25°C下攪拌所得反應混合物 15.5 小時。一旦完成，即用水(1 mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。用鹽水(20 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且過濾。在真空中濃縮濾液。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-丙-2-炔氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(8.1 g，29.9 mmol，60.1%產率，88%純度)。

【1743】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.69 - 3.56 (m, 3H), 3.41 - 3.36 (m, 1H), 3.03 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.45 - 1.37 (m, 9H), 1.36 - 1.30 (m, 2H)

步驟 B. 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯基)丙-2-炔氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1744】 將 4-丙-2-炔氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.1 g，8.78 mmol，1.0 當量)、1-溴-3-碘-2-甲基-苯(2.61 g，8.78 mmol，1.0 當量)、TEA (2.66 g，26.33 mmol，3.66 mL，3.0 當量)、CuI (334.25 mg，1.76 mmol，0.2 當量)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (615.93 mg，877.52 μmol，0.1 當量)於 DMF (30 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯(150 mL)與 H_2O (150 mL)之間。分離有機相，用 NaCl (水溶液) (100 mL × 3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-8%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯基)丙-2-炔氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.6 g，6.3 mmol，71.5%產率，99%純度)。

【1745】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.63 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.40 (s, 11H)。

步驟 C. 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯基)丙氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1746】 向 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯基)丙-2-炔氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.5 g，3.67 mmol，1.0 當量)於 EtOAc (10 mL)中之溶液中添加 Rh/Al_2O_3 (75.61 mg，734.70 μmol，0.2 當量)。在 25°C下攪拌混合物 6 小時。接著過濾反應混合物，得到呈黃色油狀之粗產物 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯基)丙氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.4 g，3.5 mmol，95.7%產率)。

【1747】 **MS (ESI)** *m/z:* 356.1 $[M-56+H]^+$

步驟 D. 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯基)丙氧基]哌啶之製備程序

【1748】 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯基)丙氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.4 g，3.40 mmol，1.0 當量)於 HCl/EtOAc (50 mL)及 EtOAc (10 mL)中之溶液。在 25°C下攪

拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 HCl/EtOAc (50 mL)及 EtOAc (10 mL)，得到呈黃色油狀之粗產物 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯基)丙氧基]哌啶(1.01 g，3.2 mmol，95.3%產率)。

【1749】 **MS (ESI)** *m/z:* 312.2 $[M+H]^+$

步驟 E. 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯基)丙氧基]-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【1750】 向 2-溴乙酸乙酯(420.10 mg，2.52 mmol，278.40 μL，1.1 當量)及 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯基)丙氧基]哌啶(800 mg，2.29 mmol，1.0 當量，HCl)及 KI (380.84 mg，2.29 mmol，1.0 當量)於 CH_3CN (5 mL)中之溶液中添加 TEA (696.44 mg，6.88 mmol，957.97 μL，3.0 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物。用 H_2O (50 mL)稀釋殘餘物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用 NaCl (水溶液) (50 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(30-50%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯基)丙氧基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(785 mg，1.54 mmol，67.00%產率，78%純度)。

【1751】 **MS (ESI)** *m/z:* 399.2 $[M+H]^+$

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3- [[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1752】 將 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯基)丙氧基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(400 mg，1.00 mmol，1.0 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(615.11 mg，1.00 mmol，1.0 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(73.13 mg，100.42 μmol，0.1 當量)、K_2CO_3 (416.35 mg，3.01 mmol，3.0 當量)於二噁烷(8 mL)及 H_2O (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著

在 100°C下於 N_2 氛圍下在微波下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除二噁烷(8 mL)。用 H_2O (50 mL)稀釋殘餘物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(50-80%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(353 mg，424.8 μmol，42.3%產率，96.8%純度)。

【1753】 **MS (ESI)** *m/z:* 804.6 $[M+H]^+$

步驟 G. 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯基]丙氧基]-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【1754】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(333 mg，414.18 μmol，1.0 當量)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (69.52 mg，1.66 mmol，4.0 當量)及 H_2O (10 mL)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 THF。接著將 H_2O (30 mL)添加至混合物中，且用 HCl (1 N)將其 pH 調節至 3-4。過濾混合物，得到呈黃色固體狀之 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯基]丙氧基]-1-哌啶基]乙酸(253 mg，326.0 μmol，78.7%產率)。

【1755】 **MS (ESI)** *m/z*: 776.5 $[M+H]^+$

步驟 H. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1756】 向 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉

-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯基]丙氧基]-1-哌啶基]乙酸(200 mg，257.75 μmol，1.0 當量)於吡啶(8 mL)中之溶液中添加 EDCI (74.12 mg，386.62 μmol，1.5 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(66.57 mg，257.75 μmol，1.0 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。獲得呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(215 mg，粗物質)。

【1757】 **MS (ESI)** *m/z*: 1016.5 $[M+H]^+$

步驟 I. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3- [[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

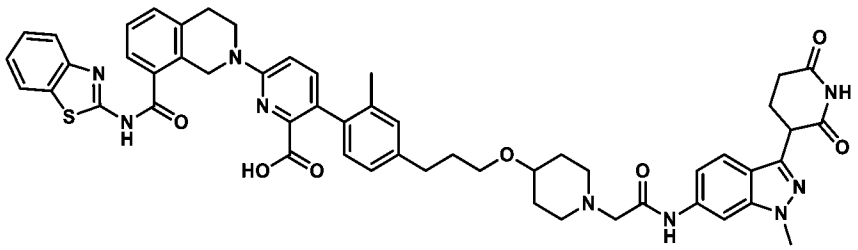
【1758】 在 30°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，147.61 μmol，1 當量)於 TFA (10 mL)及 DCM (10 mL)中之溶液攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(90.0 mg，93.3 μmol，63.2%產率，99.5%純度)。

【1759】 **MS (ESI)** *m/z:* 960.5 $[M+H]^+$

【1760】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.07 - 12.64 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 - 7.96 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* =

8.4 Hz, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 7.6, 12.0 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 5H), 3.44 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 4H), 2.38 - 2.29 (m, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.88 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 2H)

實例 83. 製備化合物 291



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-丙-2-炔氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1761】 將 4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(2 g，9.94 mmol，1 當量)於 THF (20 mL)中之溶液冷卻至 0°C。在 0°C下將 NaH (476.94 mg，11.92 mmol，60%純度，1.2 當量)添加至混合物中。在 0°C下攪拌反應混合物 0.5 小時。接著將 3-溴丙-1-炔(1.18 g，9.94 mmol，856.62 μL，1 當量)添加至混合物中。在 25°C下攪拌反應混合物 12 小時。一旦完成，即用水(20 mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由急驟矽膠層析(0-8%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 4-丙-2-炔氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.4 g，8.8 mmol，88.8%產率，88%純度)。

【1762】 **MS (ESI)** *m/z:* 184.2 $[M-56+H]^+$

【1763】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.17 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 3H), 3.38 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.02 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.41 - 1.37 (m, 9H), 1.35 - 1.27 (m, 2H)

步驟 B. 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯基)丙-2-炔氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1764】 將 4-丙-2-炔氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(2 g，8.36 mmol，1 當量)、1-溴-4-碘-2-甲基-苯(2.48 g，8.36 mmol，1 當量)、TEA (2.54 g，25.07 mmol，3.49 mL，3 當量)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (586.60 mg，835.74 μmol，0.1 當量)及 CuI (318.33 mg，1.67 mmol，0.2 當量)於 DMF (20 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 3 小時。藉由添加 H_2O (50 mL)淬滅反應混合物且用 EtOAc (50 mL × 3)萃取。用飽和鹽溶液(50 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-5% 乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯基)丙-2-炔氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.4 g，4.8 mmol，57.0%產率，81%純度)。

【1765】 **MS (ESI)** *m/z:* 308.1 $[M-100+H]^+$

【1766】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.76 - 3.56 (m, 3H), 3.05 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.38 - 1.32 (m, 2H)

步驟 C. 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯基)丙氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1767】 在 N_2 氛圍下向 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯基)丙-2-炔氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.2 g，5.39 mmol，1 當量)於 EtOAc (20 mL)中之溶液中添加 Rh/Al_2O_3 (1.11 g，538.78 μmol，5%純度，0.1 當量)。將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 25°C 下於 H_2 (15 psi)下攪拌混合物 2 小時。過濾反應溶液，得到呈棕色油狀之 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯基)丙氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.2 g，4.8 mmol，90.8%產率，91.7% 純度)。

【1768】 **MS (ESI)** *m/z:* 356.2 $[M-56+H]^+$

【1769】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 3.46 - 3.38 (m, 3H), 3.13 - 3.03 (m, 2H), 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 4H), 1.55 - 1.48 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)

步驟 D. 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯基)丙氧基]哌啶之製備程序

【1770】 將 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯基)丙氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(2 g，4.85 mmol，1 當量)於 HCl/EtOAc (20 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈棕色固體狀之 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯基)丙氧基]哌啶(2 g，粗物質)。

【1771】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.40 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.35 - 3.14 (m, 4H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 2.10 - 2.06 (m, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H)

步驟 E. 2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯基)丙氧基]-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【1772】 將 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯基)丙氧基]哌啶(2 g，5.74 mmol，1 當量，HCl)、2-溴乙酸乙酯(862.05 mg，5.16 mmol，571.27 μL，0.9 當量)及 K_2CO_3 (2.38 g，17.21 mmol，3 當量)於 CH_3CN (20 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 40°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 4 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-28%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯基)丙氧基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(1.8 g，4.3 mmol，74.8%產率，94.9%純度)。

【1773】 **MS (ESI)** *m/z:* 398.2 $[M+H]^+$

【1774】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.4

Hz, 2H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 4H), 1.98 - 1.81 (m, 4H), 1.71 - 1.65 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1775】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-溴-吡啶-2-甲酸三級丁酯(1.5 g，2.65 mmol，1 當量)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1.70 g，13.26 mmol，1.92 mL，5 當量)、*N*,*N*-二乙基乙胺(805.25 mg，7.96 mmol，1.11 mL，3 當量)及環戊基(二苯基)磷烷;二氯鈀;鐵(194.09 mg，265.26 umol，0.1 當量)於 THF (3 mL)及 CH_3CN (10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於 N_2 氛圍下在微波中攪拌混合物 1 小時。過濾反應物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(2 g，3.2 mmol，41.0%產率)。

【1776】 **MS (ESI)** *m/z:* 613.3 $[M+H]^+$

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1777】 將 2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯基)丙氧基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(400 mg，1.00 mmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(738.13 mg，1.21 mmol，1.2 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (73.13 mg，100.42 μmol，0.1 當量)及 K_2CO_3 (416.35 mg，3.01 mmol，3 當量)於二噁烷(5 mL)及 H_2O (2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於 N_2 氛圍下在微波中攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-51%乙酸乙酯

/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(500 mg，590.8 μmol，58.8%產率，95%純度)。

【1778】 **MS (ESI)** *m/z:* 403.0 $[M/2+H]^+$

步驟 H. 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯基]丙氧基]-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【1779】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(200 mg，248.75 μmol，1 當量)、$LiOH•H_2O$ (41.75 mg，995.02 μmol，4 當量)於 THF (8 mL)及 H_2O (2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 THF。用 H_2O (5 mL)稀釋殘餘物且用 HCl 調節至 pH = 4-5。接著用 EtOAc (50 mL × 3)萃取混合物。用飽和鹽溶液(50 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯基]丙氧基]-1-哌啶基]乙酸(260 mg，粗物質)。

【1780】 **MS (ESI)** *m/z:* 776.6 $[M+H]^+$

步驟 I. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3- [[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1781】 將 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯基]丙氧基]-1-哌啶基]乙酸(200.0 mg，257.75 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(79.88 mg，

309.30 μmol，1.2 當量)、EDCI (74.12 mg，386.62 μmol，1.5 當量)於吡啶(2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。藉由添加 H_2O (20 mL)淬滅反應混合物且用 EtOAc (20 mL × 5)萃取。用飽和鹽溶液(20 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈棕色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(500 mg，粗物質)。

【1782】 **MS (ESI)** *m/z:* 1016.6 $[M+H]^+$

步驟 J. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3- [[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

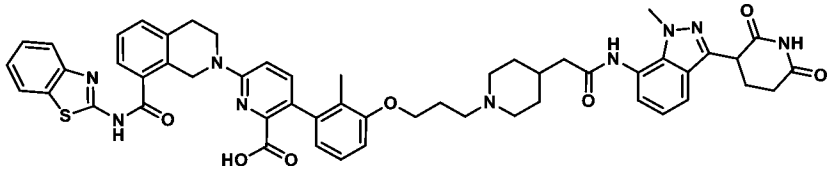
【1783】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，147.61 μmol，1 當量)於 TFA (2 mL)及 DCM (2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 40°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]氧基]丙基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(46.3 mg，47.3 μmol，32.0%產率，98.9%純度)。

【1784】 **MS (ESI)** *m/z:* 960.7 $[M+H]^+$

【1785】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 3H), 4.97 (s,

2H), 4.32 (dd, *J* = 4.8, 9.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.43 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 3.15 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.78 (dd, *J* = 4.4, 6.4 Hz, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 5H), 2.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.87 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 2H)

實例 84. 製備化合物 122



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1786】 在 25°C下將 2-[1-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-4-哌啶基]乙酸(107.79 mg，138.92 μmol，1 當量)、3-(7-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(71.76 mg，277.84 μmol，2.0 當量)、HATU (105.64 mg，277.84 μmol，2.0 當量)及 DIEA (17.95 mg，138.92 μmol，24.20 μL，1 當量)於 DMF (2 mL)中之混合物攪拌 12 小時。用水(10 mL)稀釋反應混合物，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之粗產物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(90 mg，88.5 μmol，63.7%產率)。

【1787】 **MS (ESI)** *m/z*: 508.8 $[M/2+H]^+$

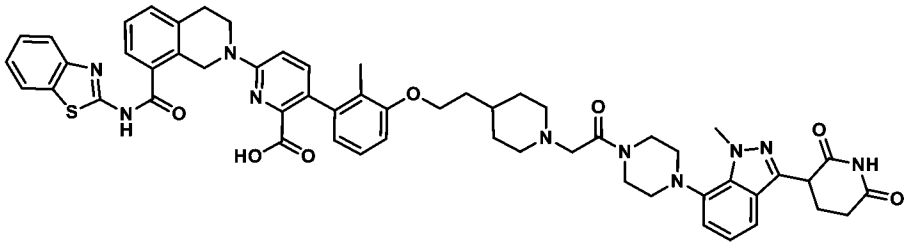
步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【1788】 在 40°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(90 mg，88.56 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之混合物攪拌 4 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗產物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到呈白色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-1-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(25 mg，24.4 μmol，27.6%產率，93.9%純度)。

【1789】 **MS (ESI)** *m/z*: 960.3 $[M+H]^+$

【1790】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.91 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.6, 13.2 Hz, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 6H), 7.11 - 7.06 (m, 3H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.36 (dd, *J* =5.2, 10.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.94 - 3.90 (m, 5H), 3.05 - 2.94 (m, 6H), 2.73 - 2.58 (m, 3H), 2.36 - 2.32 (m, 3H), 2.22 - 2.00 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.74 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.33-1.29 (m, 2H)

實例 85. 製備化合物 145



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-

基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1791】 向 2-(4-(2-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)哌啶-1-基)乙酸(100 mg，131.25 μmol，1.00 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 DIEA (50.89 mg，393.74 μmol，68.58 μL，3.00 當量)、HATU (59.88 mg，157.50 μmol，1.20 當量)及 3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(52.53 mg，144.37 μmol，1.10 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。用水(20 mL)稀釋反應物且用 DCM (30 mL × 3)萃取。用鹽水(20 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(130 mg，119.8 μmol，91.3%產率)。

【1792】 **MS (ESI)** *m/z*: 1071.8 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

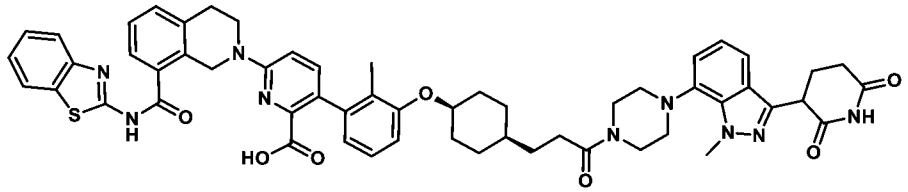
【1793】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(130 mg，121.35 μmol，1.00 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.67 g，14.63 mmol，1.0 mL，120.57 當量)。在 40°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘

餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(20.6 mg，18.4 μmol，15.1%產率，95.6%純度)。

【1794】 **MS (ESI)** *m/z*: 1015.6 $[M+H]^+$。

【1795】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.28 (m, 7H), 7.10 - 7.00 (m, 3H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.02 - 4.96 (m, 2H), 4.37 - 4.33 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.00 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 2H), 3.06 - 3.00 (m, 4H), 2.87 - 2.80 (m, 4H), 2.64 - 2.59 (m, 6H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 1.98 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.74 - 1.67 (m, 4H), 1.52 - 1.47 (m, 1H), 1.28 - 1.20 (m, 4H)

實例 86. 製備化合物 146b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1796】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(737.46 mg，1.20 mmol，1.3 當量)、3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙酸乙酯(400 mg，926.10 μmol，85.5%純度，1 當量)、KF (161.42 mg，2.78 mmol，65.09 μL，3 當量)及[2-

(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(134.89 mg，185.22 μmol，0.2 當量)在微波管中溶於二噁烷(4 mL)及 H_2O (0.4 mL)中。在 100℃下於微波下加熱密封管 60 分鐘。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(630 mg，734.1 μmol，79.3%產率，90.3%純度)。

【1797】 **MS (ESI)** *m/z*: 775.6 $[M+H]^+$。

步驟 B. 3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]環己基]丙酸之製備程序

【1798】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(600 mg，774.23 μmol，1 當量)於 THF (6 mL)及 H_2O (0.6 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (97.47 mg，2.32 mmol，3 當量)。在 25℃下攪拌混合物 40 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。用水(4 mL)處理殘餘物。藉由逐步添加稀 HCl 將混合物之 pH 調節至約 3。過濾混合物，得到呈黃色固體狀之 3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]環己基]丙酸(557 mg，618.96 μmol，79.95%產率，83%純度)。

【1799】 **MS (ESI)** *m/z*: 747.6 $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-3-側氧基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1800】 在 25℃下向 3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]環己基]丙酸(200 mg，

267.77 μmol，1 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 HATU (152.72 mg，401.65 μmol，1.5 當量)、DIPEA (103.82 mg，803.31 μmol，139.92 μL，3 當量)及 3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(131.49 mg，401.65 μmol，1.5 當量)。在 25°C下攪拌反應混合物 16 小時。用水(5 mL)濕磨混合物且過濾，得到殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-3-側氧基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(270 mg，180.9 μmol，67.5%產率，70.8%純度)。

【1801】 **MS (ESI)** *m/z*: 1056.4 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

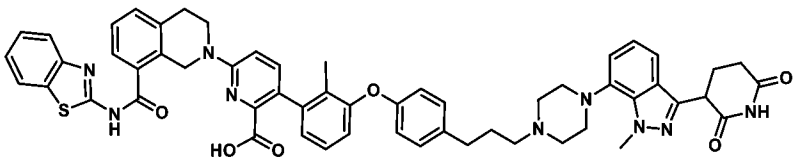
【1802】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-3-側氧基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(240 mg，227.21 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)中之溶液攪拌 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(67.2 mg，66.5 μmol，29.2%產率，98.9%純度)。

【1803】 **MS (ESI)** *m/z*: 1000.4 $[M+H]^+$。

【1804】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.99 - 12.23 (m, 2H), 10.89 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.31

(m, 6H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.53 - 4.40 (m, 1H), 4.34 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H), 3.25 - 3.10 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.72 - 2.52 (m, 4H), 2.47 - 2.26 (m, 4H), 2.18 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 5H), 1.67 - 1.18 (m, 10H)

實例 87. 製備化合物 150



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1805】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(4-(3-側氧基丙基)苯氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，137.96 μmol，1.0 當量)、3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(54.20 mg，165.55 μmol，1.2 當量)、HCOOH (6.63 mg，137.96 μmol，1.0 當量)及 $NaBH(OAc)_3$ (43.86 mg，206.94 μmol，1.5 當量)於 DCM (2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 15 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，粗物質)。

【1806】 **MS (ESI)** *m/z*: 1036.7 $[M+H]^+$。

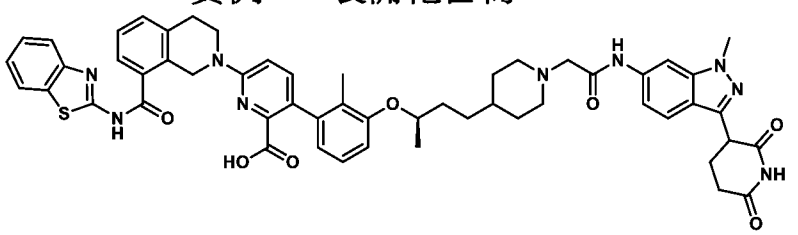
步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【1807】 在 40°C下於 N_2 氛圍下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，144.75 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之混合物攪拌 21 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3- [4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(30.1 mg，29.9 μmol，20.6%產率，97.4%純度)。

【1808】 **MS (ESI)** *m/z*: 981.0 $[M+H]^+$。

【1809】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 6H), 7.21 - 7.15 (m, 3H), 7.05 - 6.98 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 4.34 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.93 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.98 - 2.84 (m, 4H), 2.71 - 2.55 (m, 7H), 2.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.81 - 1.74 (m, 2H)

實例 88. 製備化合物 162b



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-

[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-[(3R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1810】 將 4-[(3*S*)-3-羥丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.08 g，4.20 mmol，1 當量)、3-溴-2-甲基-苯酚(784.85 mg，4.20 mmol，1 當量)及 2-(三丁基-λ^5-亞磷烷基)乙腈(1.22 g，5.04 mmol，1.2 當量)於甲苯(2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 3/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 4-[(3*R*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.3 g，3.0 mmol，72.6%產率)。

【1811】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.13 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 1H), 4.16 - 4.01 (m, 2H), 2.68 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.80 - 1.58 (m, 5H), 1.47 (s, 9H), 1.44 - 1.35 (m, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.16 - 1.05 (m, 2H)。

步驟 B. 4-[(3R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶之製備程序

【1812】 在 25°C下將 4-[(3*R*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.3 g，3.05 mmol，1 當量)於 HCl/EtOAc (1 mL)中之溶液攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 3/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 4-[(3*R*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶(650 mg，1.9 mmol，65.3%產率)。

【1813】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.59 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.20 (m, 1H), 3.48 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.84 (m, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.90 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 1.71 - 1.37 (m, 7H), 1.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。

步驟 C. 2-[4-[(3R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【1814】 向 4-[(3*R*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶(650 mg，1.99 mmol，1 當量)及 2-溴乙酸乙酯(332.70 mg，1.99 mmol，220.33 μL，1 當量)於 CH_3CN (3 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (275.34 mg，1.99 mmol，1 當量)。在 60°C下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 2/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-[4-[(3*R*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(600 mg，1.46 mmol，73.04%產率)。

【1815】 **MS (ESI)** *m/z*: 414.2 $[M+H]^+$

【1816】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.93 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.80 - 1.56 (m, 6H), 1.36 - 1.26 (m, 9H)。

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1R) -3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1817】 將 2-[4-[(3*R*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(700 mg，1.70 mmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(1.04 g，1.70 mmol，1 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(123.63 mg，169.75 μmol，0.1 當量)、KF (1.5 M，3.40 mL，3 當量)於二噁烷(5 mL)及水(1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C 下於微波下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 2/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1*R*) -3-

[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(850 mg，1.0 mmol，61.21%產率)。

【1818】 **MS (ESI)** *m/z*: 818.7 $[M+H]^+$

【1819】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 5H), 7.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.23 - 4.85 (m, 2H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 4.14 - 4.10 (m, 4H), 3.22 (s, 2H), 3.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.01 - 2.88 (m, 2H), 2.25 - 2.09 (m, 2H), 2.05 (s, 5H), 1.68 (s, 4H), 1.50 - 1.41 (m, 2H), 1.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 3.2 Hz, 4H), 1.14 (s, 9H)。

步驟 E. 2-[4-[(3R)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【1820】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1*R*)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(200 mg，244.49 μmol，1 當量)於 THF (0.5 mL)、H_2O (0.5 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (51.30 mg，1.22 mmol，5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。用 1M HCl 將 pH 調節至 6。用 DCM (2mL × 3)萃取殘餘物。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 3/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 2-[4-[(3*R*)-3-[3- [6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(160 mg，202.54 μmol，82.84%產率)。

【1821】 **MS (ESI)** *m/z*: 790.7 $[M+H]^+$

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-

哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1822】 向 2-[4-[(3*R*)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(80 mg，101.27 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(28.77 mg，111.40 μmol，1.1 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 HATU (57.76 mg，151.90 μmol，1.5 當量)及 DIEA (39.26 mg，303.81 μmol，52.92 μL，3 當量)。在 25℃下攪拌混合物 2 小時。當發生沈澱時，在 25℃下藉由添加水(2 mL)淬滅混合物。接著過濾混合物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，97.0 μmol，95.8%產率)。

【1823】 **MS (ESI)** *m/z*: 1030.8 [M+H]

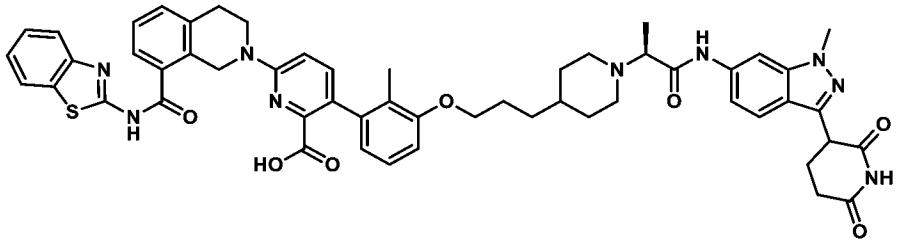
步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【1824】 在 25℃下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，97.06 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)中之溶液攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(31.6 mg，31.2 μmol，32.1%產率，95.9%純度)。

【1825】 **MS (ESI)** *m/z*: 974.7[M+H]

【1826】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.07 - 12.65 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.99 - 9.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 - 7.97 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 4.32 (dd, *J* = 4.8, 9.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 5H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 4H), 2.38 - 2.28 (m, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.71 - 1.63 (m, 3H), 1.45 - 1.21 (m, 9H)。

實例 89. 製備化合物 164a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(1-乙氧基-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯之製備程序

【1827】 向(*S*)-2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸乙酯(450 mg，1.09 mmol，1 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(735.30 mg，1.20 mmol，1.1 當量)於二噁烷(10 mL)中之混合物中添加 KF (1.5 M，2.18 mL，3 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (79.47 mg，109.13 μmol，0.1 當量)。添加後，將混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌

混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-45%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(*S*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(1-乙氧基-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(600 mg，690.7 μmol，63.2%產率，94.1%純度)。

【1828】 **MS (ESI)** *m/z*: 818.5 $[M+H]^+$

步驟 B. (S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸之製備程序

【1829】 向(*S*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(1-乙氧基-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(600 mg，733.47 μmol，1 當量)於 THF (6 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (92.34 mg，2.20 mmol，3 當量)及 H_2O (1.5 mL)。在 40°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 THF。用 1M HCl 將水相調節至 pH=4-5。過濾反應混合物且在乙酸乙酯中稀釋。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之(*S*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸(600 mg，粗物質)。

【1830】 **MS (ESI)** *m/z*: 790.8 $[M+H]^+$

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1831】 向(*S*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸

(100 mg，126.59 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39.23 mg，151.90 μmol，1.2 當量)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加 EDCI (36.40 mg，189.88 μmol，1.5 當量)。在 25℃下攪拌混合物 3 小時。藉由添加 H_2O 2mL 淬滅反應混合物。過濾反應混合物且用 5 mL 水洗滌。添加後，在 DCM 10 mL 中稀釋濾餅。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮，得到呈紅色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-((2*S*)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。

【1832】 **MS (ESI)** *m/z*: 1030.8 $[M+H]^+$

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

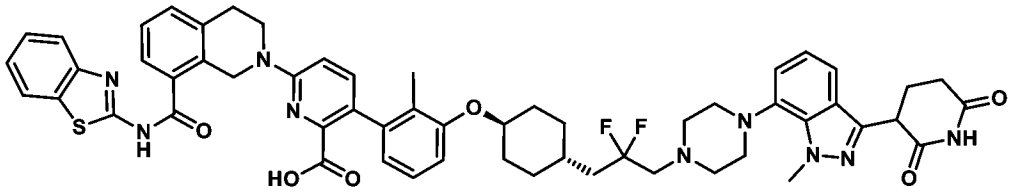
【1833】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-((2*S*)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，89.71 μmol，92.42%純度，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，150.56 當量)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1- ((2*S*)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(63.4 mg，64.2 μmol，71.6%產率，98.6%純度)。

【1834】 **MS (ESI)** *m/z*: 974.7 $[M+H]^+$。

【1835】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.22 - 12.35 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz,

1H), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.19 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 7H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.81 - 1.65 (m, 4H), 1.43 - 1.34 (m, 2H), 1.33 - 1.12 (m, 7H)。

實例 90. 製備化合物 168a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 3-[7-[4-[3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2,2-二氟-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【1836】 在 50°C下將三氟甲烷磺酸 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2,2-二氟丙酯(270 mg，545.13 μmol，1 當量)、3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(151.70 mg，463.36 μmol，0.85 當量)及 K_2CO_3 (188.35 mg，1.36 mmol，2.5 當量)於 CH_3CN (1.5 mL)中之混合物攪拌 10 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 3-[7-[4-[3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2,2-二氟-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(150 mg，223.0 μmol，40.9%產率)。

【1837】 **MS (ESI)** *m/z*: 673.6 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1838】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(191.25 mg，312.22 μmol，1.4 當量)、3-[7-[4-[3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2,2-二氟-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(150 mg，223.01 μmol，1 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(32.48 mg，44.60 μmol，0.2 當量)及 KF (1.5 M，223.01 uL，1.5 當量)於二噁烷(0.4 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於微波下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(200 mg，185.5 umol，83.2%產率)。

【1839】 **MS (ESI)** *m/z*: 1079.7 $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【1840】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(200 mg，185.48 μmol，1 當量)於 TFA (0.5 mL)及 DCM (0.5 mL)中之溶液攪拌 10 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之

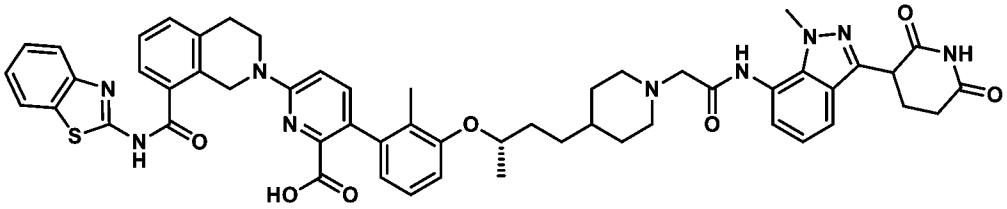
6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3- (((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(97.3 mg，91.9 μmol，49.6%產率，96.6%純度)。

【1841】 **MS (ESI)** *m/z*: 1023.7 $[M+H]^+$。

【1842】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.97 - 12.44 (m, 2H), 10.88 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 6H), 7.13 - 6.91 (m, 5H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.05 - 4.94 (m, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.92 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.95 - 2.77 (m, 4H), 2.95 - 2.58 (m, 5H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 2.21 - 1.84 (m, 12H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.46 - 1.35 (m, 2H), 1.27 - 1.18 (m, 2H)。

【1843】 **F NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = -73.67, -94.95。

實例 91. 製備化合物 169a



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1S) -3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1844】 向 2-[4-[(3*S*)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(100 mg，126.59 μmol，1 當量)及 3-(7-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39.23

mg，151.90 μmol，1.2 當量)於 DMF (0.5 mL)中之溶液中添加 HATU (72.20 mg，189.9 μmol，1.5 當量)及 DIEA (81.80 mg，632.93 μmol，110.24 μL，5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。藉由添加水(10 mL)淬滅反應混合物，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1*S*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(120 mg，116.5 μmol，92.0%產率)。

【1845】 **MS (ESI)** *m/z*: 1030.9 $[M+H]^+$

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1S) -3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

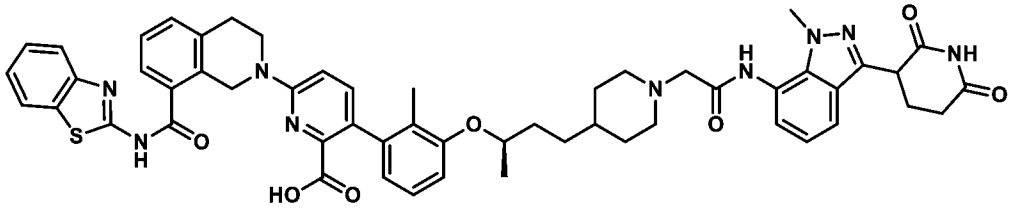
【1846】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1*S*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(120 mg，116.48 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (13.28 mg，116.48 μmol，8.62 μL，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1*S*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(20.7 mg，19.5 μmol，16.8%產率，91.9%純度)。

【1847】 **MS (ESI)** *m/z*: 974.5 $[M+H]^+$

【1848】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.91 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m,

2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.49 - 4.33 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.16 (br s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.93 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.74 - 1.56 (m, 4H), 1.38 - 1.18 (m, 8H)。

實例 92. 製備化合物 169b



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3- (((2R)-4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1849】 向 2-[4-[(3*R*)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(80 mg，101.27 μmol，1 當量)及 3-(7-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(28.77 mg，111.40 μmol，1.1 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 HATU (57.76 mg，151.91 μmol，1.5 當量)及 DIEA (39.26 mg，303.81 μmol，52.92 μL，3 當量)。在 25℃下攪拌混合物 2 小時。在 25℃下用水(2 mL)淬滅混合物，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((2*R*)-4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，97.1 μmol，95.9%產率)。

【1850】 **MS (ESI)** *m/z*: 1030.8 $[M+H]^+$

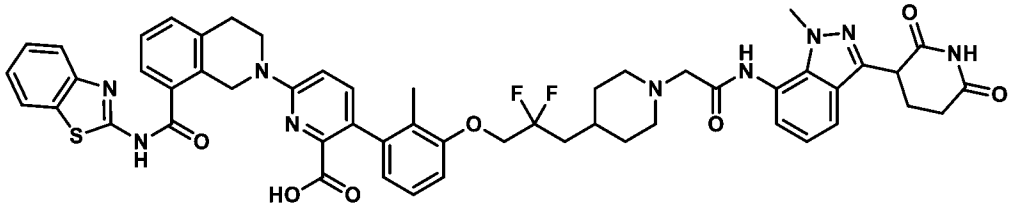
步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1R) -3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【1851】 在25℃下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2*R*)-4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，97.06 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)中之溶液攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(1*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-1-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(31.9 mg，32.3 μmol，33.3%產率，98.8%純度)。

【1852】 **MS (ESI)** *m/z*: 974.7 $[M+H]^+$

【1853】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.95 - 12.78 (m, 1H), 12.73 - 12.38 (m, 1H), 10.91 (s, 1H), 10.04 - 9.46 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.65 - 3.38 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 2H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.73 - 1.56 (m, 3H), 1.53 - 1.19 (m, 9H)。

實例 93. 製備化合物 170



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1854】 向 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2,2-二氟-丙基]-1-哌啶基]乙酸(100 mg，123.16 μmol，1 當量)及 3-(7-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(38.17 mg，147.80 μmol，1.2 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 HATU (56.20 mg，147.80 μmol，1.2 當量)及 DIEA (47.75 mg，369.49 μmol，64.36 μL，3 當量)。在 25℃下攪拌混合物 1 小時。將反應混合物添加至水(5 mL)中且過濾，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(110 mg，粗物質)。

【1855】 **MS (ESI)** *m/z*: 1052.5 $[M+H]^+$

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

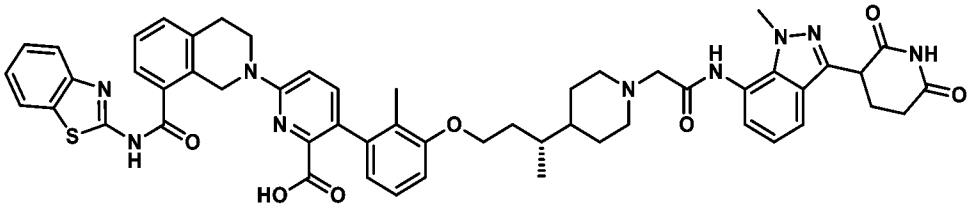
【1856】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-

哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(110 mg，104.54 μmol，1 當量)於 DCM (1.1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.69 g，14.86 mmol，1.1 mL，142.11 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(35.5 mg，35.4 μmol，33.9%產率，99.1%純度，FA)。

【1857】 **MS (ESI)** *m/z*: 996.6 $[M+H]^+$

【1858】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.27 - 11.99 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 4.29 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.95 - 2.88 (m, 2H), 2.71 - 2.57 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.80 - 1.65 (m, 3H), 1.50 - 1.37 (m, 2H)

實例 94. 製備化合物 173b



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3R) -

3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1859】 向 2-[4-[(1*R*)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(100 mg，126.59 μmol，1 當量)及 HATU (72.20 mg，189.89 μmol，1.5 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 DIEA (49.08 mg，379.77 μmol，66.15 μL，3 當量)及 3-(7-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39.23 mg，151.91 μmol，1.2 當量)。在 25℃下攪拌混合物 1 小時。將混合物添加至 H_2O (5 mL)中且過濾，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(105 mg，粗物質)。

【1860】 **MS (ESI)** *m/z*: 1030.8 $[M+H]^+$

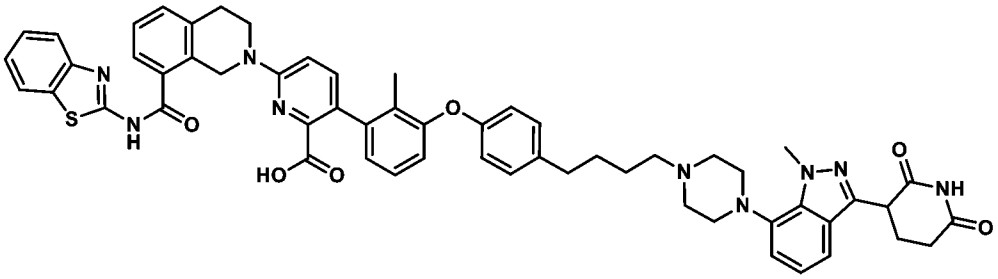
步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3R) -3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【1861】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(105 mg，101.92 μmol，1 當量)於 DCM (0.5 mL)中之溶液中添加 TFA (770.00 mg，6.75 mmol，0.5 mL，66.26 當量)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮混合物以移除 DCM。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(22.3 mg，22.2 μmol，21.8%產率，96.9%純度)。

【1862】 **MS (ESI)** *m/z*: 974.6 $[M+H]^+$

【1863】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.37 - 11.91 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 7.08 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.40 - 4.34 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.04 - 2.97 (m, 4H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.18 - 2.13 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.66 - 1.52 (m, 4H), 1.49 - 1.38 (m, 2H), 1.32 - 1.15 (m, 2H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)

實例 95. 製備化合物 175



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1864】 在25℃下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-(4-(4-側氧基丁基)苯氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(75.00 mg，101.50 μmol，1 當量)、3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39.88 mg，121.80 μmol，1.2 當量)、4A MS (10 mg，101.50 μmol，1.00 當量)及 HCOOH (97.52 ug，2.03 μmol，0.02 當量)於 EtOH (2.4 mL)及 THF (2.4 mL)中之混合物攪拌 2 小

時。將 $NaBH_3CN$ (19.14 mg，304.51 μmol，3 當量)添加至混合物中，且在 25℃下攪拌混合物 14 小時。用 H_2O (2 mL × 2)稀釋混合物且用乙酸乙酯(2 mL × 3)萃取。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。其未經其他純化即用於下一步驟。

MS (ESI) *m/z*:1050.6 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

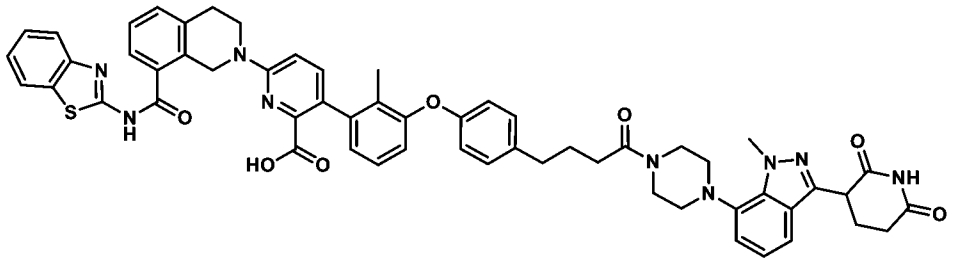
【1865】 在 40℃下將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(80 mg，75.73 μmol，1 當量)於 TFA (0.8 mL)及 DCM (0.8 mL)中之混合物攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(28.2 mg，27.9 μmol，36.9%產率，98.3%純度)。

【1866】 **MS (ESI)** *m/z*: 994.8 $[M+H]^+$。

【1867】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.2 Hz,1H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 3H), 7.19 - 7.13 (m, 3H), 7.02 - 6.94 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 4.98 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 4H), 2.91 - 2.87 (m, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 6H), 2.39

(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.35 - 2.28 (m, 2H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.50 - 1.48 (m, 2H)

實例 96. 製備化合物 191



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1868】 在 25°C下將 4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸(100 mg，132.47 μmol，1 當量)、HATU (75.55 mg，198.70 μmol，1.5 當量)及 DIEA (51.36 mg，397.41 μmol，69.22 μL，3 當量)於 DMAC (2 mL)中之混合物攪拌 0.25 小時。將 3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(52.04 mg，158.96 μmol，1.2 當量)添加至混合物中且在 25°C下攪拌 16 小時。用 H_2O (2 mL × 2)稀釋混合物且用乙酸乙酯(2 mL × 3)萃取。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之粗化合物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)，其未經其他純化即用於下一步驟。

【1869】 **MS (ESI)** *m/z*: 1064.8 $[M+H]^+$。

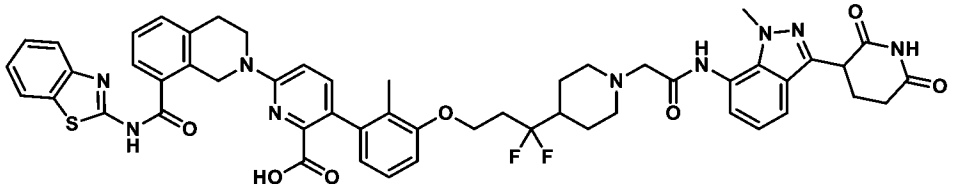
步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【1870】 在40°C下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，93.96 μmol，1 當量)於 DCM (0.8 mL)及 TFA (0.8 mL)中之溶液攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(33.1 mg，30.5 μmol，32.5%產率，93.1%純度)。

【1871】 **MS (ESI)** *m/z*: 1008.8 $[M+H]^+$。

【1872】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.20 - 12.33 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.36 (m, 6H), 7.20 - 7.14 (m, 3H), 7.05 - 6.97 (m, 3H), 6.90 - 6.81 (m, 4H), 4.99 (s, 2H), 4.56 - 4.42 (m, 1H), 4.34 (dd, *J* = 4.8, 9.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 4.00 - 3.81 (m, 4H), 3.05 - 3.01 (m, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 6H), 2.43 - 2.24 (m, 6H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.85 - 1.79 (m, 2H)

實例 97. 製備化合物 196



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-

3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1873】 向 2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)-1,1-二氟丙基)哌啶-1-基)乙酸(50.0 mg，61.6 μmol，1.0 當量)於 DMF (0.50 mL)中之溶液中添加 3-(7-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(17.5 mg，67.7 μmol，1.1 當量)、HATU (28.1 mg，73.9 μmol，1.2 當量)及 DIEA (23.9 mg，185 μmol，32.2 μL，3.0 當量)。在 20°C下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(30.0 mg，28.5 μmol，46.3%產率)。

【1874】 **MS (ESI)** *m/z*: 1052.5 $[M+H]^+$

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

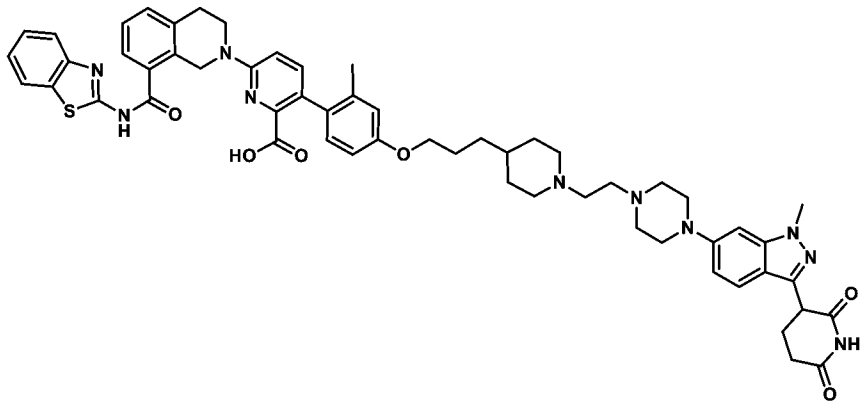
【1875】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(30.0 mg，28.5 μmol，1.0 當量)於 CH_2Cl_2 (1.00 mL)中之溶液中添加 TFA (924 mg，8.10 mmol，600 μL，284 當量)。在 20°C下攪拌混合物 6 小時。完成後，在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺

甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-3,3-二氟丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(10.64 mg，10.6 μmol，37.1%產率，99.0%純度)。

【1876】 **MS (ESI)** *m/z*: 996.7 $[M+H]^+$

【1877】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.01 - 12.74 (m, 1H), 12.71 - 12.41 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.52 (m, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 2H), 7.01 - 6.89 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.16 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.95 - 3.89 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.70 - 1.56 (m, 2H)。

實例 98. 製備化合物 199



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

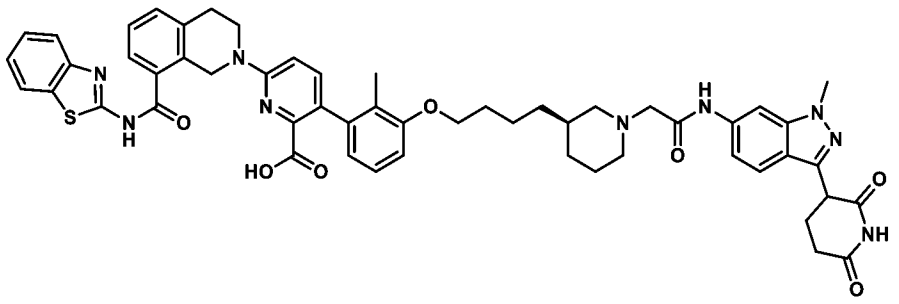
【1878】 在 0°C下向 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(83.72

mg，255.74 μmol，0.9 當量)及 $NaBH(OAc)_3$ (180.67 mg，852.46 μmol，3.0 當量)於 IPA (2 mL)及 DCM (2 mL)中之溶液中緩慢添加 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-4-[3-[1-(2-側氧基乙基)-4-哌啶基]丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(200 mg，284.15 μmol，1.0 當量)。在 0°C下攪拌混合物 1 小時，接著將混合物升溫至 25°C且在 25°C下攪拌 12 小時。在減壓下濃縮混合物以移除 DCM 及 IPA。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1- [2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(21.17 mg，20.8 μmol，7.3%產率，99.8%純度)。

【1879】 **MS (ESI)** *m/z*: 1016.0 $[M+H]^+$

【1880】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.84 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.28 (m, 6H), 6.98 - 6.80 (m, 4H), 6.79 - 6.75 (m, 1H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.27 - 4.23 (m, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.23 - 3.17 (m, 6H), 3.03 - 3.97 (m, 4H), 2.62 - 2.55 (m, 7H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.74 - 1.66 (m, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 3H), 1.18 - 1.06 (m, 2H)

實例 99. 製備化合物 202b



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1881】 在 25°C下將 2-[(3*R*)-3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(91 mg，115.19 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(35.70 mg，138.23 μmol，1.2 當量)、HATU (52.56 mg，138.23 μmol，1.2 當量)及 DIEA (44.66 mg，345.58 μmol，60.19 μL，3 當量)於 DMF (3 mL)中之混合物攪拌 12 小時。藉由添加水(3 mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(3 mL × 3)萃取。合併有機層且在減壓下濃縮，得到呈紫色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。

【1882】 **MS (ESI)** *m/z*: 1030.6 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

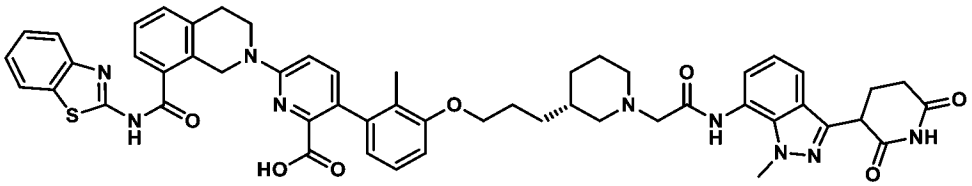
【1883】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，97.06 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之混合物攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-

3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(24.2 mg，24.6 μmol，25.3%產率，98.8%純度)。

【1884】 **MS (ESI)** *m/z*: 974.9 $[M+H]^+$。

【1885】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.48 - 7.32 (m, 5H), 7.10 - 7.30 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.31 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 7H), 3.12 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.85 - 2.85 (m, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 1.87 (s, 4H), 1.77 - 1.40 (m, 9H), 1.30 - 1.23 (m, 2H)。

實例 100. 製備化合物 210a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1886】 在25℃下向(*S*)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(150 mg，193.31 μmol，1 當量)於 DMF (1.5 mL)中之溶液中添加 3-(7-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(49.93 mg，193.31 μmol，1 當量)、HATU (80.85

mg，212.64 μmol，1.1 當量)及 DIPEA (74.95 mg，579.93 μmol，101.01 μL，3 當量)。在 25℃下攪拌反應混合物 2 小時。用水(5 mL)濕磨混合物且過濾，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(132 mg，105.2 μmol，54.4%產率，81%純度)。

【1887】 **MS (ESI)** *m/z*: 1016.7 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

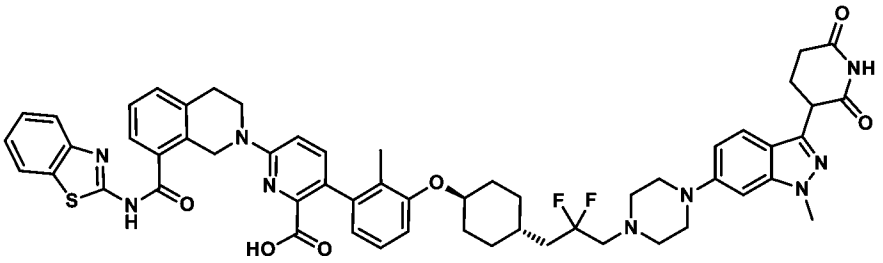
【1888】 在 25℃下將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(132 mg，105.86 μmol，81.5%純度，1 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)中之溶液攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(54.61 mg，55.0 μmol，51.9%產率，96.7%純度)。

【1889】 **MS (ESI)** *m/z*: 960.6 $[M+H]^+$。

【1890】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.01 - 12.36 (m, 2H), 10.92 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.57 (m, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s,

2H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.99 - 3.90 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.75 - 2.55 (m, 4H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.89 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 3H), 1.48 - 1.36 (m, 2H)

實例 101. 製備化合物 212a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2,2-二氟-丙-1-醇之製備程序

【1891】 在 0°C下將 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2,2-二氟丙酸乙酯(200 mg，493.49 μmol，1 當量)、$LiAlH_4$ (15.92 mg，419.47 μmol，0.85 當量)於THF (2 mL)中之混合物攪拌2小時。在0°C及N_2氛圍下藉由添加Na_2SO_4•$10H_2O$ (100 mg)淬滅反應混合物，接著過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2,2-二氟丙-1-醇(130 mg，357.9 μmol，72.5%產率)。

【1892】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 3.55 (t, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.85 - 1.57 (m, 5H), 1.44 - 1.34 (m, 2H), 1.21 - 1.11 (m, 2H)。

【1893】 **F NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = -103.576

步驟 B. 三氟甲烷磺酸 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2,2-二氟丙酯之

製備程序

【1894】 向 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2,2-二氟丙-1-醇(200 mg，550.61 μmol，1 當量)及吡啶(65.33 mg，825.91 μmol，66.66 μL，1.5 當量)於 CH_3CN (1.5 mL)中之溶液中添加三氟甲烷磺酸三氟甲基磺醯酯(170.88 mg，605.67 μmol，99.93 μL，1.1 當量)。在 0°C下攪拌混合物 1 小時。用 H_2O (2 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (10 mL)萃取。用 1N 檸檬酸(2 mL)及 1N $NaHCO_3$ (2 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物未經其他純化即用於下一步驟。獲得呈無色油狀之化合物三氟甲烷磺酸 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2,2-二氟丙酯(270 mg，545.13 μmol，99.00%產率)。

步驟 C. 3-(6-(4-(3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2,2-二氟丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【1895】 在 50°C下將三氟甲烷磺酸 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2,2-二氟丙酯(270 mg，545.13 μmol，1 當量)、3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-*1H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(151.70 mg，463.36 μmol，0.85 當量)、K_2CO_3 (188.35 mg，1.36 mmol，2.5 當量)於 CH_3CN (1.5 mL)中之混合物攪拌 10 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 3-(6-(4-(3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2,2-二氟丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(120 mg，178.4 μmol，32.7%產率)。

【1896】 **MS (ESI)** *m/z*: 673.5 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1897】 將 3-(6-(4-(3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2,2-二氟丙基)哌

嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(153.00 mg，249.78 μmol，1.4 當量)、3-[6-[4-[3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2,2-二氟-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(120 mg，178.41 μmol，1 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1^+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(25.99 mg，35.68 μmol，0.2 當量)及 KF (1.5 M，178.41 μL，1.5 當量)於二噁烷(0.4 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100℃下於微波下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，92.7 μmol，51.9%產率)。

【1898】 **MS (ESI)** *m/z*: 1080.4 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

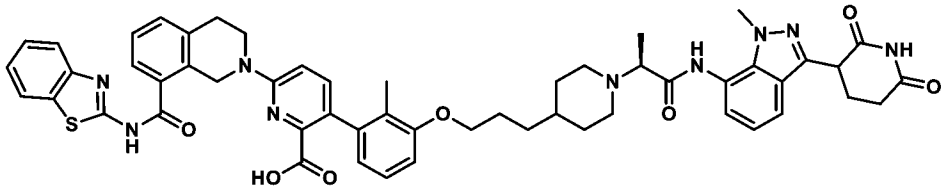
【1899】 在 25℃下將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，92.74 μmol，1 當量)於 TFA (0.5 mL)及 DCM (0.5 mL)中之溶液攪拌 10 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3- (((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(37.0 mg，35.5 μmol，38.3%產率，98.1%純度)。

【1900】 **MS (ESI)** *m/z*: 1022.6 $[M+H]^+$。

【1901】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.54 - 11.96 (m, 2H), 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 4H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 4H), 6.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 3.93 - 3.88 (m, 5H), 3.22 (s, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 2H), 2.80 - 2.59 (m, 8H), 2.34 - 2.05 (m, 6H), 1.98 - 1.86 (m, 7H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 2H), 1.24 - 1.18 (m, 2H)。

【1902】 **F NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = -73.56, -94.83。

實例 102. 製備化合物 216a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3- (1-((2S)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1903】 向(*S*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸(100 mg，126.59 μmol，1 當量)及 3-(7-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39.23 mg，151.91 μmol，1.2 當量)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加 EDCI (36.40 mg，189.89 μmol，1.5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。藉由添加 H_2O (2mL)淬滅反應混合物。過濾反應混合物，且在 DCM (10 mL)中稀釋固體。經 Na_2SO_4 乾燥

混合物，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-((2*S*)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。

【1904】 **MS (ESI)** *m/z*: 1030.8 $[M+H]^+$

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3- (1-((2S)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

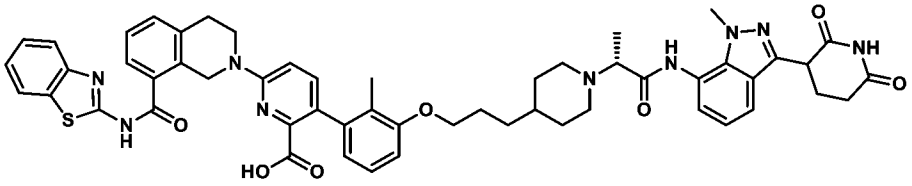
【1905】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-((2*S*)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，87.33 μmol，89.97%純度，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，154.66 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1- ((2*S*)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(51.4 mg，52.5 μmol，60.1%產率，99.3%純度)。

【1906】 **MS (ESI)** *m/z*: 975.0 $[M+H]^+$。

【1907】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.16 - 12.54 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 10.05 - 9.73 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.39 - 4.35 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.97 - 3.89 (m, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.44 - 2.30 (m, 2H), 2.28 -

2.11 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.83 - 1.65 (m, 4H), 1.50 - 1.09 (m, 9H)。

實例 103. 製備化合物 216b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2*R*)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1908】 向(*R*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)丙酸(100 mg，112.93 μmol，89.21%純度，1 當量)及 3-(7-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(35.00 mg，135.51 μmol，1.2 當量)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加 EDCI (32.47 mg，169.39 μmol，1.5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 3 小時。藉由添加 H_2O (2mL)淬滅反應混合物。過濾反應混合物且用水(5 mL)洗滌濾餅。接著在 DCM (10 mL)中稀釋濾餅。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-((2*R*)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。

【1909】 **MS (ESI)** *m/z*: 1030.8 $[M+H]^+$

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-1-側氧基丙-2-

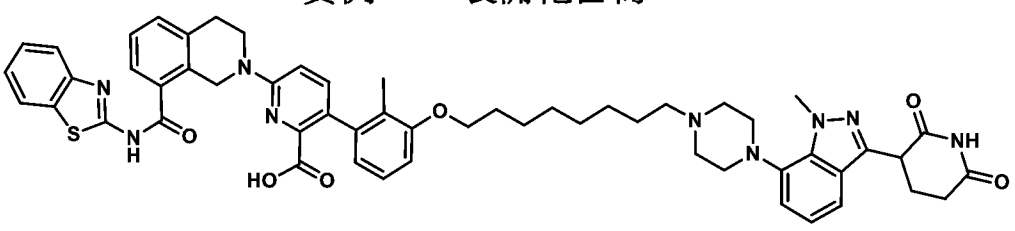
基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【1910】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-((2*R*)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，97.06 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，139.14 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-((2*R*)-1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(55.0 mg，55.0 μmol，56.7%產率，97.5%純度)。

【1911】 **MS (ESI)** *m/z*: 975.0 $[M+H]^+$。

【1912】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.97 - 3.89 (m, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.91 - 2.84 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.81 - 1.68 (m, 4H), 1.41 - 1.40 (m, 2H), 1.35 - 1.17 (m, 7H)。

實例 104. 製備化合物 217



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-

二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1913】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-(8-側氧基辛氧基)苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，139.10 μmol，1 當量)、3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(54.65 mg，166.92 μmol，1.2 當量)、$NaBH(OAc)_3$ (88.44 mg，417.30 μmol，3 當量)及 AcOH (8.35 mg，139.10 μmol，7.96 μL，1 當量)於 DCM (2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物未經純化即用於下一步驟中。獲得呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。

【1914】 **MS (ESI)** *m/z*: 1030.8 $[M+H]^+$

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

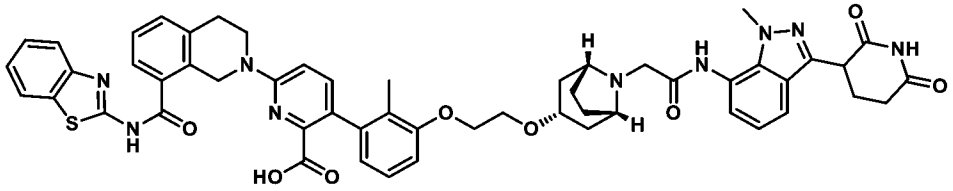
【1915】 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(90.00 mg，87.35 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之溶液。在 40°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-

2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]辛氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(21.5 mg，20.4 μmol，23.4%產率，96.9%純度，FA)。

【1916】 **MS (ESI)** *m/z*: 975.1 $[M+H]^+$

【1917】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.90 - 12.82 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 7H), 7.11 - 7.01 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.95 (m, 2H), 4.36 - 4.33 (m, 1H), 4.25 - 4.22 (m, 3H), 3.99 - 3.89 (m, 5H), 3.08 - 2.96 (m, 6H), 2.92 - 2.85 (m, 3H), 2.70 - 2.56 (m, 3H), 2.34 - 2.30 (m, 1H), 2.18 - 2.14 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.78 - 1.72 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.49 - 1.44 (m, 2H), 1.41 - 1.25 (m, 7H)。

實例 105. 製備化合物 224a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1918】 向 2-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-(2-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙氧基)-8-氮雜雙

環[3.2.1]辛-8-基)乙酸(110 mg，136.82 μmol，1 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 HATU (62.43 mg，164.19 μmol，1.2 當量)及 DIEA (53.05 mg，410.47 μmol，71.49 μL，3 當量)。接著將 3-(7-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(38.87 mg，150.50 μmol，1.1 當量)添加至混合物中且在 25°C下攪拌 12 小時。添加 DCM 20 mL 及水 20 mL 且分離各層。用 DCM 20 mL (10 mL × 2)洗滌水層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈黃色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，95.7 μmol，69.9%產率)。

【1919】 **MS (ESI)** *m/z*: 1044.9 $[M+H]^+$

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

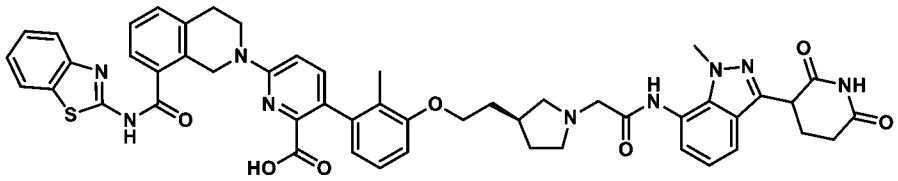
【1920】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，95.76 μmol，1 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 TFA (3.08 g，27.01 mmol，2 mL，282.07 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(20.7 mg，

18.8 μmol，19.7%產率，94.0%純度，FA)。

【1921】 **MS (ESI)** *m/z*: 988.8 $[M+H]^+$

【1922】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.08 - 4.03 (m, 2H), 3.93 - 3.89 (m, 2H), 3.76 - 3.73 (m, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 7H), 1.66 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H)

實例 106. 製備化合物 231a



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1923】 將 2-[(3*S*)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]吡咯啶-1-基]乙酸((110 mg，147.08 μmol，1 當量)、3-(7-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(37.99 mg，147.08 μmol，1 當量)及 EDCI (42.29 mg，220.62 μmol，1.5 當量)於吡啶(1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 4

小時。用水 5 mL 稀釋反應混合物且用乙酸乙酯 10 mL (5 mL × 2)萃取。用鹽水(5 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得呈紅色油狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(186 mg，粗物質)。

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

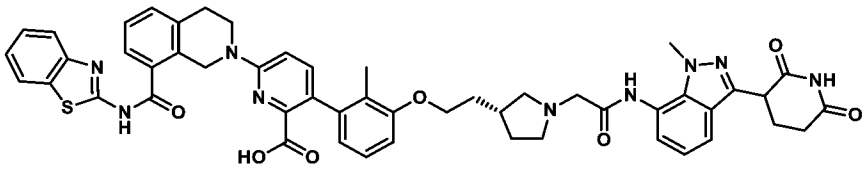
【1924】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，101.20 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 24 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2- [(3*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(48.5 mg，51.3 μmol，50.7%產率，98.6%純度)。

【1925】 **MS (ESI)** *m/z*: 933.0 $[M+H]^+$。

【1926】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.89 - 12.83 (m, 1H), 12.67 - 12.45 (m, 1H), 10.91 (s, 1H), 10.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 10.29 - 10.07 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 2H), 7.50 - 7.30 (m, 5H), 7.25 - 7.06 (m, 3H), 7.01 - 6.87 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.43 - 4.37 (m, 2H), 4.05 (s, 5H), 3.91 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz,

2H), 2.74 - 2.60 (m, 3H), 2.43 - 2.26 (m, 6H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 1.99 - 1.85 (m, 5H)

實例 107. 製備化合物 231b



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1927】 將 2-[(3*R*)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]吡咯啶-1-基]乙酸(65 mg，86.91 μmol，1 當量)、3-(7-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(26.94 mg，104.29 μmol，1.2 當量)、HATU (33.05 mg，86.91 μmol，1 當量)及 DIPEA (33.70 mg，260.73 μmol，45.41 μL，3 當量)於 DMF (3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 4 小時。將反應混合物添加至水(3 mL)中，接著過濾。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。殘餘物未經純化即用於下一步驟中。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(70 mg，粗物質)。

【1928】 **MS (ESI)** *m/z*: 988.8 $[M+H]^+$

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]

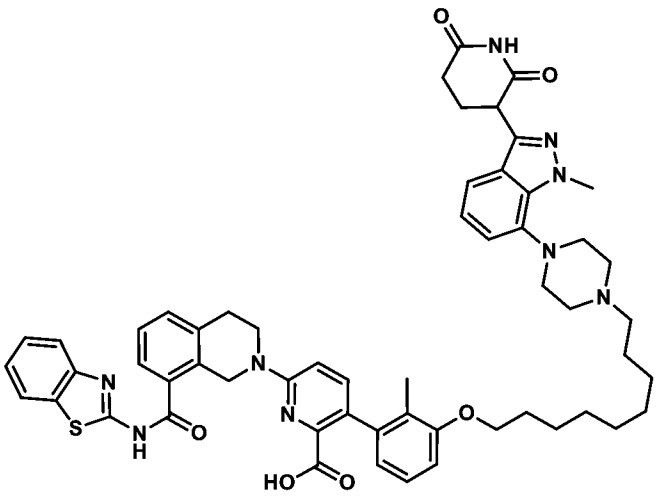
吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【1929】 在 40°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(70 mg，70.84 μmol，1 當量)於 TFA (2 mL)及 DCM (2 mL)中之溶液攪拌 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 DCM 及 TFA。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(24.2 mg，25.8 μmol，36.5%產率，99.3%純度)。

【1930】 **MS (ESI)** *m/z*: 932.0 $[M+H]^+$

【1931】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.55 - 12.12 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.39 - 4.35 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.01 - 3.98 (m, 2H), 3.93 - 3.90 (m, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 4H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 4H), 2.40 - 2.36 (m, 1H), 2.18 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 2.05 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 5H), 1.59 - 1.52 (m, 1H)。

實例 108. 製備化合物 237



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1932】 向 3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(44.67 mg，136.44 μmol，1 當量)於 DCM (5 mL)中之溶液中添加 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-(9-側氧基壬氧基)苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，136.44 μmol，1 當量)及 AcOH (8.19 mg，136.44 μmol，7.80 μL，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時，接著添加 $NaBH(OAc)_3$ (28.92 mg，136.44 μmol，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑，得到呈黃色固體狀之粗產物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，95.7 μmol，70.1%產率)。

【1933】 **MS (ESI)** *m/z*: 523.1 $[M/2+H]^+$

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡

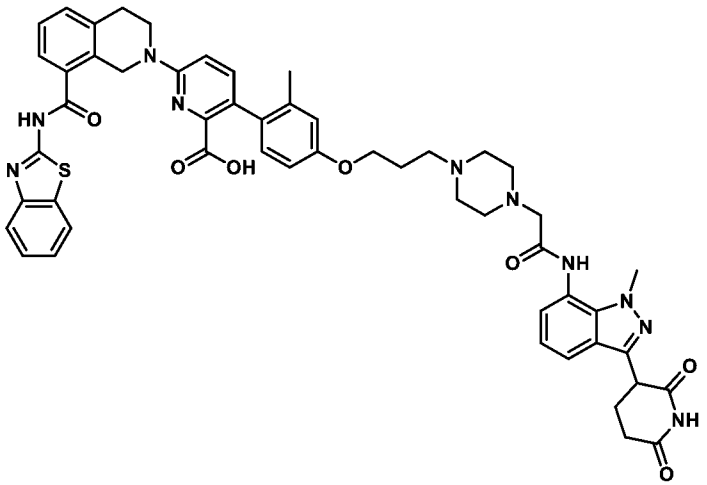
啶-2-甲酸之製備程序

【1934】 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，95.76 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之溶液。在 40°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]壬氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(35.9 mg，35.3 μmol，36.9%產率，97.1%純度)。

【1935】 **MS (ESI)** *m/z*: 988.7 $[M+H]^+$。

【1936】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.38 - 12.40 (m, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 4H), 7.38 (s, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 4H), 6.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.98 - 3.93 (m, 5H), 3.44 - 3.42 (m, 5H), 3.05 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 6H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.57 - 1.48 (m, 4H), 1.36 (s, 8H)。

實例 109. 製備化合物 242



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【1937】 向 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]哌嗪-1-基]乙酸(80 mg，102.97 μmol，1 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 HATU (78.30 mg，205.94 μmol，2 當量)、DIPEA (39.92 mg，308.90 μmol，53.81 μL，3 當量)及 3-(7-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(53.19 mg，205.94 μmol，2 當量)。在 25°C下攪拌混合物 3 小時。藉由添加 H_2O (2 mL)淬滅反應混合物。過濾反應混合物且用水(5 mL)洗滌。接著用 DCM (10 mL)稀釋混合物。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。

【1938】 **MS (ESI)** ***m/z***: 1017.5 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

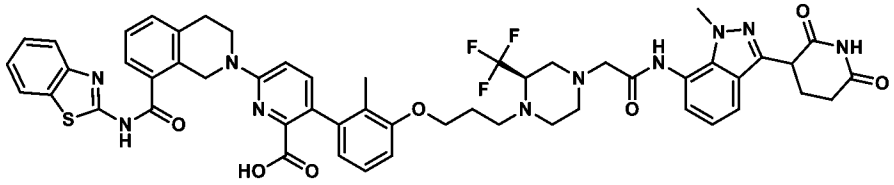
【1939】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，98.31 μmol，1 當量)

於 DCM (0.5 mL)中之溶液中添加 TFA (770.00 mg，6.75 mmol，500.00 μL，68.69 當量)。在 25℃下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(13.2 mg，12.3 μmol，12.5%產率，89.4%純度)。

【1940】 **MS (ESI)** *m/z*: 961.7 $[M+H]^+$

【1941】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 7.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.73 - 6.69 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 - 4.33 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.07 - 3.95 (m, 3H), 3.91 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.96 (s, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 4H), 2.25 - 2.13 (m, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 4H), 1.91 - 1.83 (m, 2H)。

實例 110. 製備化合物 246a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1942】 向(*R*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸(90 mg，106.52 μmol，1.0 當量)及 3-(7-胺基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(27.51 mg，106.52 μmol，1.0 當量)於吡啶(1.5 mL)中之溶液中添加 EDCI (30.63 mg，159.77 μmol，1.5 當量)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。用水(2 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2 mL × 5)萃取。用鹽水(5 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2R) -4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。

【1943】 **MS (ESI)** *m/z*: 1085.4 $[M+H]^+$。

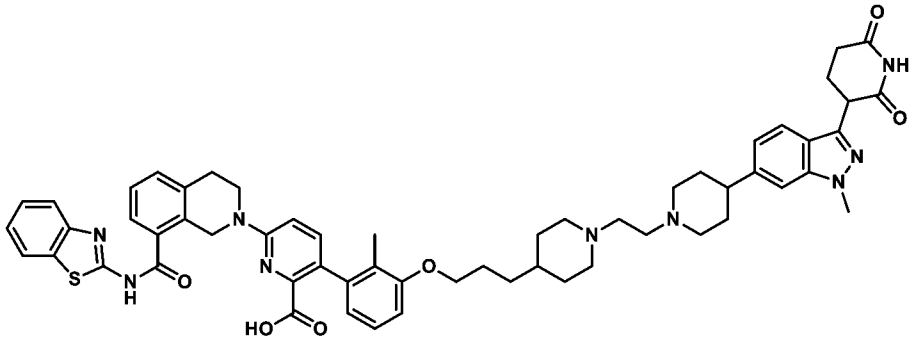
步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R) -4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【1944】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2*R*)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，92.15 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (770.00 mg，6.75 mmol，0.5 mL，73.28 當量)，在 25℃下攪拌 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2*R*) -4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(72.0 mg，69.5 μmol，75.4%產率，99.3%純度)。

【1945】 **MS (ESI)** *m/z*: 1029.4 $[M+H]^+$。

【1946】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.13 - 12.14 (m, 2H), 10.90 (s, 1H), 9.90 - 9.62 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.38 (dd, J = 4.8, 5.2 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.65 - 3.46 (m, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 2.95 - 2.80 (m, 4H), 2.78 - 2.54 (m, 6H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 5H)。

實例 111. 製備化合物 255



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1947】 將 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(3.2 g，6.40 mmol，1.00 當量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸三級丁酯(2 g，6.47 mmol，1.01 當量)、K_3PO_4 (4.07 g，19.19 mmol，3.00 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (465.73 mg，639.51 μmol，0.10 當量)及 H_2O (3.20 g，177.63 mmol，3.20 mL，27.78 當量)於二噁烷(25 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得

到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸三級丁酯(3.5 g，5.8 mmol，90.8%產率)。

【1948】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 8H), 7.17 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.08 - 4.06 (m, 3H), 4.05 - 4.03 (m, 2H), 3.59 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.62 - 2.55 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)

步驟 B. 4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【1949】 將 4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸三級丁酯(3.5 g，5.81 mmol，1.00 當量)、Pd/C (3 g，5.81 mmol，10%純度，1.00 當量)及 EtOH (15 mL)於 THF (15 mL)中之混合物脫氣且用 H_2 (15 Psi)吹掃三次，接著在 25°C下於 H_2 (15 Psi)氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黑色固體狀之粗物質 4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.5 g，粗物質)。

【1950】 **MS (ESI)** *m/z* 427.3 $[M+H]^+$。

步驟 C. 3-[1-甲基-6-(4-哌啶基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【1951】 在 25°C下將 4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.5 g，5.86 mmol，1.00 當量)於 HCl/二噁烷(20 mL)中之溶液攪拌 1 小時。過濾反應混合物，得到呈白色固體狀之粗物質 3-[1-甲基-6-(4-哌啶基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(1.5 g，4.6 mmol，78.4%產率)。

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]丙

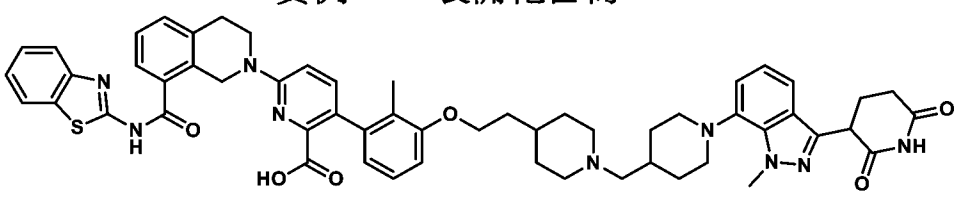
氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【1952】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[3-[1-(2-側氧基乙基)-4-哌啶基]丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(80 mg，113.66 μmol，1.00 當量)及 3-[1-甲基-6-(4-哌啶基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(37.10 mg，113.66 μmol，1.00 當量)於 DCM (1 mL)及 IPA (0.1 mL)中之溶液攪拌 15 小時。接著將 $NaBH(OAc)_3$ (72.27 mg，340.98 μmol，3 當量)添加至溶液中。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(14.0 mg，11.9 μmol，10.5%產率，90.5%純度)。

【1953】 **MS (ESI)** *m/z* 1014.5 $[M+H]^+$。

【1954】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 3H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.31 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.04 - 2.94 (m, 8H), 2.63 - 2.59 (m, 2H), 2.18 - 2.03 (m, 6H), 1.90 (s, 3H), 1.82 - 1.65 (m, 8H), 1.62 - 1.51 (m, 2H), 1.40 - 1.24 (m, 4H), 1.16 - 0.99 (m, 2H)

實例 112. 製備化合物 261



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[[1-[3-

(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

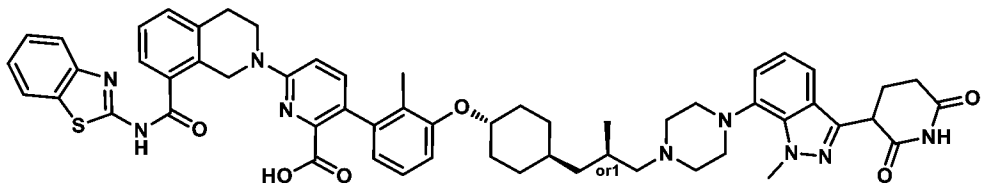
步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【1955】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-(4-哌啶基)乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(130 mg，189.99 μmol，1.0 當量，HCl)及 1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌啶-4-甲醛(74.07 mg，208.99 μmol，1.1 當量)於 DCM (1 mL)及 IPA (0.1 mL)中之溶液攪拌 12 小時。接著在 0°C下添加 $NaBH(OAc)_3$ (120.80 mg，569.97 μmol，3.0 當量)。添加後，在 25°C下攪拌混合物 0.5 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈粉紅色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(36.1 mg，33.8 μmol，17.8%產率，96.5%純度)。

【1956】 **MS (ESI)** *m/z*: 986.5 $[M+H]^+$

【1957】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.30 (m, 6H), 7.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 2H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.25 - 3.21 (m, 4H), 3.04 - 3.00 (m, 2H), 2.86 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 4H), 2.25 - 2.12 (m, 3H), 1.95 - 1.81 (m, 7H), 1.72 - 1.65 (m, 4H), 1.54 - 1.45 (m, 1H), 1.41 - 1.29 (m, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 2H)

實例 113. 製備化合物 284b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 3-(7-(4-((R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【1958】 向 3-(1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(128.69 mg，353.70 μmol，1.2 當量，HCl)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$ (187.41 mg，884.26 μmol，3 當量)。接著將(*R*)-3-((1*r*,4*R*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丙醛(100 mg，294.75 μmol，1 當量)添加至混合物中且在 0°C下攪拌 1 小時。接著在 25°C下攪拌混合物 15 小時。添加 DCM (30 mL)及水(30 mL)，且分離各層。用 DCM (10 mL × 2)萃取水相。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機萃取物，過濾，且在真空下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 4/1 至 DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 3-(7-(4-((R)-3-((1*r*,4*R*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(80 mg，122.95 μmol，41.71%產率)。

【1959】 **MS (ESI)** *m/z*: 652.1 $[M+H]^+$ (^{80}Br)

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-

基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1960】 將 3-(7-(4-((*R*)-3-((1*r*,4*R*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(80.00 mg，122.95 μmol，1 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(90.38 mg，147.55 μmol，1.2 當量)、KF (21.43 mg，368.86 μmol，8.64 μL，3 當量)、H_2O (0.1 mL)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(8.95 mg，12.30 μmol，0.1 當量)於二噁烷(1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 3/1，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((2*R*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(90 mg，85.2 μmol，69.3%產率)。

【1961】 **MS (ESI)** *m/z*: 1056.4 $[M+H]^+$

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

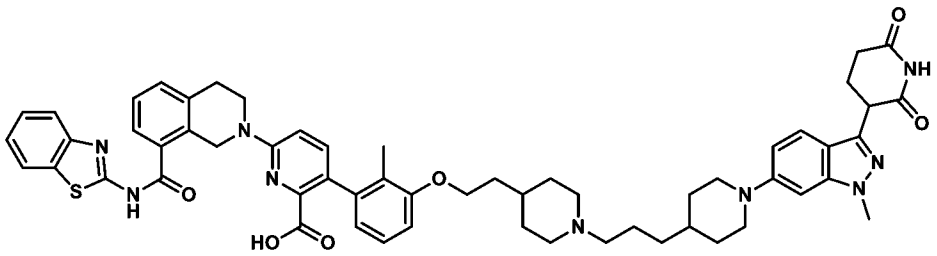
【1962】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((2*R*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(90 mg，85.20 μmol，

1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (2.31 g，20.26 mmol，1.50 mL，237.78 當量)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*R*,4r) -4-((2*R*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (40.4 mg，39.5 μmol，46.3%產率，97.7%純度)。

【1963】 **MS (ESI)** *m/z*: 1000.5 $[M+H]^+$。

【1964】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ = 12.87 (s, 1H), 12.68 - 12.47 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 3H), 6.99 - 6.91 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 3.91 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.70 - 3.50 (m, 2H), 3.22 - 3.11 (m, 6H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 4H), 2.18 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.52 - 1.28 (m, 4H), 1.27 - 1.21 (m, 1H), 1.18 - 1.09 (m, 2H), 1.00 (d, *J* = 6.0Hz, 3H)

實例 114. 製備化合物 287



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[3-[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]丙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-

甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-6-[4-(3,3-二甲氧基丙基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑之製備程序

【1965】 將 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(200.00 mg，399.69 μmol，1.0 當量)、4-(3,3-二甲氧基丙基)哌啶(97.31 mg，519.60 μmol，1.3 當量)、Cs_2CO_3 (390.68 mg，1.20 mmol，3.0 當量)及 1,3-雙[2,6-雙(1-丙基丁基)苯基]-4,5-二氯-2*H*-咪唑-1-鎓-2-鹽;3-氯吡啶;二氯鈀(38.88 mg，39.97 μmol，0.1 當量)於 2-甲基-2-丁醇(2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈綠色油狀之 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-6-[4-(3,3-二甲氧基丙基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑(150 mg，236.6 μmol，59.2%產率，95.7%純度)。

【1966】 **MS (ESI)** *m/z*: 607.5 $[M+H]^+$

【1967】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 7.42 - 7.24 (m, 8H), 6.83 - 6.77 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.33 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.22 (s, 6H), 2.73 - 2.64 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.60 - 1.52 (m, 2H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.30 - 1.22 (m, 4H)

步驟 B. 3-[6-[4-(3,3-二甲氧基丙基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【1968】 在 N_2 下向 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-6-[4-(3,3-二甲氧基丙基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑(150 mg，247.22 μmol，1.0 當量)於 THF (2 mL)及 EtOH (2 mL)中之溶液中添加 $Pd(OH)_2$ (100 mg，712.05 μmol，2.88 當量)及 Pd/C (100 mg，10%純度)。將懸浮液在真空下脫氣且用 H_2 吹掃數次。在 20°C下於 H_2 (15 psi)下

攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 3-[6-[4-(3,3-二甲氧基丙基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(90 mg，粗物質)。

【1969】 **MS (ESI)** *m/z*: 429.2 $[M+H]^+$

【1970】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.84 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.83 - 6.80 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 - 3.73 (m, 2H), 3.46 - 3.42 (m, 1H), 3.22 (s, 6H), 2.72 - 2.58 (m, 4H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.59 - 1.53 (m, 2H), 1.38 (s, 1H), 1.28 - 1.21 (m, 4H)

步驟 C. 3-[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]丙醛之製備程序

【1971】 在 90°C下將 3-[6-[4-(3,3-二甲氧基丙基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(90 mg，210.02 μmol，1.0 當量)及 HCOOH (10.09 mg，210.02 μmol，1 mL，1.0 當量)之混合物攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈粉紅色油狀之 3-[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]丙醛(75 mg，粗物質)。

【1972】 **MS (ESI)** *m/z*: 383.3 $[M+H]^+$

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[3-[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]丙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

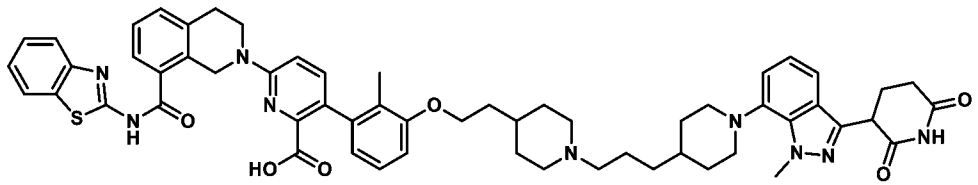
【1973】 在 20°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-(4-哌啶基)乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(100 mg，146.15 μmol，1.0 當量，HCl)及 3-[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]丙醛(72.66 mg，189.99 μmol，1.3 當量)於 DCM (3 mL)及 *t*-BuOH (1 mL)中之溶液攪拌 3 小時。在 0°C下添加 $NaBH(OAc)_3$ (278.77 mg，1.32 mmol，9.0 當量)。接

著將混合物升溫至 20°C且在 20°C下攪拌 0.5 小時。在減壓下濃縮混合物以移除 DCM 及 *t*-BuOH。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1- [3-[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]丙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(58.69 mg，57.38 μmol，39.26%產率，99.16%純度)。

【1974】 **MS (ESI)** *m/z*: 1015.0 $[M+H]^+$

【1975】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.27 (m, 3H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.26 - 4.22 (m, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.92 - 3.89 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80 - 3.71 (m, 4H), 3.00 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.18 - 2.12 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.74 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 1.31 - 1.11 (m, 6H)

實例 115. 製備化合物 288



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[3-[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]丙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-(3-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯之製備程序

【1976】 在-70°C下於 N_2 氛圍下向$(COCl)_2$ (1.83 g，14.42 mmol，1.26 mL，2.0 當量)於 DCM (20 mL)中之溶液中緩慢逐滴添加 DMSO (2.25 g，28.84 mmol，2.25

mL，4.0 當量)，接著在-70°C下攪拌混合物 1 小時。在-70°C下向混合物中緩慢逐滴添加 4-(3-羥丙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(2 g，7.21 mmol，1.0 當量)，且攪拌混合物 1 小時。接著在-70°C下緩慢逐滴添加 TEA (4.38 g，43.27 mmol，6.02 mL，6.0 當量)，接著在 20°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 0.5 小時。用 H_2O (50 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (50 mL × 3)萃取。用 H_2O (50 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之殘餘物 4-(3-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.97 g，粗物質)。

【1977】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.69 - 9.63 (m, 1H), 7.48 - 7.20 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.04 - 3.93 (m, 2H), 2.83 - 2.66 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.50 - 1.42 (m, 2H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.04 - 0.91 (m, 2H)

步驟 B. 4-(3,3-二甲氧基丙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯之製備程序

【1978】 向 4-(3-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.97 g，7.15 mmol，1 當量)於 MeOH (20 mL)中之溶液中添加 TsOH (1.48 g，8.59 mmol，1.2 當量)及 4A MS (3 g，7.15 mmol，1.0 當量)。在 80°C下攪拌混合物 24 小時。過濾混合物，得到濾液，將其用飽和 $NaHCO_3$ 溶液處理至 pH=8 且在減壓下濃縮，得到殘餘物。用 H_2O (50 mL)稀釋殘餘物且用 DCM (50 mL × 3)萃取。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 4-(3,3-二甲氧基丙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.9 g，粗物質)。

【1979】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.40 - 7.28 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.30 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.01 -3.94 (m, 2H), 3.20 (s, 6H), 2.84 - 2.66 (m, 2H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.23 - 1.16 (m, 2H), 1.02 - 0.91 (m, 2H)

步驟 C. 4-(3,3-二甲氧基丙基)哌啶之製備程序

【1980】 在 N_2 下向 4-(3,3-二甲氧基丙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.9 g，5.91 mmol，

1.0 當量)於 THF (50 mL)中之溶液中添加 Pd/C (500 mg，10%純度)。將懸浮液在真空下脫氣且用 H_2 吹掃數次。在 50°C下於 H_2 (50 psi)下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-100%甲醇/二氯甲烷之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-(3,3-二甲氧基丙基)哌啶(655 mg，3.1 mmol，53.2%產率，90.0%純度)。

【1981】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.19 (s, 6H), 2.97 - 2.88 (m, 2H), 2.8 - 2.40 (m, 2H), 1.61 - 1.53 (m, 2H), 1.53 - 1.46 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 1H), 1.20 - 1.13 (m, 2H), 1.04 - 0.92 (m, 2H)

步驟 D. 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-7-[4-(3,3-二甲氧基丙基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑之製備程序

【1982】 將 7-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(200 mg，399.69 μmol，1.0 當量)、4-(3,3-二甲氧基丙基)哌啶(97.31 mg，519.60 μmol，1.3 當量)、Cs_2CO_3 (390.68 mg，1.20 mmol，3.0 當量)及 1,3-雙[2,6-雙(1-丙基丁基)苯基]-4,5-二氯-2*H*-咪唑-1-鎓-2-鹽;3-氯吡啶;二氯鈀(38.88 mg，39.97 μmol，0.1 當量)於 2-甲基-2-丁醇(2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-15%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-7-[4-(3,3-二甲氧基丙基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑(100 mg，148.3 μmol，37.1%產率，90.0%純度)。

【1983】 **MS (ESI)** *m/z*: 607.4 $[M+H]^+$

【1984】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 5H), 7.32 - 7.26 (m, 4H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 4.35 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.23 (s, 8H), 2.71 - 2.63 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.61 - 1.55 (m, 2H), 1.44

- 1.36 (m, 3H), 1.34 - 1.29 (m, 2H)

步驟 E. 3-[7-[4-(3,3-二甲氧基丙基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【1985】 在 N_2 下向 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-7-[4-(3,3-二甲氧基丙基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑(100 mg，164.81 μmol，1.0 當量)於 THF (1 mL)及 EtOH (1 mL)中之溶液中添加 $Pd(OH)_2$ (23.15 mg，164.81 μmol，1.0 當量)及 Pd/C (50 mg，10%純度)。將懸浮液在真空下脫氣且用 H_2 吹掃數次。在 20°C下於 H_2 (15 psi)下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 3-[7-[4-(3,3-二甲氧基丙基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(65 mg，粗物質)。

【1986】 **MS (ESI)** *m/z*: 429.1 $[M+H]^+$

【1987】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.23 (s, 6H), 3.21 - 3.18 (m, 2H), 2.74 - 2.58 (m, 4H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 2H), 1.61 - 1.54 (m, 2H), 1.42 - 1.37 (m, 2H), 1.35 - 1.26 (m, 3H)

步驟 F. 3-[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]丙醛之製備程序

【1988】 在 90°C下將 3-[7-[4-(3,3-二甲氧基丙基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(60 mg，140.02 μmol，1.0 當量)及 HCOOH (6.73 mg，140.02 μmol，1 mL，1.0 當量)之混合物攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈粉紅色油狀之 3-[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]丙醛(60 mg，粗物質)。

【1989】 **MS (ESI)** *m/z*: 383.2 $[M+H]^+$

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-

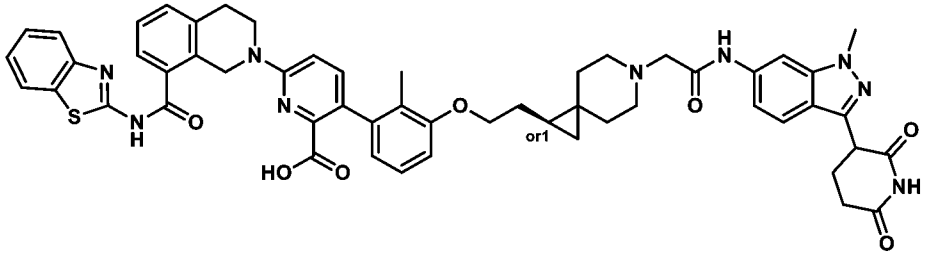
[3-[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]丙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【1990】 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-(4-哌啶基)乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(80 mg，123.50 μmol，1.0 當量)及 $NaBH(OAc)_3$ (235.57 mg，1.11 mmol，9.0 當量)於 DCM (2 mL)及 *t*-BuOH (0.5 mL)中之溶液，接著在 0°C下逐滴添加 3-[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]丙醛(56.68 mg，148.20 μmol，1.2 當量)。添加後，將混合物升溫至 20°C且在 20°C下攪拌 16 小時。在減壓下濃縮混合物以移除 DCM 及 *t*-BuOH。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[3-[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]丙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(46.3 mg，41.8 μmol，33.8%產率，95.6%純度，FA)。

【1991】 **MS (ESI)** *m/z*: 1015.5 $[M+H]^+$

【1992】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 5H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.90 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.24 - 3.15 (m, 4H), 3.0 - 2.95 (m, 4H), 2.69 - 2.59 (m, 4H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.29 - 1.14 (m, 4H)

實例 116. 製備化合物 289a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. (S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(6-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1993】 將(*S*)-2-(1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)乙酸乙酯(100 mg，243.70 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(179.13 mg，292.44 μmol，1.2 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1$^+$);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(35.50 mg，48.74 μmol，0.2 當量)及 K_2CO_3 (1.5 M，487.40 μL，3 當量)於二噁烷(1 mL)及 H_2O (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100℃下於 N_2 氛圍下在微波下攪拌混合物 1 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-60%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*S*)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(6-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(140 mg，171.6 μmol，70.4%產率)。

【1994】 **MS (ESI)** *m/z*: 816.4 $[M+H]^+$。

步驟 B. (S)-2-(1-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)乙

酸之製備程序

【1995】 在 25℃下將(*S*)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(6-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(140 mg，171.57 μmol，1 當量)及 $LiOH•H_2O$ (21.60 mg，514.70 μmol，3 當量)於 THF (0.8 mL)及 H_2O (0.4 mL)中之混合物攪拌 2 小時。用 H_2O (5 mL)稀釋反應混合物且濃縮成混濁液體。接著用 1 N HCl (5 mL)將混濁液體之 pH 調節至 3，且用 DCM/MeOH (20:1)萃取混合物。過濾經合併之有機層且濃縮，得到呈黃色固體狀之(*S*)-2-(1-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)乙酸(120 mg，152.3 μmol，88.8%產率)。

【1996】 **MS (ESI)** *m/z:* 788.3 $[M+H]^+$

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【1997】 在 25℃下將(*S*)-2-(1-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)乙酸(110 mg，139.60 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(43.27 mg，167.52 μmol，1.2 當量)及 EDCI (40.14 mg，209.40 μmol，1.5 當量)於吡啶(1.2 mL)中之混合物攪拌 2 小時。用 H_2O (10 mL × 3)稀釋混合物且用乙酸乙酯(8 mL × 3)萃取。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-((1*S*)-6-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。

【1998】 **MS (ESI)** *m/z*: 1028.6 $[M+H]^+$

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

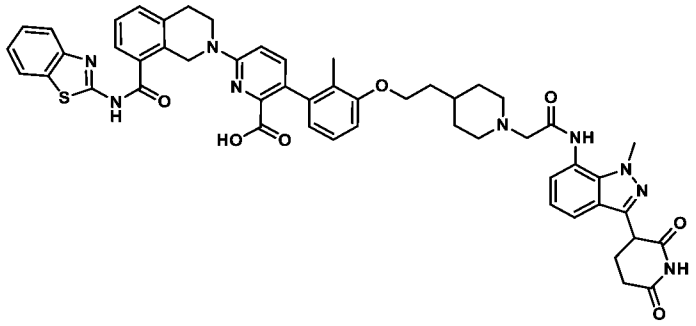
【1999】 在25℃下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-((1*S*)-6-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，97.26 μmol，1 當量)於 TFA (0.1 mL)及 DCM (0.1 mL)中之混合物攪拌 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-((1*S*)-6-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1S)- 6-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (98.4%純度)。

【2000】 **MS (ESI)** *m/z*: 972.4 $[M+H]^+$

【2001】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.94 - 12.80 (m, 1H), 10.93 - 10.82 (m, 1H), 10.19 - 9.74 (m, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.47 - 7.34 (m, 5H), 7.21 - 7.07 (m, 2H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 5H), 3.50 - 3.39 (m, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.68 - 2.54 (m, 6H), 2.36 - 2.29 (m,

1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.73 - 1.54 (m, 2H), 1.47 - 0.98 (m, 2H), 0.94 - 0.72 (m, 1H), 0.66 - 0.41 (m, 1H), 0.36 - 0.17 (m, 1H)

實例 117. 製備化合物 101



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 3,4-二氫異喹啉-2,8(1H)-二甲酸 2-(三級丁基)酯 8-甲酯之製備程序 [SMILE：O=C(N1CC2=C(C(OC)=O)C=CC=C2CC1)OC(C)(C)C]

【2002】 向 2-三級丁氧基羰基-3,4-二氫-1H-異喹啉-8-甲酸(62 g，223.57 mmol，1 當量)於 DMF (600 mL)中之溶液中添加 MeI (38.08 g，268.29 mmol，16.70 mL，1.2 當量)及 K_2CO_3 (61.80 g，447.15 mmol，2 當量)。在 50°C下攪拌混合物 2 小時。將混合物傾倒至冰水(800 mL) (pH>8)中，用 EtOAc (300 mL × 3)萃取。合併有機層且用鹽水(300 mL × 3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且在真空中濃縮，得到產物。呈棕色油狀之粗產物 3,4-二氫異喹啉-2,8(1H)-二甲酸 2-(三級丁基)酯 8-甲酯(66 g，粗物質)未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 B. 8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2003】 在 0°C下向 1,3-苯并噻唑-2-胺(35.73 g，237.87 mmol，1.05 當量)於 2-MeTHF (350 mL)中之溶液中添加 LiHMDS (1 M，453.08 mL，2 當量)，且在 0°C下攪拌溶液 30 分鐘。接著在 0°C下將 3,4-二氫異喹啉-2,8(1H)-二甲酸 2-(三級丁

基)酯 8-甲酯(66.87 g，226.54 mmol，98.7%純度，1 當量)於 2-MeTHF (350 mL)中之溶液添加至上述溶液中且再次攪拌 30 分鐘。將所得混合物升溫至 60°C且攪拌 17 小時。將反應混合物傾倒至飽和 NH_4Cl (1L)中，用 EtOAc (500 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，在真空中濃縮，得到粗產物。在 25°C下藉由自 EtOAc (500 mL)中再結晶來純化粗產物。在真空中濃縮濾液，得到殘餘物。將殘餘物溶解於 EtOAc (300 mL)中，用 10%檸檬酸(100 mL × 3)及鹽水(150 mL)洗滌溶液，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。在 25°C下藉由自乙酸乙酯/石油醚=1/1 (600 ml)中再結晶來純化殘餘物。在真空中濃縮第二份再結晶之母液，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-40% DCM/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到標題產物(5g)。合併三批產物，得到呈淺黃色固體狀之 8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯(66.7 g，162.88 mmol，兩個步驟 72.85%產率)。

【2004】 **MS (ESI)** *m/z*: 410.0 $[M+H]^+$。

【2005】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 1.57 - 1.34 (m, 9H)

步驟 C. N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺之製備程序

【2006】 向 8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸三級丁酯(61.7 g，150.67 mmol，1 當量)於 DCM (1000 mL)中之混合物中添加 HCl/二噁烷(600 mL)。在 25°C下攪拌混合物 6 小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 3:1，R_f = 0)顯示反應完成。在真空中濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之 N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺(59 g，粗物質，2HCl)。該固體未經進一步純化即用於下一步驟中。

【2007】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.63 (br s, 2H), 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz,

1H), 7.87 - 7.61 (m, 2H), 7.55 - 7.22 (m, 4H), 4.47-4.36 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.43 - 3.28 (m, 2H), 3.11 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H)

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-溴-吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2008】 向 N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺(30 g，73.76 mmol，94%純度，1 當量，2HCl)於 DMA (300 mL)中之混合物中添加 Cs_2CO_3 (120.17 g，368.81 mmol，5 當量)及 3-溴-6-氯-吡啶-2-甲酸三級丁酯(21.80 g，74.50 mmol，1.01 當量)。在 120°C下攪拌混合物 12 小時。接著將 3-溴-6-氯-吡啶-2-甲酸三級丁酯(5.8 g，19.83 mmol，2.69 e^{-1} 當量)添加至反應混合物中，且在 120°C下攪拌所得混合物 7 小時。將反應混合物冷卻至室溫，且傾倒至冰水(1 L)上。攪拌混合物 10 分鐘且過濾。用 EtOH 洗滌濾餅且收集。在 25°C下用 EtOH (200 mL)濕磨濾餅 30 分鐘，獲得呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-溴-吡啶-2-甲酸三級丁酯(24.6 g，43.50 mmol，58.98%產率)。

【2009】 **MS (ESI)** *m/z*: 565.0 $[M+H]^+$

【2010】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.70 (brs, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 2.8, 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H)

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2011】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-溴-吡啶-2-甲酸三級丁酯(1.5 g，2.65 mmol，1 當量)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(746.84 mg，5.84 mmol，846.76 µL，2.2 當量)、TEA (836.05 mg，8.26

mmol，1.15 mL，3.11 當量)及 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (108.31 mg，132.63 μmol，0.05 當量)在微波管中溶於 CH_3CN (15 mL)及 THF (5 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 30 分鐘。將反應混合物傾倒至水(200 mL)中且用乙酸乙酯(150 mL × 2)萃取。在真空中濃縮經合併之有機相，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 6/1 至 1/2)純化殘餘物，得到標題產物。獲得呈白色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(9.2 g，14.27 mmol，55.0%產率，95%純度)。

【2012】 **MS (ESI)** *m/z*: 613.7 $[M+H]^+$。

【2013】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.84 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.82 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.22 (s, 12H)

步驟 F. 4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【2014】 將 4-(2-羥乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(5 g，21.80 mmol，1 當量)、3-溴-2-甲基-苯酚(4.08 g，21.80 mmol，1 當量)及 PPh_3 (7.43 g，28.35 mmol，1.3 當量)於 THF (40 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 0°C下逐滴添加 DIAD (5.29 g，26.16 mmol，5.09 mL，1.2 當量)。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。用 H_2O (100 mL)稀釋混合溶液且用 EtOAC 180 mL (60 mL × 3)萃取。用 H_2O 180 mL (60 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 5/1)純化殘餘物。獲得呈棕色油狀之化合物 4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(8.2 g，18.5 mmol，84.9%產率，90%純度)。

【2015】 **MS (ESI)** *m/z*: 344.0 $[M-56]^+$

步驟 G. 4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]哌啶之製備程序

【2016】 向 4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(8.2 g，20.59 mmol，1 當量)之溶液中添加 HCl/二噁烷(100 mL)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。獲得呈白色固體狀之化合物 4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]哌啶(6 g，粗物質)。

步驟 H. 2-[4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【2017】 向 4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]哌啶(3 g，10.06 mmol，1 當量)於 CH_3CN (30 mL)中之溶液中添加 2-溴乙酸乙酯(2.02 g，12.07 mmol，1.34 mL，1.2 當量)及 TEA (3.05 g，30.18 mmol，4.20 mL，3 當量)。在 20°C下攪拌混合物 12 小時。用 H_2O (30 mL)稀釋混合溶液且用乙酸乙酯(60 mL × 3)萃取。用 H_2O (10mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 5/1)純化殘餘物。獲得呈白色液體狀之化合物 2-[4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(3 g，7.7 mmol，76.8%產率，99%純度)。

【2018】 **MS (ESI)** *m/z*: 385.8 $[M+H]^+$ (^{80}Br)

步驟 I. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2019】 向 2-[4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(700 mg，1.82 mmol，1 當量)於 1,4-二噁烷(8 mL)中之溶液中添加二-三級丁基(環戊基)磷烷;二氯鈀;鐵(237.43 mg，364.29 μmol，0.2 當量)、KF (1.5 M，1.82 mL，1.5 當量)及 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(1.23 g，2.00 mmol，1.1 當量)。添加後，在 90°C下攪拌混合物 2 小時。用 H_2O (30 mL)稀釋混合溶液且

用乙酸乙酯(60 mL × 3)萃取。用 H_2O (10 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 1/1)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(600 mg，721.5 μmol，39.6%產率，95%純度)。

【2020】 **MS (ESI)** *m/z*: 790.5 $[M+H]^+$

步驟 J. 2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【2021】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(600 mg，759.51 μmol，1 當量)於 THF (3 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (95.62 mg，2.28 mmol，3 當量)及 H_2O (1 mL)。在 20°C下攪拌混合物 1 小時。用檸檬酸將 pH 調節至 5。用 H_2O (10 mL)稀釋混合溶液且用 DCM (10 mL × 3)萃取。用 H_2O (10 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]-1-哌啶基]乙酸(410 mg，粗物質)。

【2022】 **MS (ESI)** *m/z*: 762.3 $[M+H]^+$

步驟 K. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲哚-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2023】 向 2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]-1-哌啶基]乙酸(110

mg，144.37 μmol，1 當量)及 3-(7-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(48.47 mg，187.68 μmol，1.3 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 HATU (71.36 mg，187.68 μmol，1.3 當量)及 DIEA (55.98 mg，433.11 μmol，75.44 μL，3 當量)。在 40°C下攪拌混合物 2 小時。用 H_2O (10 mL)處理反應混合物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之粗物質 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(120 mg，粗物質)。

【2024】 **MS (ESI)** *m/z*: 1002.7 [M+H]+

步驟 L. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

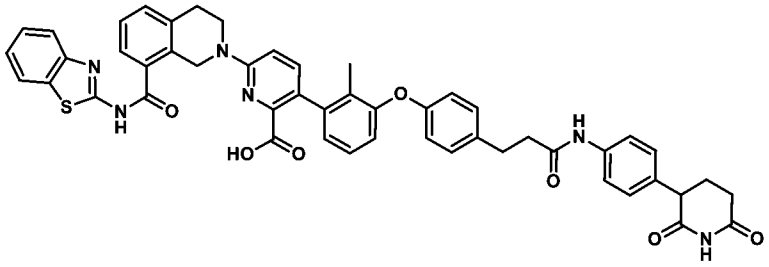
【2025】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(70 mg，69.85 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，193.37 當量)。在 20°C下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(23.1 mg，24.4 μmol，35%產率，99%純度)。

【2026】 **MS (ESI)** *m/z*: 946.5 $[M+H]^+$

【2027】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.9 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.52 - 7.28 (m, 7H), 7.12 - 7.04 (m,

2H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 3H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 3.92 - 3.88 (m, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 3.04 - 3.00 (m, 2H), 2.96 - 2.92 (m, 2H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 2.36 - 2.32 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 4H), 1.92 (s, 3H), 1.76 - 1.68 (m, 4H), 1.56 - 1.48 (m, 1H), 1.44 - 1.36 (m, 2H)

實例 118. 製備化合物 102



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)苯胺基]-3-側氧基-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 2,6-二苯甲氧基-3-(4-硝基苯基)吡啶之製備程序

【2028】 向(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)硼酸(4 g，11.93 mmol，1 當量)、1-溴-4-硝基-苯(2.65 g，13.13 mmol，1.1 當量)於 1,4-二噁烷(40 mL)及 H_2O (4 mL)中之溶液中添加 Pd(dppf)Cl_2 (873.26 mg，1.19 mmol，0.1 當量)及 Na_2CO_3 (3.79 g，35.80 mmol，3 當量)。在 100°C下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 50/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 2,6-二苯甲氧基-3-(4-硝基苯基)吡啶(4.6 g，11.1 mmol，93.4%產率)。

【2029】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 10H), 6.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.33 (s, 2H)

步驟 B. 3-(4-胺基苯基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【2030】 在 N_2 氛圍下向 2,6-二苯甲氧基-3-(4-硝基苯基)吡啶(4.6 g，11.15 mmol，1 當量)於 THF (40 mL)及 EtOH (30 mL)中之溶液中添加 $Pd(OH)_2$ (1.57 g，1.12 mmol，10%純度，0.1 當量)及 Pd/C (1.17 g，1.12 mmol，10%純度，0.1 當量)。將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 50°C下於 H_2 (50 Psi 或 atm.)下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，二氯甲烷:甲醇 = 100/1 至 20/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 3-(4-胺基苯基)哌啶-2,6-二酮(900 mg，4.4 mmol，39.5%產率)。

【2031】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.79 - 10.68 (m, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 2H), 6.59 - 6.45 (m, 2H), 4.98 (b s, 2H), 3.66 - 3.52 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.12 - 1.94 (m, 2H)

步驟 C. 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙酸甲酯之製備程序

【2032】 在 25°C下向 3-(4-羥苯基)丙酸甲酯(1 g，5.55 mmol，1 當量)於 NMP (10 mL)中之溶液中添加 1,3-二溴-2-甲基-苯(4.16 g，16.65 mmol，3 當量)、CuI (528.44 mg，2.77 mmol，0.5 當量)、Cs_2CO_3 (2.17 g，6.66 mmol，1.2 當量)及二特戊醯基甲烷(255.65 mg，1.39 mmol，285.65 μL，0.25 當量)。在 120°C下於 N_2 下攪拌反應混合物 16 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (30 mL × 3)萃取。用鹽水(20 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙酸甲酯(1.68 g，4.33 mmol，78.02%產率，90%純度)。

【2033】 **MS (ESI)** *m/z*: 350.7 $[M+H]^+$

【2034】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 3H), 3.67 - 3.61 (m, 3H), 2.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-(3-甲氧基-3-側氧基-丙基)苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2035】 在 25°C下向 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙酸甲酯(1 g，2.86 mmol，1 當量)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(1.93 g，3.15 mmol，1.1 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (417.09 mg，572.71 μmol，0.2 當量)及 K_3PO_4 (1.5 M，5.73 mL，3 當量)。將反應混合物用 N_2 吹掃 3 次且在 80°C下於 N_2 下攪拌 16 小時。用水(10 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (20 mL × 3)萃取。用鹽水(20 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-(3-甲氧基-3-側氧基-丙基)苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(1 g，1.30 mmol，45.34%產率，98%純度)。

【2036】 **MS (ESI)** *m/z*: 755.3 $[M+H]^+$。

步驟 E. 3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]苯基]丙酸之製備程序

【2037】 在 25°C下向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-(3-甲氧基-3-側氧基-丙基)苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(500 mg，662.35 μmol，1 當量)於 THF (5 mL)中之溶液中添加 $LiOH.H_2O$ (1 M，1.99 mL，3 當量)。在 25°C下攪拌反應混合物 2 小時。用 1N HCl 將反應混合物酸化至 pH = 6，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物 3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]苯基]丙酸(616 mg，粗物質)。

MS (ESI) *m/z*: 741.3 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)苯胺基]-3-側氧基-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2038】 向 3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]苯基]丙酸(150 mg，202.47 μmol，1 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 DIEA (78.50 mg，607.40 μmol，105.80 μL，3 當量)、HATU (92.38 mg，242.96 μmol，1.2 當量)及 3-(4-胺基苯基)哌啶-2,6-二酮(45.48 mg，222.71 μmol，1.1 當量)。在 25℃下攪拌混合物 1 小時。將反應混合物緩慢添加至水(10 mL)中。過濾所得混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)苯胺基]-3-側氧基-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，107.9 μmol，53.3%產率)，未經進一步純化即用於下一步驟中。

【2039】 **MS (ESI)** *m/z:* 927.4 $[M+H]^+$。

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)苯胺基]-3-側氧基-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

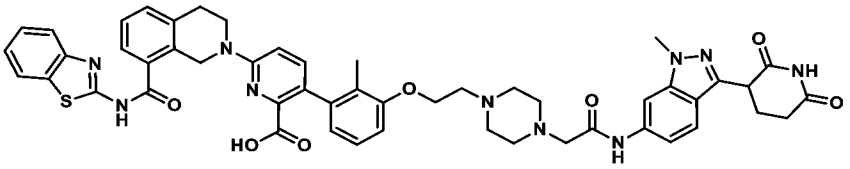
【2040】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)苯胺基]-3-側氧基-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(90 mg，97.08 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，139.13 當量)。在 40℃下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-

[4-[3-[4-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)苯胺基]-3-側氧基-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(29.2 mg，31.7 μmol，32.6%產率，94.4%純度)。

【2041】 **MS (ESI)** *m/z*: 871.3 $[M+H]^+$。

【2042】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ = 12.92 - 12.77 (m, 1H), 10.84 - 10.77 (m, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 3H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.25 - 7.09 (m, 6H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 3.94 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.81 - 3.77 (m, 1H), 3.04 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.21 - 2.09 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.90 (s, 3H)

實例 119. 製備化合物 103



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 1-溴-3-(2-溴乙氧基)-2-甲基-苯之製備程序

【2043】 向 1,2-二溴乙烷(36.16 g，192.48 mmol，14.52 mL，8 當量)於 CH_3CN (40 mL)中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (15.68 g，48.12 mmol，2 當量)及 3-溴-2-甲基-苯酚(4.5 g，24.06 mmol，1 當量)。在 80°C下攪拌混合物 15 小時。過濾溶液且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 至 20/1)純化殘餘物，獲得呈黃色油狀之 1-溴-3-(2-溴乙氧基)-2-甲基-苯(4.5 g，15.3 mmol，63.6%產率)。

【2044】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H),

2.36 (s, 3H)。

步驟 B. 2-[4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯之製備程序

【2045】 向 2-哌嗪-1-基乙酸乙酯(585.83 mg，3.40 mmol，1.00 當量)於 DMF (10 mL)中之溶液中添加 DIPEA (1.54 g，11.91 mmol，2.07 mL，3.5 當量)及 1-溴-3-(2-溴乙氧基)-2-甲基-苯(1 g，3.40 mmol，1 當量)。在 60℃下攪拌混合物 15 小時。將反應混合物分配於水(10 mL)與乙酸乙酯(30 mL)之間。分離有機相且用鹽水(10 mL × 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 1/100)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 2-[4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯(2.6 g，6.49 mmol，95.42%產率，96.2%純度)。

【2046】 **MS (ESI)** *m/z*: 385.1 $[M+H]^+$

【2047】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 8H), 2.30 (s, 3H), 1.29 - 1.26 (m, 3H)。

步驟 C. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2048】 將 2-[4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯(1 g，2.60 mmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(1.27 g，2.08 mmol，0.8 當量)、K_2CO_3 (1.5 M，2.60 mL，1.5 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (378.03 mg，519.08 μmol，0.2 當量)於 1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。接著在 80℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 6 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，DCM/MeOH = 8:1)純化殘

餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(1.3 g，1.6 mmol，63.3%產率)。

【2049】 **MS (ESI)** *m/z*: 791.3 $[M+H]^+$

步驟 D. 2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]哌嗪-1-基]乙酸之製備程序

【2050】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(1.3 g，1.64 mmol，1 當量)於 THF (2 mL)中之溶液中添加 $LiOH.H_2O$ (1 M，4.93 mL，3 當量)。接著在 25°C下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC 純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物 2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]哌嗪-1-基]乙酸(250 mg，327.6 μmol，19.9%產率)。

【2051】 **MS (ESI)** *m/z*: 763.3 $[M+H]^+$

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2052】 向 2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]哌嗪-1-基]乙酸(140 mg，183.51 umol，1 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(56.87 mg，220.21 umol，1.2 當量)於 DMF (0.1 mL)中之溶液中添加 DIPEA (71.15 mg，550.52 μmol，95.89 μL，3 當量)及 HATU (83.73 mg，220.21 umol，1.2 當量)。接著在 25°C下攪拌混合物 15 小時。將反應混合物緩慢添加至水(2 mL)中，且灰色固體

沈澱出。過濾經合併之溶液，溶解於 DCM (10 mL)中，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得呈棕色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(220 mg，粗物質)。

【2053】 **MS (ESI)** *m/z:* 1003.5 $[M+H]^+$

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

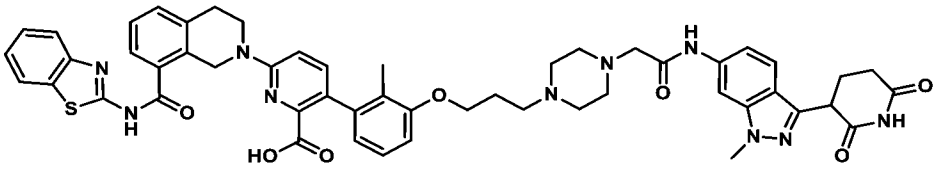
【2054】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(113.46 mg，113.10 umol，1 當量)及 TFA (12.90 mg，113.10 umol，8.37 μL，1 當量)於 DCM (1 mL)中之混合物攪拌 4 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(53 mg，56.0 μmol，49.5%產率)。

【2055】 **MS (ESI)** *m/z*: 947.3 $[M+H]^+$

【2056】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.99 - 12.68 (m, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.85 - 9.73 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 4H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 6.98 (d, *J* = 8.88.9 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.44 - 4.23 (m, 2H), 3.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.80 (dd, *J* = 4.4, 11.2 Hz, 1H), 3.62 - 3.54 (m,

2H), 3.28 (s, 2H), 3.04 - 3.02 (m, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 4H), 2.54 (s, 4H), 2.24 - 2.10 (m, 2H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.94 (s, 3H)

實例 120. 製備化合物 104



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基-苯之製備程序

【2057】 在 25°C下將 3-溴-2-甲基-苯酚(2 g，10.69 mmol，1 當量)、1,3-二溴丙烷(10.79 g，53.47 mmol，5.45 mL，5 當量)及 Cs_2CO_3 (10.45 g，32.08 mmol，3 當量)於 CH_3CN (25 mL)中之混合物攪拌 5 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-1%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物 1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基-苯(2.4 g，7.0 mmol，65.8%產率，90%純度)。

步驟 B. 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯之製備程序

【2058】 在 60°C下將 1-溴-3-(3-溴丙氧基)-2-甲基-苯(2.15 g，6.97 mmol，1 當量)、2-哌嗪-1-基乙酸乙酯(1.2 g，6.97 mmol，1 當量)及 DIPEA (3.60 g，27.87 mmol，4.85 mL，4 當量)於 DMF (25 mL)中之混合物攪拌 3 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯(1.3 g，3.1 mmol，46.0%產率，95%純度)。

【2059】 **MS (ESI)** *m/z*: 401.1 $[M+H]^+$ (^{80}Br)。

步驟 C. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-

(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2060】 將 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯(380 mg，951.61 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(816.07 mg，1.33 mmol，1.4 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(138.61 mg，190.32 μmol，0.2 當量)及 K_2CO_3 (1.5 M，951.61 μL，1.5 當量)於二噁烷(3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於微波下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10% DCM/MeOH 之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(546 mg，610.44 μmol，64.15%產率，90%純度)。

【2061】 **MS (ESI)** *m/z*: 805.5 $[M+H]^+$。

【2062】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 7.02 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 4.4, 8.0 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.17 (dq, *J* = 2.8, 7.2 Hz, 4H), 3.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 3.08 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.67 - 2.63 (m, 10H), 2.28 (s, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.80 (s, 2H), 1.08 (s, 9H)

步驟 D. 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]哌嗪-1-基]乙酸之製備程序

【2063】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-

2-甲酸三級丁酯(230 mg，285.72 μmol，1 當量)及 LiOH•H2O (35.97 mg，857.15 μmol，3 當量)於 THF (1.2 mL)及 H_2O (0.4 mL)中之混合物攪拌 1.5 小時。濃縮反應混合物且由 H_2O (2 mL)再溶解，接著添加 1M HCl 以將 pH 調節至 2，過濾殘餘物且乾燥。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟。獲得呈白色固體狀之化合物 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]哌嗪-1-基]乙酸(206 mg，225.3 μmol，78.8%產率)。

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2064】 在 25°C下將 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]哌嗪-1-基]乙酸(150 mg，193.06 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(59.84 mg，231.68 μmol，1.2 當量)、HATU (73.41 mg，193.06 μmol，1 當量)及 DIPEA (74.86 mg，579.19 μmol，100.88 μL，3 當量)於 DMF (2 mL)中之混合物攪拌 10 小時。藉由添加 H_2O (2 mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯 6 mL (2 mL × 3)萃取。用飽和氯化鈉(3 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，得到殘餘物。反應混合物未經其他純化即用於下一步驟。獲得呈白色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，125.3 μmol，64.9%產率)。

【2065】 **MS (ESI)** *m/z:* 1017.6 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-

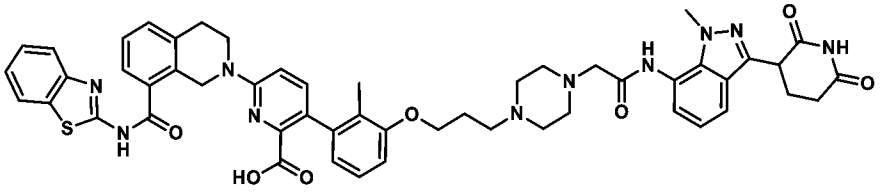
[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【2066】 在 40°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(120 mg，117.97 μmol，1 當量)及 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，114.49 當量)於 DCM (1 mL)中之混合物攪拌 3 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，獲得呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(42.32 mg，43.3 μmol，36.7%產率，98.3%純度)。

【2067】 **MS (ESI)** *m/z:* 961.2 $[M+H]^+$。

【2068】 **^{1}H NMR** (400 MHz, d_6-DMSO) δ = 10.88 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 5H), 3.16 (s, 3H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.52 (m, 10H), 2.41 - 2.28 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 5H)。

實例 121. 製備化合物 105



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-

(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 7-溴-3-碘-1-甲基-1H-吲唑之製備程序

【2069】 在 0°C下向化合物 7-溴-3-碘-1H-吲唑(298 g，849 mmol，1.00 當量)於 DMF (1.79 L)中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (415 g，1.27 mol，1.50 當量)，接著在 0°C下攪拌懸浮液 1 小時。接著在 0°C下將 CH_3I (181 g，1.27 mol，79 mL，1.50 當量)逐滴添加至反應物中，添加後，在 25°C下攪拌懸浮液 2 小時。將反應懸浮液傾倒至水(8.4 L)中且攪拌 10 分鐘。用乙酸乙酯(800 mL，400 mL)萃取水相。用鹽水(400 mL)洗滌經合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由管柱層析(SiO2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 0/1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之化合物 7-溴-3-碘-1-甲基-1H-吲唑(160 g，52.3%產率)。

【2070】 **MS (ESI)** *m/z:* 336.8 $[M+H]^+$

【2071】 **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H)。

步驟 B. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑之製備程序

【2072】 向化合物 7-溴-3-碘-1-甲基-1H-吲唑(140 g，415 mmol，1.00 當量)於二噁烷(980 mL)及 H_2O (490 mL)中之溶液中添加化合物(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)硼酸(139 g，415 mmol，1.00 當量)、K_3PO_4 (220 g，1.04 mol，2.50 當量)及 $Pd(PPh_3)_4$ (14.4 g，12.5 mmol，0.03 當量)。接著將懸浮液用 N_2 吹掃三次且在 90°C 下攪拌 24 小時。將反應物冷卻至 20°C且由矽藻土墊過濾。將濾液傾倒至水(900 mL)中且用乙酸乙酯(900 mL，450 mL)萃取水相。用鹽水(400 mL)洗滌經合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由管柱層析(SiO2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 0/1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之化合物 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(120 g，240 mmol，57.7%產率)。

【2073】 **MS (ESI)** *m/z:* 500.1 $[M+H]^+$

【2074】 **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.59 (m, 2H), 7.35 - 7.39 (m, 9H), 7.27 - 7.33 (m, 7H), 6.93 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 1.2 Hz, 4H), 4.35 (s, 3H)。

步驟 C. N-苯甲基-3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-胺之製備程序

【2075】 將化合物 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(120 g，240 mmol，1.00 當量)、苯基甲胺(38.6 g，360 mmol，39.2 mL，1.50 當量)、Cs_2CO_3 (156 g，479 mmol，2.00 當量)、BINAP (10.5 g，16.8 mmol，0.07 當量)及 $Pd_2(dba)_3$ (4.39 g，4.80 mmol，0.02 當量)於二噁烷(1.2 L)中之溶液脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 110°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。由矽藻土墊過濾反應懸浮液且用 THF (300 mL)洗滌濾餅。在真空下濃縮濾液。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 0/1)純化殘餘物。在 20°C下用 EtOH (250 mL)濕磨粗物質 1 小時。藉由過濾收集固體且在真空下乾燥，得到呈黃色固體狀之化合物 N-苯甲基-3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-胺(110 g，209 mmol，87.1%產率)。

【2076】 **MS (ESI)** *m/z:* 527.2 $[M+H]^+$

【2077】 **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.46 (m, 4H), 7.26 - 7.33 (m, 12H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H)), 6.74 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 4H), 4.40 (s, 5H)。

步驟 D. 3-(7-胺基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【2078】 向 N-苯甲基-3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-胺(60 g，114 mmol，1.00 當量)及 AcOH (6.84 g，114 mmol，6.52 mL，1.00 當量)於 THF

(300 mL)及 EtOH (300 mL)中之溶液中添加 Pd/C (15.0 g，10%純度)及 $Pd(OH)_2$ (15.0 g，21.4 mmol，20%純度)，接著在 50°C下於 50 psi (H_2)下攪拌懸浮液 12 小時。合併兩份反應物以供處理。過濾混合物，且用 THF (4.0 L)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。在 25°C下用 EtOAC/MTBE = 1/1 (150 mL)濕磨粗產物 5 小時。藉由過濾收集固體且在真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之 3-(7-胺基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(51.0 g，83.9%產率)。

【2079】 **MS (ESI)** *m/z:* 259.2 $[M+H]^+$

【2080】 **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.24 (dd, J = 4.4, 5.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H),3.58 - 3.61 (m, 1H), 2.58 - 2.64 (m, 2H), 2.26 - 2.29 (m, 1H), 2.15 - 2.16 (m, 1H)

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2081】 在 25°C下將 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]哌嗪-1-基]乙酸(200 mg，257.42 μmol，1 當量)、3-(7-胺基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(73.13 mg，283.16 μmol，1.1 當量)、HATU (97.88 mg，257.42 μmol，1 當量)及 DIPEA (99.81 mg，772.26 μmol，134.51 μL，3 當量)於 DMF (2 mL)中之混合物攪拌 10 小時。藉由添加 H_2O (2 mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯 6 mL (2 mL × 3)萃取。用飽和氯化鈉(3 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，得到殘餘物。殘餘物未經其他純化即用於下一步驟。獲得呈白色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基

-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(130 mg，108.6 μmol，42.2%產率，85%純度)。

MS (ESI) *m/z:* 1017.6 $[M+H]^+$。

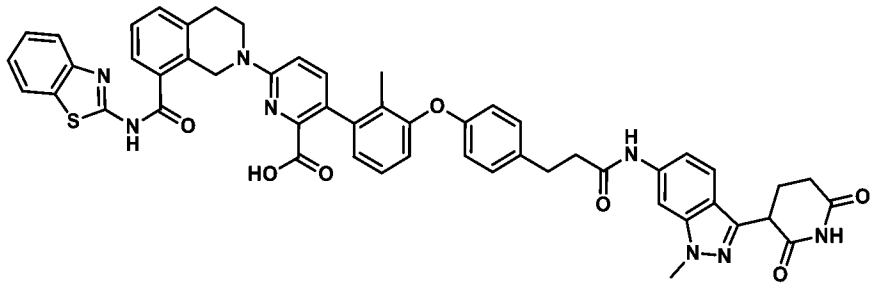
步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【2082】 在 40°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(130 mg，127.80 μmol，1 當量)及 TFA (14.57 mg，127.80 μmol，9.46 μL，1 當量)於 DCM (2 mL)中之混合物攪拌 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-*1H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(18.8 mg，18.6 μmol，14.6%產率，95.5%純度)。

【2083】 **MS (ESI)** *m/z:* 961.2 $[M+H]^+$。

【2084】 **^{1}H NMR** (400 MHz, d_6-DMSO) δ = 12.28 - 11.84 (m, 1H), 10.95 - 10.80 (m, 2H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 14.0, 7.6 Hz, 2H), 7.49 - 7.25 (m, 6H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.50 - 4.35 (m, 2H), 4.16 - 4.03 (m, 6H), 3.92 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.79 - 3.65 (m, 4H), 3.56 - 3.25 (m, 5H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.44 - 2.10 (m, 5H), 1.93 (s, 3H)。

實例 122. 製備化合物 107



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-3-側氧基-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-3-側氧基-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

在 25℃下向 3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]苯基]丙酸(200 mg，269.95 μmol，1.1 當量)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(63.38 mg，245.41 μmol，1 當量)、HATU (102.64 mg，269.95 μmol，1.1 當量)及 DIPEA (95.15 mg，736.24 μmol，128.24 μL，3 當量)。在 25℃下攪拌反應混合物 16 小時。用水(10 mL)稀釋反應混合物且過濾，得到殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-3-側氧基-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(240 mg，粗物質)。

【2085】 **MS (ESI)** *m/z*: 981.5 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-3-側氧基-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

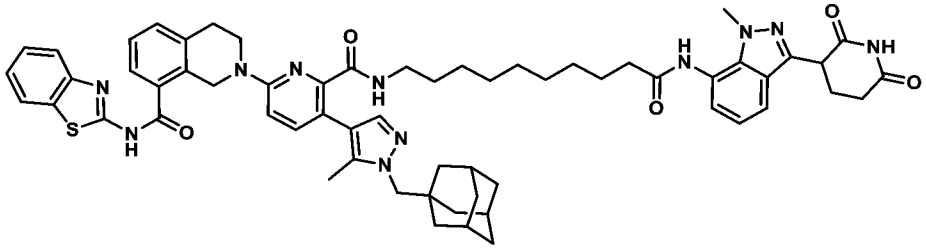
【2086】 在 40℃下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-

2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-3-側氧基-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(240 mg，244.62 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (1.5 mL)中之溶液攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-3-側氧基-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(40.5 mg，41.4 μmol，16.9%產率，99.2%純度)。

【2087】 **MS (ESI)** *m/z*: 925.6 $[M+H]^+$。

【2088】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.31 (m, 8H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 4.99 (s, 2H), 4.31 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.91 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.94 - 2.87 (m, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 4H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.20 - 2.17 (m, 1H), 1.89 (s, 3H)

實例 123. 製備化合物 109



2-(5-(1-((3R,5R,7R)-金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((10-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-10-側氧基癸基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

步驟 A. 10-胺基癸酸甲酯之製備程序

【2089】 在 25°C下向 10-胺基癸酸(1 g，5.34 mmol，1 當量)於 MeOH (10 mL)中之溶液中添加 $SOCl_2$ (952.89 mg，8.01 mmol，581.03 μL，1.5 當量)。在 70°C

下攪拌反應混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈灰白色固體狀之 10-胺基癸酸甲酯(1.22 g，粗物質)。

【2090】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ = 3.64 (s, 3H), 2.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.58-1.68 (m, 4H), 1.40 - 1.32 (m, 10H)。

步驟 B. 10-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲醯胺基)癸酸甲酯之製備程序

【2091】 在 25°C下向 3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)吡啶甲酸(1 g，1.52 mmol，1 當量)於 DMF (10 mL)中之溶液中添加 10-胺基癸酸甲酯(360.90 mg，1.52 mmol，1 當量，HCl)、HATU (577.15 mg，1.52 mmol，1 當量)及 DIPEA (588.53 mg，4.55 mmol，793.17 μL，3 當量)。在 25°C下攪拌反應混合物 1.5 小時。用 H_2O (10 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (30 mL × 3)萃取。用 $NaHCO_3$ (10 mL × 3)、鹽水(10 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-8% MeOH/DCM 之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 10-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-*1H*-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)吡啶甲醯胺基)癸酸甲酯(861 mg，989.7 μmol，65.2%產率，96.8%純度)。

【2092】 **MS (ESI)** *m/z*: 842.9 $[M+H]^+$。

步驟 C. 10-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲醯胺基)癸酸之製備程序

【2093】 在 25°C下向 10-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-*1H*-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)吡啶甲醯胺基)癸酸甲酯(831 mg，986.82 μmol，1 當量)於 THF (1 mL)及 H_2O (0.1 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (124.23 mg，2.96 mmol，3 當量)。在 40°C下攪拌反應混合物 20 小時。

在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。用水(4 mL)處理殘餘物。藉由逐步添加 1 M HCl 將 pH 調節至約 3。過濾混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 10-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)吡啶甲醯胺基)癸酸(670 mg，778.6 μmol，78.9%產率，96.2%純度)。

【2094】 **MS (ESI)** *m/z*: 828.8 $[M+H]^+$。

【2095】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.93 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.08 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 6H), 1.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H), 1.57 - 1.51 (m, 2H), 1.42 (s, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 4H), 1.16 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H)

步驟 D. 2-(5-(1-((3R,5R,7R)-金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((10-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-10-側氧基癸基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺之製備程序

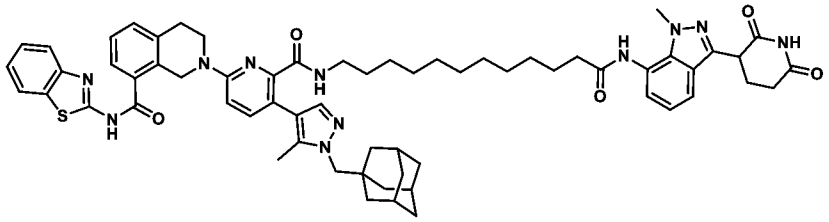
【2096】 在 25°C下向 10-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)吡啶甲醯胺基)癸酸(100.00 mg，120.76 μmol，1 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 3-(7-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(31.19 mg，120.76 μmol，1 當量)、HATU (45.92 mg，120.76 μmol，1 當量)及 DIPEA (46.82 mg，362.29 μmol，63.10 μL，3 當量)。在 25°C下攪拌反應混合物 16 小時。在 25°C下藉由添加水 1 mL 淬滅反應混合物，且過濾，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，獲得呈黃色固體狀之化合物 2-(5-(1-((3R,5R,7R)-金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-((10-((3-

(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-10-側氧基癸基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-*N*-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺(29.2 mg，25.6 μmol，21.2%產率，93.5%純度)。

【2097】 **MS (ESI)** *m/z*: 1068.3 $[M+H]^+$

【2098】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.85 - 12.80 (m, 1H), 10.91 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.37 (dd, *J* = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.01 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 3H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.91 (s, 4H), 1.66 - 1.59 (m, 5H), 1.56 (s, 2H), 1.51 (s, 7H), 1.33 - 1.20 (m, 7H), 1.20 - 1.07 (m, 7H)

實例 124. 製備化合物 110



2-(5-(1-((3r,5r,7r)-金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((12-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-12-側氧基十二烷基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

步驟 A. 12-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲醯胺基)十二烷酸甲酯之製備程序

【2099】 在 25℃下向 3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)吡啶甲酸(1 g，1.52 mmol，1 當量)於 DMF (10 mL)中之溶液中添加 12-胺基十二烷酸甲酯;鹽酸鹽(403.48 mg，1.52 mmol，1 當量)、DIPEA (588.53 mg，4.55 mmol，793.17 μL，3 當量)及 HATU

(577.15 mg，1.52 mmol，1 當量)。在 25°C下攪拌反應混合物 1.5 小時。用 H_2O (10 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (30 mL × 3)萃取。用 $NaHCO_3$ (10 mL × 3)、鹽水(10 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-8% MeOH/DCM 之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 12-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)吡啶甲醯胺基)十二烷酸甲酯(1 g，1.1 mmol，74.0%產率，97.8%純度)。

【2100】 **MS (ESI)** *m/z*: 871.0 $[M+H]^+$。

步驟 B. 12-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲醯胺基)十二烷酸之製備程序

【2101】 在 25°C下向 12-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)吡啶甲醯胺基)十二烷酸甲酯(970 mg，1.11 mmol，1 當量)於 THF (1 mL)及 H_2O (0.1 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (140.34 mg，3.34 mmol，3 當量)。在 40°C下攪拌反應混合物 20 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。用水(4 mL)處理殘餘物。藉由逐步添加 1 M HCl 將 pH 調節至約 3。過濾混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 12-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)吡啶甲醯胺基)十二烷酸(658 mg，732.3 μmol，65.6%產率，95.2%純度)。

【2102】 **MS (ESI)** *m/z*: 856.9 $[M+H]^+$。

【2103】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.06 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.04 - 2.97 (m, 4H), 2.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.67 -

1.55 (m, 6H), 1.52 (s, 7H), 1.49 - 1.44 (m, 2H), 1.30 - 1.25 (m, 2H), 1.24 - 1.17 (m, 7H), 1.11 (d, *J* = 11.6 Hz, 6H)

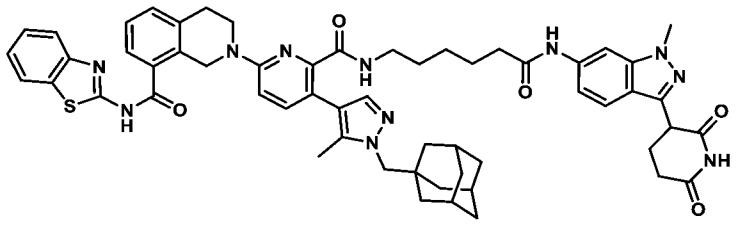
步驟 C. 2-(5-(1-((3r,5r,7r)-金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((12-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-12-側氧基十二烷基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺之製備程序

【2104】 將 12-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)吡啶甲醯胺基)十二烷酸(80.00 mg，93.44 μmol，1 當量)、3-(7-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(26.55 mg，102.79 μmol，1.10 當量)、HATU (39.08 mg，102.79 μmol，1.10 當量)、TEA (47.28 mg，467.22 μmol，65.03 μL，5.00 當量)於 DMF (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 20°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 2-(5-(1-((*3r,5r,7r*)-金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-*1H*-吡唑-4-基)-6-((12-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-7-基)胺基)-12-側氧基十二烷基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-*N*-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺(16.3 mg，14.3 μmol，15.3%產率，96.3%純度)。

【2105】 **MS (ESI)** *m/z*: 1096.3 $[M+1]^+$。

【2106】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 3H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.07 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.84 - 2.65 (m, 2H), 2.52 - 2.39 (m, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.78 - 1.69 (m, 5H), 1.69 - 1.64 (m, 3H), 1.61 (d, *J* = 1.6 Hz, 6H), 1.47 - 1.38 (m, 4H), 1.36 - 1.27 (m, 5H), 1.23 - 1.16 (s, 7H)

實例 125. 製備化合物 111



2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-側氧基己基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

步驟 A. 6-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲醯胺基)己酸甲酯之製備程序

【2107】 向 3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)吡啶甲酸(1 g，1.52 mmol，1 當量)於 DMF (10 mL)及 6-胺基己酸甲酯(551.48 mg，3.04 mmol，2 當量，HCl)中之溶液中添加 HATU (692.58 mg，1.82 mmol，1.2 當量)及 DIEA (588.53 mg，4.55 mmol，793.17 µL，3 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。用水逐滴處理混合物，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟矽膠層析(0-60%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)吡啶甲醯胺基)己酸甲酯(690 mg，816.4 µmol，53.7%產率，93%純度)。

【2108】 **MS (ESI)** *m/z*: 786.9 $[M+H]^+$

步驟 B. 6-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲醯胺基)己酸之製備程序

【2109】 向 6-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)吡啶甲醯胺基)己酸甲酯(670 mg，852.42 µmol，1 當量)於 THF (7 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (1 M，2.56 mL，

3 當量)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。向反應混合物中添加 HCl (1 M)至 pH= 6，過濾，得到濾餅。在 25℃下用 CH_3CN (5 mL)濕磨粗產物 0.5 小時，得到呈黃色固體狀之 6-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)吡啶甲醯胺基)己酸(552.07 mg，642.20 μmol，75.3%產率，89.8%純度)。

【2110】 **MS (ESI)** *m/z*: 772.1 $[M+H]^+$

【2111】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.10 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 4H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.89 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.04 - 2.98 (m, 4H), 2.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.68 - 1.61 (m, 4H), 1.58 - 1.51 (m, 10H), 1.41 - 1.36 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m, 2H), 1.15 - 1.08 (m, 2H)。

步驟 C. 2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-側氧基己基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺之製備程序

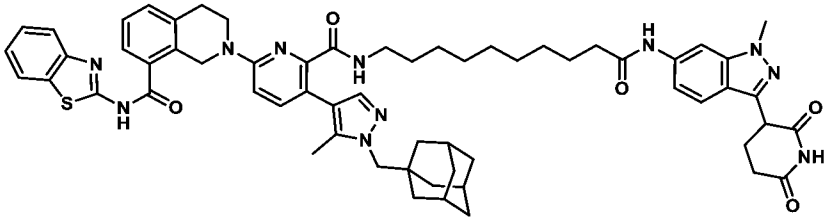
【2112】 向 6-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲醯胺基)己酸(80 mg，103.63 μmol，1 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(29.44 mg，113.99 μmol，1.1 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 HATU (47.28 mg，124.36 μmol，1.2 當量)及 DIEA (40.18 mg，310.89 μmol，54.15 μL，3 當量)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-6-側氧基己基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

(68.6 mg，62.5 μmol，60.3%產率，92.1%純度)。

【2113】 **MS (ESI)** *m/z*: 1012.4 $[M+H]^+$

【2114】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.92 - 12.80 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 5H), 3.66 (s, 2H), 3.07 - 2.97 (m, 4H), 2.64 - 2.61 (m, 1H), 2.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.64 - 1.58 (m, 3H), 1.56 - 1.46 (m, 12H), 1.38 - 1.32 (m, 2H), 1.22 - 1.14 (m, 2H)。

實例 126. 製備化合物 112



2-[5-[1-(1-金剛烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[[10-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-10-側氧基-癸基]胺甲醯基]-2-吡啶基]-N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-8-甲醯胺

步驟 A. 2-[5-[1-(1-金剛烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[[10-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-10-側氧基-癸基]胺甲醯基]-2-吡啶基]-N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-8-甲醯胺之製備程序

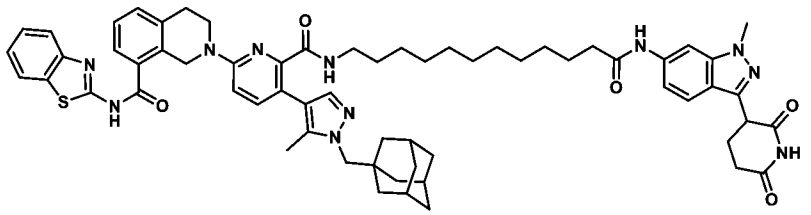
【2115】 向 10-[[3-[1-(1-金剛烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]吡啶-2-羰基]胺基]癸酸(80 mg，96.61 μmol，1 當量)、HATU (36.73 mg，96.61 μmol，1 當量)及 DIPEA (37.46 mg，289.83 μmol，50.48 μL，3 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(27.45 mg，106.27 μmol，1.1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 6

小時。將混合物濃縮成殘餘物。藉由製備型 TLC (乙酸乙酯:MeOH = 30:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 2-[5-[1-(1-金剛烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[[10-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-10-側氧基-癸基]胺甲醯基]-2-吡啶基]-*N*-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-8-甲醯胺(25.6 mg，22.5 μmol，23.3%產率，93.6%純度)。

【2116】 **MS (ESI)** *m/z*: 535.1 $[M+2H]^+$。

【2117】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.06 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 4H), 7.08 (dt, *J* = 1.6, 4.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.14 - 5.10 (m, 2H), 4.34 - 4.30 (m, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 - 3.90 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 2H), 3.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.80 - 2.69 (m, 3H), 2.46 - 2.29 (m, 5H), 2.23 - 2.16 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 4H), 1.70 - 1.65 (m, 5H), 1.61 - 1.56 (m, 3H), 1.32 - 1.26 (m, 6H), 1.20 - 1.18 (m, 4H)。

實例 127. 製備化合物 113



2-(5-(1-((3r,5r,7r)-金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((12-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-12-側氧基十二烷基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

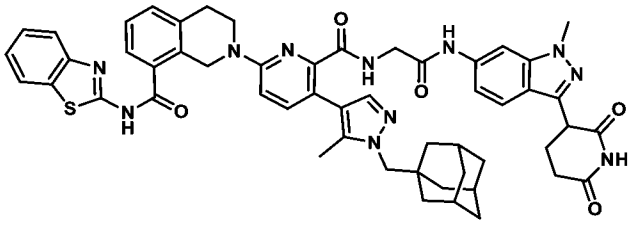
步驟 A. 2-(5-(1-((3r,5r,7r)-金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((12-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-12-側氧基十二烷基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺之製備程序

【2118】 將 12-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-*1H*-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)吡啶甲醯胺基)十二烷酸(60.00 mg，70.08 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(18.10 mg，70.08 μmol，1.00 當量)、TEA (21.27 mg，210.24 μmol，29.26 μL，3.00 當量)、HATU (29.31 mg，77.09 μmol，1.10 當量)於 DMF (1 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 20°C下於 N_2 氛圍下攪拌 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之 2-(5-(1-((*3r*,*5r*,*7r*)-金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-*1H*-吡唑-4-基)-6-((12-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-6-基)胺基)-12-側氧基十二烷基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-*N*-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺(18.6 mg，16.1 μmol，23.0%產率，95.3%純度)。

【2119】 **MS (ESI)** *m/z*: 1096.5 $[M+1]^+$。

【2120】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.52 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 4H), 7.07 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.83 - 2.65 (m, 2H), 2.49 - 2.36 (m, 3H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.76 - 1.68 (m, 5H), 1.66 (s, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.42 - 1.27 (m, 9H), 1.20 - 1.14 (s, 7H)

實例 128. 製備化合物 115



2-(5-(1-((1R,3S)-金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-N-

(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

步驟 A. 1-(1-金剛烷基甲基)吡唑之製備程序

【2121】 向 1*H*-吡唑(13.50 g，198.30 mmol，1.00 當量)於 DMF (200 mL)中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (129.22 g，396.61 mmol，2.00 當量)及 1-(溴甲基)金剛烷(45.44 g，198.30 mmol，1.00 當量)。在 80°C下攪拌混合物 12 小時。用水(600 mL)稀釋反應物且用乙酸乙酯(300 mL × 2)萃取。用鹽水(150 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 50/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 1-(1-金剛烷基甲基)吡唑(42 g，194.1 mmol，97.9%產率)。

【2122】 **MS (ESI)** *m/z*: 217.3 $[M+H]^+$。

【2123】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ =7.51 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.26 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.70 (s, 2H), 1.64 - 1.57 (m, 4H), 1.53 (s, 6H)

步驟 B. 1-(1-金剛烷基甲基)-4-碘-吡唑之製備程序

【2124】 向 1-(1-金剛烷基甲基)吡唑(38.00 g，175.66 mmol，1.00 當量)於 DMF (400 mL)中之溶液中添加 NIS (51.38 g，228.36 mmol，1.30 當量)。在 40°C下攪拌混合物 10 小時。用水(1.5 L)稀釋反應物且用乙酸乙酯(1L × 2)萃取。用鹽水(1500 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈紅色固體狀之 1-(1-金剛烷基甲基)-4-碘-吡唑(60.00 g，175.3 mmol，99.8%產率)。

【2125】 **MS (ESI)** *m/z*: 342.9 $[M+H]^+$。

步驟 C. 1-(1-金剛烷基甲基)-4-碘-5-甲基-吡唑之製備程序

【2126】 在-75°C下向 1-(1-金剛烷基甲基)-4-碘-吡唑(30.00 g，87.66 mmol，1.00 當量)於 THF (300 mL)中之溶液中逐滴添加 LDA (2 M，78.90 mL，1.80 當量)。

攪拌反應物 2 小時，在此期間溫度升至-20°C。逐滴添加 MeI (16.18 g，113.96 mmol，7.09 mL，1.30 當量)。在 25°C下攪拌反應物 10 小時。用水(200 mL)稀釋反應物且用乙酸乙酯(200 mL × 2)萃取。用鹽水(60 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，二氯甲烷:甲醇 = 100/1 至 20/1)純化殘餘物，得到殘餘物。在 25°C下用石油醚=100 mL 濕磨粗產物 30 分鐘，得到呈紅色固體狀之 1-(1-金剛烷基甲基)-4-碘-5-甲基-吡唑(26 g，72.9 mmol，83.2%產率)。

【2127】 **MS (ESI)** *m/z*: 356.9 $[M+H]^+$。

【2128】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.37 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.61 (s, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 4H), 1.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 6H)

步驟 D. 1-(1-金剛烷基甲基)-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑之製備程序

【2129】 向 1-(1-金剛烷基甲基)-4-碘-5-甲基-吡唑(15.00 g，42.11 mmol，1 當量)於二噁烷(150 mL)中之溶液中添加 TEA (12.78 g，126.32 mmol，17.58 mL，3.00 當量)、$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (3.44 g，4.21 mmol，0.10 當量)及 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(10.78 g，84.21 mmol，12.22 mL，2.00 當量)。在 100°C 下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 10/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 1-(1-金剛烷基甲基)-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑(12 g，33.6 mmol，79.9%產率)。

【2130】 **MS (ESI)** *m/z*: 357.1 $[M+H]^+$。

【2131】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.71 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.73 - 1.68 (m, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 6H), 1.33 (s, 12H)。

步驟 E. 3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺

甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2132】 將 1-(1-金剛烷基甲基)-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑(4.10 g，11.49 mmol，1.30 當量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-溴吡啶甲酸三級丁酯(5.00 g，8.84 mmol，1.00 當量)、Ad2nBup-Pd-G3 (643.94 mg，884.20 μmol，0.10 當量)、K_2CO_3 (3.67 g，26.53 mmol，3.00 當量)於二噁烷(50 mL)及 H_2O (15 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。用水(120 mL)稀釋反應物且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(150 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 1/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)吡啶甲酸三級丁酯(6.00 g，6.6 mmol，74.9%產率，79%純度)。

【2133】 **MS (ESI)** *m/z*: 715.1 $[M+H]^+$。

步驟 F. 3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸之製備程序

【2134】 向 3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)吡啶甲酸三級丁酯(12.00 g，16.79 mmol，1.00 當量)於 DCM (100 mL)中之溶液中添加 TFA (123.20 g，1.08 mol，80 mL，64.37 當量)。在 40°C下攪拌混合物 1 小時。用 DCM (300 mL)稀釋反應物且用水(800 mL × 3)萃取。用鹽水(500 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。在 25°C下用 MeCN (100mL)濕磨粗產物 12 小時，得到呈黃色固體狀之 3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)吡啶甲酸(11 g，16.70 mmol，99.47%產率)。

【2135】 **MS (ESI)** *m/z*: 659.1 $[M+H]^+$。

【2136】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ = 12.96 - 12.77 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.32 (m, 6H), 7.27 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.02 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.67 - 1.62 (m, 3H), 1.58 - 1.50 (m, 9H)。

步驟 G. 2-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲醯胺基)乙酸甲酯之製備程序

【2137】 向 3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)吡啶甲酸(940.00 mg，1.43 mmol，1.00 當量)於 DMF (10 mL)中之溶液中添加 HATU (651.02 mg，1.71 mmol，1.20 當量)、DIEA (553.22 mg，4.28 mmol，745.58 uL，3.00 當量)及 2-胺基乙酸甲酯(214.97 mg，1.71 mmol，1.20 當量，HCl)。在 25℃下攪拌混合物 1 小時。用水(80 mL)稀釋反應物且用乙酸乙酯 50 mL (50 mL × 3)萃取。用鹽水 60 mL (60 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 1/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 2-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)吡啶甲醯胺基)乙酸甲酯(900 mg，1.1 mmol，82.1%產率，95%純度)。

【2138】 **MS (ESI)** *m/z*: 730.1 $[M+H]^+$。

步驟 H. 2-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲醯胺基)乙酸之製備程序

【2139】 向 2-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)吡啶甲醯胺基)乙酸甲酯(900.00 mg，1.23 mmol，1.00 當量)於 THF (10 mL)及 H_2O (3 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$

(155.23 mg，3.70 mmol，3.00 當量)。在 25℃下攪拌混合物 2 小時。用 1M HCl 將反應混合物酸化至 pH=5 且用 DCM (50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。在 25℃下用石油醚:乙酸乙酯 = 1:1 (10mL)濕磨粗產物 30 分鐘，得到呈黃色固體狀之 2-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)吡啶甲醯胺基)乙酸(500.3 mg，698.8 μmol，56.6%產率)。

【2140】 **MS (ESI)** m/z: 716.2 $[M+H]^+$。

【2141】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ = 12.67 - 12.39 (m, 1H), 8.63 - 8.54 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.32 (m, 6H), 7.29 (s, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.97 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.68 - 1.63 (m, 3H), 1.59 - 1.52 (m, 9H)

步驟 I. 2-(5-(1-((1R,3S)-金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺之製備程序

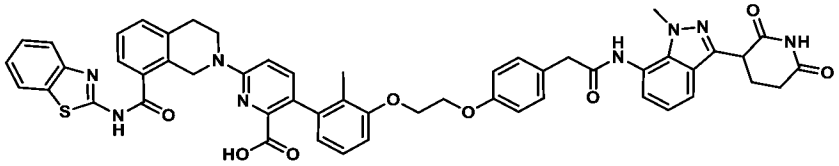
【2142】 在 25℃下將 2-(3-(1-(金剛烷-1-基甲基)-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)吡啶甲醯胺基)乙酸(60 mg，83.82 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(21.65 mg，83.82 μmol，1 當量)、HATU (31.87 mg，83.82 μmol，1 當量)及 DIPEA (32.50 mg，251.45 μmol，43.80 μL，3 當量)於 DMF (0.6 mL)中之混合物攪拌 1 小時，接著在 25℃下將 2-[[3-[1-(1-金剛烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]吡啶-2-羰基]胺基]乙酸(60 mg，83.82 μmol，1 當量)添加至混合物中，接著在 25℃下攪拌 14 小時。過濾混合物，且藉由製備型 HPLC 純化濾液，得到呈黃色固體狀之 2-(5-(1-((1*R*,3*S*)-金剛烷-1-基甲

基)-5-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-((2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-*N*-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺(13.9 mg，12.8 μmol，15.3%產率，97.5%純度)。

【2143】 **MS (ESI)** *m/z*: 965.5 $[M+H]^+$。

【2144】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.28 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 - 7.62 (m, 4H), 7.36 - 7.42 (m, 3H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.35 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.00 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.11 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.74 - 2.84 (m, 2H), 2.44 - 2.52 (m, 1H), 2.34 (dd, *J* = 13.2,6.0 Hz, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.68-1.71 (m, 2H), 1.57-1.63 (m, 10H)。

實例 129. 製備化合物 118



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]苯氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 1-溴-3-(2-溴乙氧基)-2-甲基苯之製備程序

【2145】 將 3-溴-2-甲基苯酚(2 g，10.69 mmol，1 當量)、1,2-二溴乙烷(10.00 g，53.23 mmol，4.02 mL，5.00 當量)及 K_2CO_3 (4.41 g，31.94 mmol，3 當量)於 CH_3CN (20 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 80°C下攪拌 12 小時。濃縮反應混合物並用水 30 mL 稀釋且用 EtOAc (30 mL × 3)萃取。用鹽水(30 mL × 3)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，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 1-溴-3-(2-溴乙氧基)-2-甲基苯(1.8 g，6.1 mmol，57.5%產率)。

【2146】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 2H), 3.73 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H)

步驟 B. 2-(4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)苯基)乙酸甲酯之製備程序

【2147】 將 1-溴-3-(2-溴乙氧基)-2-甲基苯(200 mg，680.31 μmol，1 當量)、2-(4-羥苯基)乙酸甲酯(135.66 mg，816.37 μmol，1.2 當量)及 K_2CO_3 (282.07 mg，2.04 mmol，3 當量)於 CH_3CN (3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 8:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 2-(4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)苯基)乙酸甲酯(150 mg，395.5 μmol，58.1%產率)。

【2148】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.23 - 7.16 (m, 3H), 7.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 3H), 4.36 - 4.33 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2149】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(218.05 mg，355.97 μmol，0.9 當量)、2-(4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)苯基)乙酸甲酯(150 mg，395.52 μmol，1 當量)、KF (1.5 M，791.05 μL)及 Ad_2nBup-Pd-G_3 (28.80 mg，39.55 μmol，0.1 當量)在微波管中溶於 1,4-二噁烷(4 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 2 小時。用水(30 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (30 mL × 3)萃取。用鹽水(30 mL × 2)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，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 1.5:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-

基)-3-(3-(2-(4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(220 mg，280.2 μmol，70.8%產率)。

【2150】 **MS (ESI)** *m/z:* 785.4 $[M+H]^+$

步驟 D. 2-(4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙氧基)苯基)乙酸之製備程序

【2151】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(220 mg，280.28 μmol，1 當量)及 $LiOH•H_2O$ (35.29 mg，840.85 μmol，3 當量)於 THF (1.6 mL)及 H_2O (0.4 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌 1 小時。用水(30 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (30 mL × 3)萃取。用鹽水(30 mL × 3)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，得到呈黃色固體狀之 2-(4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙氧基)苯基)乙酸(380 mg，粗物質)。

【2152】 **MS (ESI)** *m/z*: 771.6 $[M+H]^+$

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]苯氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2153】 將 2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙氧基]苯基]乙酸(180 mg，233.50 μmol，1 當量)、3-(7-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(60.31 mg，233.50 μmol，1 當量)、DIEA (90.53 mg，700.50 μmol，122.01 μL，3 當量)於 DMF (3 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 25°C下攪拌 5 分鐘。5 分鐘後，添加 HATU (106.54 mg，280.20 μmol，1.2 當量)，在 40°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。

用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (25 mL × 3)萃取。用鹽水(15 mL × 3)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，得到殘餘物。殘餘物未經純化即用於下一步驟中。獲得呈黃色油狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]苯氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(200 mg，粗物質)。

【2154】 **MS (ESI)** *m/z*: 1011.3 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]苯氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

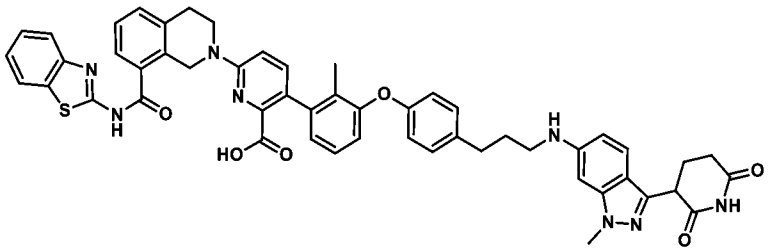
【2155】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]苯氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(200 mg，197.79 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 40°C下於 N_2 氛圍下攪拌 3 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]苯氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(25.65 mg，26.6 μmol，13.4%產率，99.2%純度)。

【2156】 **MS (ESI)** *m/z*: 956.2 $[M+H]^+$

【2157】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.88 - 12.80 (m, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.24 (m, 5H), 7.14 - 7.04 (m, 3H), 7.00 - 6.94 (m, 4H), 6.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 5H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.87 (s,

3H), 3.65 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 1.89 (s, 3H)

實例 130. 製備化合物 123



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙酸乙酯之製備程序

【2158】 將 3-(4-羥苯基)丙酸乙酯(5 g，25.74 mmol，1 當量)、1,3-二溴-2-甲基-苯(12.87 g，51.49 mmol，2 當量)、Cs_2CO_3 (10.07 g，30.89 mmol，1.2 當量)及 2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮(1.19 g，6.44 mmol，1.33 mL，0.25 當量)於 NMP (50 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃，接著將 CuI (2.45 g，12.87 mmol，0.5 當量)添加至混合物中且在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物，且用水 30 mL 稀釋濾液並用乙酸乙酯(40 mL × 2)萃取。用鹽水(20 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈無色油狀之化合物 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙酸乙酯(7.6 g，20.9 mmol，81.2%產率)。

【2159】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 3H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

步驟 B. 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙-1-醇之製備程序

【2160】 在 0°C下向 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙酸乙酯(7.6 g，20.92 mmol，1 當量)於 THF (70 mL)中之混合物中緩慢添加 $LiAlH_4$ (794.01 mg，20.92

mmol，1 當量)，接著在 25℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。將混合物緩慢傾倒至冰水(150 mL)中且將 pH 酸化至 pH 4-5，用 EtOAc (60 mL × 3)萃取，用鹽水(30 mL × 2)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈黃色油狀之化合物 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙-1-醇(6 g，18.6 mmol，89.2%產率)。

【2161】 **^{1}H NMR** (HNMR, 400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 3H), 3.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70 - 2.66 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.91 - 1.83 (m, 2H)

步驟 C. 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙醛之製備程序

【2162】 在-70℃下向乙二醯二氯(2.37 g，18.68 mmol，1.64 mL，2 當量)於 DCM (5 mL)中之溶液中添加 DMSO (2.92 g，37.36 mmol，2.92 mL，4 當量)於 DCM (5 mL)中之混合物且攪拌 0.5 小時。且將含 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙-1-醇(3 g，9.34 mmol，1 當量)之 DCM (5 mL)攪拌 10 分鐘且添加至混合物中持續 20 分鐘。將 TEA (5.67 g，56.04 mmol，7.80 mL，6 當量)添加至混合物中且在-70℃下攪拌 2 小時。在 0℃下藉由添加水 60 mL 淬滅反應混合物，接著用 DCM 90 mL (30 mL × 2)萃取。用鹽水 40 mL (20 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-15%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙醛(2.6 g，8.1 mmol，87.21%產率)。

【2163】 **^{1}H NMR** (HNMR, 400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.84 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 3H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 2.82 - 2.76 (m, 2H), 2.34 (s, 3H)

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)苯氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2164】 將 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]丙醛(100 mg，313.29 μmol，1 當

量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(153.52 mg，250.63 μmol，0.8 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (45.63 mg，62.66 μmol，0.2 當量)、K_2CO_3 (1.5 M，313.29 μL，1.5 當量)於 1,4-二噁烷(1 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 80°C下於 N_2 氛圍下攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)苯氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，107.3 μmol，11.4%產率，77.7%純度)。

【2165】 **MS (ESI)** *m/z*: 725.2 $[M+H]^+$

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2166】 在 25°C下於 N_2 氛圍下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)苯氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，137.96 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(35.63 mg，137.96 μmol，1 當量)、HCOOH (6.63 mg，137.96 μmol，1 當量)及 $NaBH(OAc)_3$ (43.86 mg，206.94 μmol，1.5 當量)於 DCM (1 mL)中之混合物攪拌 15 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。獲得呈黃色固體狀之粗產物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(120 mg，粗物質)且未經進一步純化即用於下一步驟中。

【2167】 **MS (ESI)** *m/z*: 969.4 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-

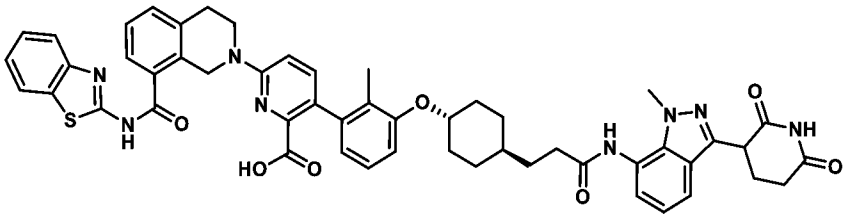
[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【2168】 在 25°C下於 N_2 氛圍下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(120 mg，124.08 μmol，1 當量)、TFA (42.44 mg，372.23 μmol，27.56 μL，3 當量)於 DCM (1 mL)中之混合物攪拌 44 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(29.69 mg，22.8 μmol，18.4%產率，69.9%純度)。

【2169】 **MS (ESI)** *m/z*: 911.4 $[M+H]^+$

【2170】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.86 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* =8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.34 - 7.15 (m, 4H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 6.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.23 (dd, *J* = 5.2, 8.4 Hz, 1H), 3.98 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.17 - 3.12 (m, 2H), 3.09 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.76 - 2.72 (m, 2H), 2.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.24 - 2.10 (m, 2H), 1.96 (s, 3H)

實例 131. 製備化合物 124a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-3-側氧基丙基)環己基)

氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲酸乙酯之製備程序

【2171】 在 0°C下向 4-羥基環己烷甲酸乙酯(10 g，58.06 mmol，1 當量)、3-溴-2-甲基-苯酚(11.95 g，63.87 mmol，1.1 當量)及 PPh_3 (24.37 g，92.90 mmol，1.6 當量)於 THF (100 mL)中之溶液中添加 DIAD (18.79 g，92.90 mmol，18.06 mL，1.6 當量)。接著在 25°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲酸乙酯(3.6 g，10.55 mmol，18.17%產率)。

【2172】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 3H), 2.39 - 2.35 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.19 - 2.14 (m, 2H), 2.09 - 2.04 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 5H), 1.26 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

步驟 B. [4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]甲醇之製備程序

【2173】 在 0°C下向 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲酸乙酯(3.6 g，10.55 mmol，1 當量)於 THF (15 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (480.49 mg，12.66 mmol，1.2 當量)。接著在 25°C下攪拌混合物 1.5 小時。藉由添加 Na_2SO_4•$10H_2O$ (1 g)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之化合物[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]甲醇(2.96 g，粗物質)。

【2174】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 3.50 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20 - 2.14 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 3H), 1.14 - 1.04 (m, 2H)。

步驟 C. 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲醛之製備程序

【2175】 在-70°C下於 N_2 氛圍下向 DMSO (3.09 g，39.57 mmol，3.09 mL，4 當量)於 DCM (10 mL)中之溶液中逐滴添加$(COCl)_2$ (2.51 g，19.79 mmol，1.73 mL，2 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液。在-70°C下攪拌混合物 1 小時。此後，在-70°C下逐滴添加含[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]甲醇(2.96 g，9.89 mmol，1 當量)之 DCM (10 mL)。在-70°C下攪拌溶液 1 小時。接著將 TEA (6.01 g，59.36 mmol，8.26 mL，6 當量)添加至溶液中。在-70°C下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 0.5 小時。藉由添加 H_2O (10 mL)淬滅反應混合物，接著用 DCM (10 mL)稀釋且用 DCM (10 mL × 3)萃取。用 H_2O 5 mL × 3 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，得到呈白色固體狀之化合物 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲醛(3 g，粗物質)。

【2176】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.62 - 9.59 (m, 1H), 7.16 - 7.01 (m, 3H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.25 - 2.18 (m, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 4H), 1.50 - 1.38 (m, 4H)。

步驟 D. (E)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙-2-烯酸乙酯之製備程序

【2177】 在 0°C下向 NaH (56.52 mg，1.41 mmol，60%純度，2.1 當量)於 THF (3 mL)中之溶液中添加 2-二乙氧基磷醯基乙酸乙酯(301.75 mg，1.35 mmol，267.04 µL，2 當量)。接著添加 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲醛(200 mg，672.98 µmol，1 當量)且在 25°C下攪拌混合物 6 小時。在 0°C下藉由添加飽和 NH_4Cl (5 mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(5 mL)稀釋且用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。用 H_2O (10 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*E*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙-2-烯酸乙酯(140 mg，362.1 µmol，53.8%產率，95%純度)。

【2178】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.87 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 1.2, 15.6 Hz, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.33 - 1.26 (m, 5H)。

步驟 E. 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙酸乙酯之製備程序

【2179】 將(*E*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙-2-烯酸乙酯(1.6 g，4.36 mmol，1 當量)及 PtO_2 (98.92 mg，435.64 μmol，0.1 當量)於 EtOH (15 mL)中之混合物脫氣且用 H_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 H_2 (15 Psi)氛圍下攪拌混合物 3 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙酸乙酯(1.4 g，3.7 mmol，87.0%產率)。

【2180】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.55 - 1.42 (m, 2H), 1.39 - 1.21 (m, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.11 - 0.97 (m, 2H)。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2181】 將 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙酸乙酯(200 mg，541.58 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(546.40 mg，758.21 μmol，85%純度，1.4 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(78.88 mg，108.32 μmol，0.2 當量)及 K_2CO_3 (1.5 M，541.58 μL，1.5 當量)於二噁烷(2.5 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 100°C下於微波下攪

拌 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化混合物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(440 mg，粗物質)。

【2182】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.59 - 6.49 (m, 1H), 5.03 - 4.90 (m, 2H), 4.27 - 4.14 (m, 1H), 4.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.87 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.50 - 1.42 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.19 - 1.17 (m, 3H), 1.07 (s, 2H), 1.00 (s, 9H)。

步驟 G. 3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸之製備程序

【2183】 在25°C下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(440 mg，567.77 μmol，1 當量)、LiOH•H_2O (71.47 mg，1.70 mmol，3 當量)於 THF (1.2 mL)及 H_2O (0.4 mL)中之混合物攪拌 1.5 小時。濃縮混合物且由 H_2O (2 mL)再溶解，接著添加 1M HCl 以將 pH 調節至 2。過濾殘餘物且乾燥，獲得呈灰色固體狀之 3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸(380 mg，508.7 μmol，89.6%產率)。

步驟 H. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2184】 在 25℃下將 3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸(150 mg，200.83 μmol，1 當量)、3-(7-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(57.06 mg，220.91 μmol，1.1 當量)、HATU (76.36 mg，200.83 μmol，1 當量)及 DIPEA (77.86 mg，602.48 μmol，104.94 μL，3 當量)於 DMF (0.5 mL)中之混合物攪拌 12 小時。用 H_2O (1 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(1 mL × 3)萃取。用 H_2O (1 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(130 mg，粗物質)。

步驟 I. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

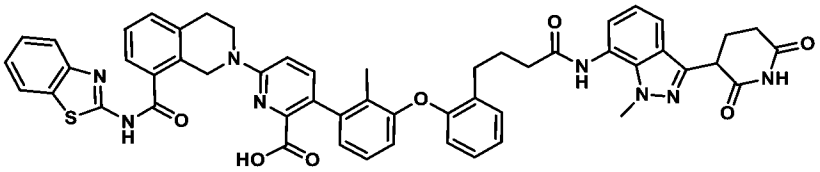
【2185】 在 40℃下將含 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(130 mg，131.69 μmol，1 當量)之 TFA (0.5 mL)及 DCM (0.5 mL)攪拌 6 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(47.2 mg，50.2 μmol，38.1%產率，99.03%純度)。

【2186】 **MS (ESI)** *m/z*: 931.7 $[M+H]^+$。

【2187】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.6, 12.0 Hz, 2H), 7.52 - 7.30

(m, 6H), 7.16 - 7.02 (m, 3H), 6.96 (dd, *J* = 8.8, 13.2 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.37 (dd, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.74 - 2.60 (m, 2H), 2.47 - 2.32 (m, 4H), 2.20 - 2.06 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.45 - 1.30 (m, 3H), 1.21 - 1.13 (m, 2H)。

實例 132. 製備化合物 128



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸乙酯之製備程序

【2188】 將 4-(2-羥苯基)丁酸乙酯(1.8 g，8.64 mmol，1 當量)、1,3-二溴-2-甲基苯(4.32 g，17.29 mmol，2 當量)、2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮(398.19 mg，2.16 mmol，444.90 µL，0.25 當量)、CuI (823.06 mg，4.32 mmol，0.5 當量)及 Cs_2CO_3 (3.38 g，10.37 mmol，1.2 當量)於 NMP (20 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃，且在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物(3 g，粗物質)，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-1%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黑綠色油狀之 4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸乙酯(1.9 g，5.0 mmol，63.3%產率)。

【2189】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 6.74 - 6.66 (m, 2H), 3.99 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 5H), 1.88 -1.78 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-乙

氧基-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2190】 將 4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸乙酯(190.93 mg，506.09 μmol，1 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(310 mg，506.09 μmol，1 當量)、K_2CO_3 (209.83 mg，1.52 mmol，3 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (36.86 mg，50.61 μmol，0.1 當量)在微波管中溶於二噁烷(5 mL)中。在 100°C 下於微波下加熱密封管 120 分鐘。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc 25 mL × 3 萃取。用鹽水(15 mL × 3)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，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(4-乙氧基-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(250 mg，319.31 μmol，63.09%產率)。

【2191】 **MS (ESI)** *m/z*: 783.2 $[M+H]^+$。

步驟 C. 4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸之製備程序

【2192】 將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(4-乙氧基-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(250 mg，319.31 μmol，1 當量)及 $LiOH·H_2O$ (40.20 mg，957.92 μmol，3 當量)於 THF (2 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌 1 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (25 mL × 3)萃取。用鹽水(15 mL × 3)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，得到呈黃色固體狀之 4-(2-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸(150 mg，粗物質)。

【2193】 **MS (ESI)** *m/z*: 755.5 $[M+H]^+$

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2194】 將 4-(2-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸(90 mg，119.22 μmol，1 當量)、3-(7-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(33.87 mg，131.14 μmol，1.1 當量)、DIEA (46.23 mg，357.67 μmol，62.30 uL，3 當量)及 HATU (54.40 mg，143.07 μmol，1.2 當量)於 DMF (1.2 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌 1 小時。在減壓下濃縮混合物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，100.5 μmol，84.3%產率)。

【2195】 **MS (ESI)** *m/z*: 995.2 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

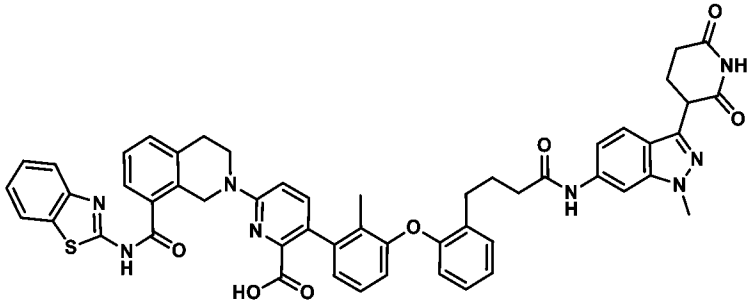
【2196】 將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，100.49 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 35°C下於 N_2 氛圍下攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(24.52 mg，25.9 μmol，25.8%產率，99.4%純

度)。

【2197】 **MS (ESI)** *m/z*: 939.4 $[M+H]^+$

【2198】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.86 - 12.68 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.27 (m, 7H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 7.09 - 7.02 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.39 -4.32 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.66 -2.59 (m, 2H), 2.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 5H)。

實例 133. 製備化合物 129



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2199】 將 4-(2-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸(100 mg，105.98 μmol，80%純度，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(38.32 mg，148.37 μmol，1.4 當量)、DIEA (41.09 mg，317.93 μmol，55.38 μL，3 當量)

及 HATU (48.35 mg，127.17 μmol，1.2 當量)於 DMF (1.4 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌 2 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (25 mL × 3)萃取。用鹽水(15 mL × 3)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，得到殘餘物。殘餘物為呈棕色油狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。

【2200】 **MS (ESI)** *m/z*: 995.4 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

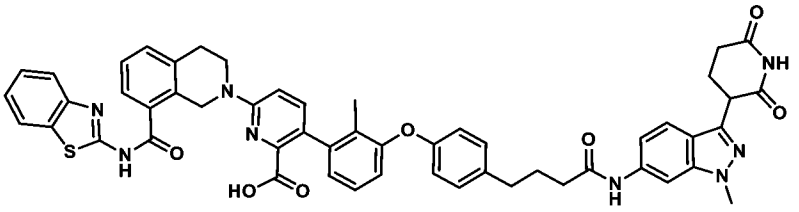
【2201】 將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，100.49 μmol，1 當量)於 TFA (0.5 mL)及 DCM (0.5 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 40°C下於 N_2 氛圍下攪拌 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(20.0 mg，20.4 μmol，20.3%產率，95.7%純度)。

【2202】 **MS (ESI)** *m/z*: 939.5 $[M+H]^+$

【2203】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.85 - 12.58 (m, 2H), 10.84 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.30 (m, 3H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 7.00 -

6.95 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.65 - 6.59 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.04 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.75 - 2.57 (m, 4H), 2.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.33 - 2.14 (m, 3H), 1.99 - 1.93 (m, 4H)

實例 134. 製備化合物 132



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 4-(4-羥苯基)丁酸甲酯之製備程序

【2204】 向 4-(4-羥苯基)丁酸(2 g，11.10 mmol，1 當量)於 MeOH (25 mL)中之溶液中添加 H_2SO_4 (23.55 g，240.13 mmol，12.8 mL，21.64 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。用 H_2O (50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。用鹽水(20mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 4-(4-羥苯基)丁酸甲酯(1.7 g，7.8 mmol，70.9%產率，90%純度)。

【2205】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.78 - 6.75 (m, 2H), 3.69 - 3.67 (m, 3H), 2.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.33 (dt, *J* = 1.6, 6.0 Hz, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 2H)。

步驟 B. 4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸甲酯之製備程序

【2206】 將 4-(4-羥苯基)丁酸甲酯(500 mg，2.57 mmol，1 當量)、1,3-二溴-2-

甲基苯(1.93 g，7.72 mmol，3 當量)、CuI (245.14 mg，1.29 mmol，0.5 當量)、Cs_2CO_3 (1.01 g，3.09 mmol，1.2 當量)及 2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮(118.60 mg，643.58 μmol，132.51 uL，0.25 當量)於 NMP (20 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌 12 小時。用 H_2O (30 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(20 mL × 4)萃取。用鹽水(15mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-7%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸甲酯(900 mg，2.2 mmol，86.6%產率，90%純度)。

【2207】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.38 - 2.33 (m, 5H), 1.95 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H)。

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-甲氧基-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2208】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(850 mg，1.39 mmol，1 當量)及 4-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸甲酯(672.08 mg，1.67 mmol，90%純度，1.2 當量)於 1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物添加 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (101.06 mg，138.77 μmol，0.1 當量)及 KF (1.5 M，2.78 mL，3 當量)。添加後，將混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 100°C下於微波下攪拌 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%二氯甲烷/甲醇之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(4-甲氧基-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(520 mg，635.7 μmol，45.8%產率，94%純度)。

【2209】 **MS (ESI)** *m/z*: 769.9 $[M+H]^+$。

步驟 D. 4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸之製備程序

【2210】 在25℃下向6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(4-甲氧基-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(520 mg，635.70 μmol，94%純度，1當量)於THF (5 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (80.03 mg，1.91 mmol，3當量)及 H_2O (1.25 mL)。在25℃下攪拌混合物12小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除THF。用1M HCl將水相調節至pH = 4-5。過濾反應混合物且在乙酸乙酯中稀釋。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸(500 mg，粗物質)。

【2211】 **MS (ESI)** *m/z*: 755.5 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2212】 向 4-(4-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丁酸(100 mg，132.47 μmol，1當量)、HATU (55.41 mg，145.72 μmol，1.1當量)及DIEA (51.36 mg，397.41 μmol，69.22 μL，3當量)於DMF (1 mL)中之混合物中添加3-(6-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(34.21 mg，132.47 μmol，1當量)，接著在25℃下攪拌混合物2小時。用水(2 mL)處理反應混合物，過濾，用 CH_2Cl_2 (10 mL)洗滌，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(103 mg，83.8

μmol，63.3%產率，81%純度)。

【2213】 **MS (ESI)** *m/z*: 995.5 $[M+H]^+$。

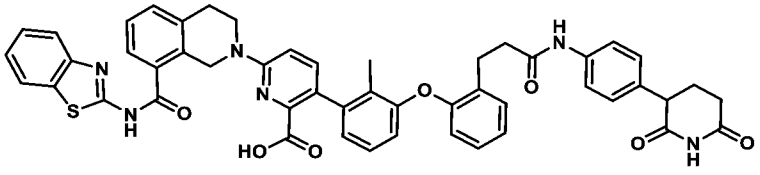
步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【2214】 在 40°C下將含 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，100.49 μmol，1 當量)之 CH_2Cl_2 (1.5 mL)及 TFA (0.5 mL)攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-4-側氧基丁基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(28.7 mg，29.9 μmol，29.7%產率，97.7%純度)。

【2215】 **MS (ESI)** *m/z*: 939.7 $[M+H]^+$。

【2216】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.24 - 7.11 (m, 4H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 4.99 (s, 2H), 4.30 (dd, *J* = 4.8, 9.6 Hz, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 2.40 - 2.35 (m, 2H), 2.35 (s, 2H), 2.24 - 2.08 (m, 2H), 1.93 - 1.88 (m, 5H)

實例 135. 製備化合物 134



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-((4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)苯基)胺基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸乙酯之製備程序

【2217】 將 3-(2-羥苯基)丙酸乙酯(2 g，10.30 mmol，1 當量)、1,3-二溴-2-甲基苯(5.15 g，20.59 mmol，2 當量)、CuI (980.56 mg，5.15 mmol，0.5 當量)、Cs_2CO_3 (4.03 g，12.36 mmol，1.2 當量)及 2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮(474.38 mg，2.57 mmol，530.04 uL，0.25 當量)於 NMP (20 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌 12 小時。用 H_2O (50 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (100 mL × 3)萃取。用飽和 $NaHCO_3$ 溶液(100 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10% 乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈綠色油狀之 3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸乙酯(1.7 g，粗物質)。

【2218】 **^{1}H NMR** (400 MHz,CD_3OD) δ = 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.75 - 6.63 (m, 2H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 2.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.41 - 2.34 (m, 3H), 1.21 - 1.17 (m, 3H)。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2219】 將 3-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸乙酯(400 mg，1.10 mmol，1 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(674.53 mg，1.10 mmol，1 當量)、二-三級丁基(環戊基)磷烷;二氯鈀;鐵(71.77 mg，110.12 μmol，0.1 當量)及 K_2CO_3 (1.5 M，2.20 mL，3 當量)於二噁烷(5.5 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 80°C下於 N_2 氛圍下攪拌 12 小時。用 H_2O (10 mL)稀釋反應混合物且用溶劑 (20 mL × 3)萃取。用鹽水(60 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，

且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-35%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(520 mg，517.8 μmol，47.0%產率，76.5%純度)。

【2220】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 7.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 3H), 3.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.72 - 2.68 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.92 - 1.87 (m, 2H)

步驟 C. 3-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸之製備程序

【2221】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(520 mg，517.89 μmol，76.58%純度，1 當量)於 THF (3 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (1 M，2.5 mL，4.83 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮混合物以移除 THF，用 HCl (1 M)處理至 pH = 6，且過濾，得到呈黃色固體狀之 3-(2-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸(380 mg，粗物質)。

【2222】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.87 - 9.80 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 2H), 7.05 -6.97 (m, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 3H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.81 - 2.76 (m, 2H), 2.34 (s, 3H)

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-((4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)苯基)胺基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2223】 向 3-(2-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸(90 mg，121.48 μmol，

1 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 HATU (69.29 mg，182.22 μmol，1.5 當量)、DIEA (47.10 mg，364.44 μmol，63.48 μL，3 當量)及 3-(4-胺基苯基)哌啶-2,6-二酮(37.21 mg，182.22 μmol，1.5 當量)。在 40°C下攪拌混合物 1 小時。將反應物添加至 H_2O (5 mL)中且過濾，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(3-((4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)苯基)胺基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。

【2224】 **MS (ESI)** *m/z*: 927.7 $[M+H]^+$

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-((4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)苯基)胺基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

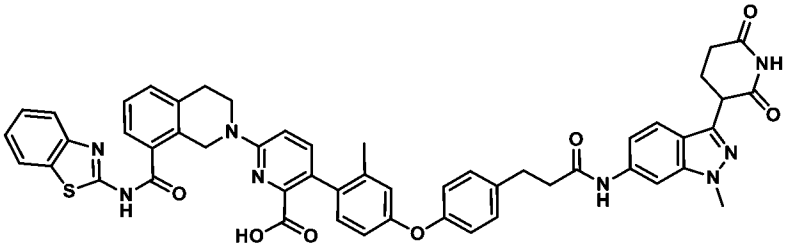
【2225】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(3-((4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)苯基)胺基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，107.87 μmol，1 當量)於 DCM (0.5 mL)中之溶液中添加 TFA (770.00 mg，6.75 mmol，0.5 mL，62.61 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮混合物以移除 DCM。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(3-((4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)苯基)胺基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(23.9 mg，26.7 μmol，24.8%產率，97.58%純度)。

【2226】 **MS (ESI)** *m/z*: 871.4 $[M+H]^+$

【2227】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.91 - 12.82 (m, 1H), 12.80 - 12.58 (m, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.94 - 9.89 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 3H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 7.20 - 7.11 (m, 4H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.95 - 3.91 (m, 2H), 3.80 - 3.77 (m, 1H),

3.07 - 3.01 (m, 4H), 3.01 - 2.95 (m, 4H), 2.70 - 2.69 (m, 1H), 2.17 - 2.12 (m, 1H), 1.95 (s, 3H)

實例 136. 製備化合物 139



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 3-(4-(4-溴-3-甲基苯氧基)苯基)丙酸甲酯之製備程序

【2228】 在 25°C下向(4-溴-3-甲基苯基)硼酸(2.00 g，9.31 mmol，1 當量)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加 3-(4-羥苯基)丙酸甲酯(2.01 g，11.17 mmol，1.2 當量)、TEA (941.94 mg，9.31 mmol，1.30 mL，1 當量)、4A MS (20 mg，465.44 umol)及 Cu(OAc)2 (1.69 g，9.31 mmol，1 當量)。將反應混合物用 O_2 吹掃且在 25°C下於 O_2 (15 Psi)下攪拌 40 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈無色油狀之 3-(4-(4-溴-3-甲基苯氧基)苯基)丙酸甲酯(360 mg，1.0 mmol，11.0%產率)。

【2229】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.95 - 6.90 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.95 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(4-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2230】 將 3-(4-(4-溴-3-甲基苯氧基)苯基)丙酸甲酯(330 mg，944.97 μmol，1 當量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-(4,4,5,5-四

甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(578.84 mg，944.97 μmol，1 當量)、KF (1.5 M，1.89 mL，3 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(137.64 mg，188.99 μmol，0.2 當量)在微波管中溶於二噁烷(3.3 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-(4-(4-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(328 mg，427.9 μmol，45.2%產率，98.5%純度)。

【2231】 **MS (ESI)** *m/z*: 755.5 $[M+H]^+$。

步驟 C. 3-(4-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)苯基)丙酸之製備程序

【2232】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-(4-(4-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(298 mg，394.76 μmol，1 當量)、LiOH.H2O (82.83 mg，1.97 mmol，5 當量)及 H_2O (1 mL)之混合物中添加 THF (3 mL)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。用水(4 mL)處理殘餘物。藉由逐步添加稀 HCl 將 pH 調節至約 3。過濾混合物，得到殘餘物。獲得呈黃色固體狀之 3-(4-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)苯基)丙酸(278 mg，339.2 μmol，85.9%產率，90.4%純度)。

【2233】 **MS (ESI)** *m/z*: 741.4 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2234】 向 3-(4-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-

基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)苯基)丙酸(119 mg，160.62 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-*1H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(49.78 mg，192.75 μmol，1.2 當量)於吡啶(2 mL)中之混合物中添加 EDCI (46.19 mg，240.93 μmol，1.5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。將反應混合物添加至 H_2O (5 mL)中，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得呈黃色油狀之粗產物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-(4-(4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-6-基)胺基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(180 mg，粗物質)且未經進一步純化即用於下一步驟中。

【2235】 **MS (ESI)** *m/z*: 982.5 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

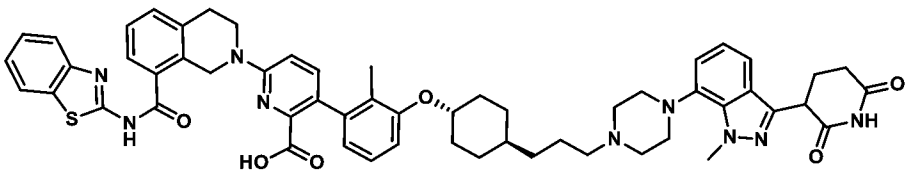
【2236】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-(4-(4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-6-基)胺基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(160 mg，163.08 μmol，1 當量)於 CH_2Cl_2 (1.5 mL)中之溶液中添加 TFA (2.05 g，18.01 mmol，1.33 mL，110.43 當量)。在 40°C 下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-(4-(4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-6-基)胺基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(76.1 mg，80.0 μmol，49.1%產率，97.4%純度)。

【2237】 **MS (ESI)** *m/z*: 925.5 $[M+H]^+$。

【2238】 **^{1}HNMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.02 - 12.46 (m, 2H), 10.90 - 10.84 (m, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m,

2H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 4H), 6.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.30 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 5H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 4H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 2.01 (s, 3H)

實例 137. 製備化合物 147a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙-1-醇之製備程序

【2239】 在 0°C下向 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸乙酯(300 mg，812.36 μmol，1 當量)於 THF (5 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (37.00 mg，974.84 μmol，1.2 當量)。接著在 25°C下攪拌混合物 1.5 小時。藉由添加 H_2O 0.5 mL、15% NaOH 0.5 mL、H_2O 1.5 mL 淬滅反應混合物，接著用 EtOAc 3 mL (1 mL × 3)萃取。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 3-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙-1-醇(277 mg，粗物質)。

步驟 B. 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙醛之製備程序

【2240】 在-70°C下於 N_2 氛圍下向 DMSO (264.53 mg，3.39 mmol，264.53 μL，4 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中逐滴添加$(COCl)_2$ (214.88 mg，1.69 mmol，148.19 μL，2 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液。在-70°C下攪拌混合物 1 小時。此後，在-70°C下逐滴添加含 3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙-1-醇(277 mg，846.43 μmol，1 當量)之 DCM (2 mL)。在-70°C下攪拌溶液 1 小時。接著將 TEA

(513.90 mg，5.08 mmol，706.88 µL，6 當量)添加至溶液中。在-70°C下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 0.5 小時。藉由添加 H_2O (10 mL)淬滅反應混合物，接著用 DCM (10 mL)稀釋且用 DCM (10 mL × 3)萃取。用 H_2O (5 mL × 3)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，得到黃色殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙醛(220 mg，676.42 µmol，79.91%產率)。

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1r,4r)-4-(3-側氧基丙基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2241】 將 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙醛(220 mg，676.42 µmol，1 當量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(497.21 mg，811.71 µmol，1.2 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(98.52 mg，135.28 µmol，0.2 當量)及 K_2CO_3 (1.5 M，676.42 µL，1.5 當量)於二噁烷(5 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 100°C下於微波下攪拌 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-側氧基丙基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(280 mg，383.08 µmol，56.63%產率)。

【2242】 **MS (ESI)** *m/z:* 731.5 $[M+H]^+$。

【2243】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.86 - 12.82 (m, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 4H), 7.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.07 - 4.89 (m, 3H), 2.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.36 (s, 2H), 1.33 (s, 4H), 1.24 (s, 9H), 1.16 (s, 9H)。

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2244】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-側氧基丙基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(80 mg，109.45 μmol，1 當量)、3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(43.00 mg，131.34 μmol，1.2 當量)及 $NaBH(OAc)_3$ (69.59 mg，328.36 μmol，3 當量)於 DCM (2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 0°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1.5 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，95.9 μmol，87.6%產率)。

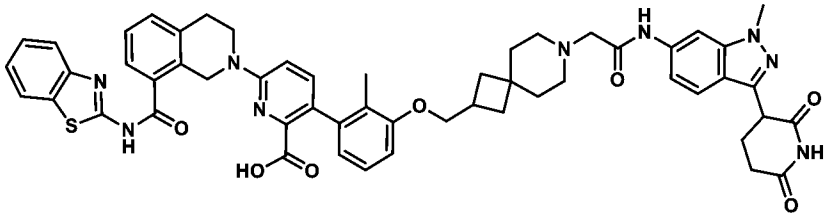
步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【2245】 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(80 mg，76.75 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)中之溶液。在 40°C下攪拌混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(45.5 mg，44.3 μmol，57.7%產率，95.9%純度)。

【2246】 **MS (ESI)** *m/z*: 986.6 $[M+H]^+$。

【2247】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.91 - 12.83 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.34 (m, 7H), 7.08 - 7.03 (m, 3H), 6.95 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.93 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.95 - 2.81 (m, 3H), 2.70 - 2.61 (m, 4H), 2.36 - 2.32 (m, 3H), 2.20 - 2.16 (m, 1H), 2.10 - 2.08 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.39 - 1.24 (m, 6H), 1.17 - 1.06 (m, 3H)。

實例 138. 製備化合物 156



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯之製備程序

【2248】 在 120°C下於 N_2 氛圍下將 2-(羥甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(1 g，3.92 mmol，1.2 當量)、3-溴-2-甲基苯酚(610.38 mg，3.26 mmol，1 當量)及 2-(三丁基-λ^5-亞磷烷基)乙腈(1.18 g，4.90 mmol，1.5 當量)於甲苯(10 mL)中之混合物攪拌 2 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-8%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(1.34 g，3.16 mmol，96.76%產率)。

【2249】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz,1H), 7.09 (t, *J* =

8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 2.77 - 2.64 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.69 - 1.62 (m, 2H), 1.56 - 1.50 (m, 2H), 1.44 - 1.40 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)

步驟 B. 2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷之製備程序

【2250】 在 25℃下將 2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(1.34 g，3.16 mmol，1 當量)於 HCl/二噁烷(15 mL)中之混合物攪拌 1 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物未經其他純化即用於下一步驟中。獲得呈白色固體狀之化合物 2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷(1.32 g，粗物質)。

【2251】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.0 - 8.75(m, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.02 - 2.93(m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.82 - 1.77 (m, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 4H)

步驟 C. 2-(2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)乙酸乙酯之製備程序

【2252】 在 60℃下將 2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷(1.5 g，4.63 mmol，1.0 當量)、2-溴乙酸乙酯(772.54 mg，4.63 mmol，511.62 μL，1.0 當量)、KI (383.96 mg，2.31 mmol，0.5 當量)及 K_2CO_3 (1.92 g，13.88 mmol，3.0 當量)於 CH_3CN (15 mL)中之混合物攪拌 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-18%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化混合物，得到呈黃色油狀之 2-(2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)乙酸乙酯(1.8 g，4.4 mmol，94.8%產率)。

【2253】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 6.0 Hz,

2H), 3.14 (s, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 2H), 2.36 - 2.31 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.89 - 1.83 (m, 2H), 1.64 - 1.57 (m, 4H), 1.50 - 1.47 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2254】 將 2-(2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)乙酸乙酯(750 mg，1.83 mmol，1.0 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(1.34 g，2.19 mmol，1.2 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(133.11 mg，182.77 μmol，0.1 當量)及 K_2CO_3 (1.5 M，1.83 mL，1.5 當量)於二噁烷(7.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C 下於微波下攪拌混合物 1 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(48%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化混合物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-((7-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(2.5 g，3.0 mmol，83.8%產率)。

【2255】 **MS (ESI)** *m/z*: 816.4 $[M+H]^+$。

步驟 E. 2-(2-((3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)乙酸之製備程序

【2256】 在25°C下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-((7-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(1.9 g，2.33 mmol，1.0 當量)及 $LiOH•H_2O$ (488.50 mg，11.64

mmol，5 當量)於 H_2O (7 mL)及 THF (14 mL)中之混合物攪拌 16 小時。用 H_2O (5 mL)稀釋反應混合物且濃縮成混濁液體。接著用 1 N HCl (5 mL)將混濁液體之 pH 調節至 3，用 DCM/MeOH (20:1)萃取殘餘物。過濾經合併之有機層且濃縮，獲得呈黃色固體狀之 2-(2-((3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)乙酸(2.1 g，粗物質)。

【2257】 **MS (ESI)** *m/z*: 788.3 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2258】 向 2-(2-((3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)乙酸(80 mg，101.53 μmol，1 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(31.47 mg，121.83 umol，1.2 當量)於吡啶(0.5 mL)中之溶液中添加 EDCI (29.19 mg，152.29 μmol，1.5 當量)。在 25℃下攪拌混合物 2 小時。藉由添加水(1 mL)淬滅反應混合物。分離有機相，用乙酸乙酯(1 mL × 3)萃取，且在減壓下濃縮，得到殘餘物，得到呈棕色油狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(150 mg，粗物質)。

【2259】 **MS (ESI)** *m/z*: 1028.7 $[M+H]^+$

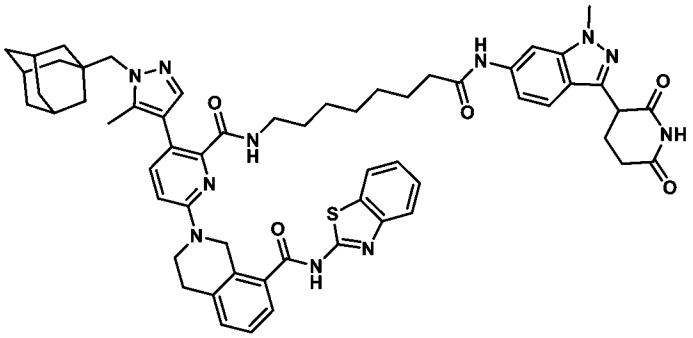
步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【2260】 在25℃下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(80 mg，77.80 umol，1 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，173.59 當量)中之溶液攪拌12小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(34.54 mg，35.14 μmol，45.16%產率，98.9%純度)。

【2261】 **MS (ESI)** *m/z*: 972.7 $[M+H]^+$。

【2262】 **^{1}HNMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 - 8.01 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.24 - 7.05 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.32 (dd, *J* = 5.6, 9.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 7H), 3.10 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 4H), 2.39 - 2.30 (m, 4H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 5H), 1.73 - 1.64 (m, 4H), 1.60 (s, 2H)。

實例 139. 製備化合物 157



2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((8-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-8-側氧基辛基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-N-

(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

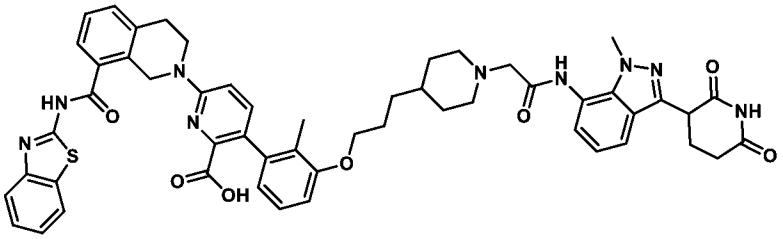
步驟 A. 2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((8-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-8-側氧基辛基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺之製備程序

【2263】 將 8-[[3-[1-(1-金剛烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]吡啶-2-羰基]胺基]辛酸(110 mg，137.50 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(42.61 mg，165.00 μmol，1.2 當量)及 HATU (62.74 mg，165.00 μmol，1.2 當量)於 DMF (1.4 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 25°C下攪拌 5 分鐘。5 分鐘後，向混合物中添加 DIPEA (53.31 mg，412.49 μmol，71.85 μL，3 當量)。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (25 mL × 3)萃取。用鹽水(15 mL × 3)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，得到殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-金剛烷-1-基)甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((8-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-8-側氧基辛基)胺甲醯基)吡啶-2-基)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺(139.8 mg，128.6 μmol，93.5%產率，95.7%純度)。

【2264】 **MS (ESI)** *m/z*: 520.9 $[M+H]^+$

【2265】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.33 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.60 -7.53 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.33 (t, *J* = 4.0 Hz, 3H), 7.05 (dd, *J* =8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.33 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.21 - 3.11 (m, 3H), 3.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.81 - 2.70 (m, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.98 - 1.92 (m, 4H), 1.74 - 1.69 (m, 4H), 1.65 (s, 4H), 1.62 -1.61 (m, 2H), 1.60 -1.57 (m, 6H), 1.47 - 1.43 (m, 2H), 1.31- 1.28 (m, 4H)

實例 140. 製備化合物 158



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【2266】 將 3-溴-2-甲基-苯酚(2 g，10.69 mmol，1 當量)、K_2CO_3 (4.43 g，32.08 mmol，3 當量)及 4-(3-羥丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.27 g，10.69 mmol，1 當量)於 CH_3CN (20 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-7%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.8 g，4.3 mmol，40.8%產率)。

【2267】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.09 - 7.07 (m, 1H), 6.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.86 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.69 - 1.50 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.38 - 1.30 (m, 3H), 1.11 - 0.98 (m, 2H)

步驟 B. 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶之製備程序

【2268】 在 20°C下將 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.8 g，4.37 mmol，1 當量)於 HCl/EtOAc (20 mL)中之混合物攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶(1.5 g，粗物質)。

【2269】 **MS (ESI)** *m/z*: 313.9 $[M+3]^+$。

步驟 C. 2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯之製備程序

【2270】 將 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶(1 g，3.20 mmol，1 當量)、2-溴乙酸乙酯(534.84 mg，3.20 mmol，354.20 μL，1 當量)及 K_2CO_3 (885.24 mg，6.41 mmol，2 當量)於 CH_3CN (15 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-45%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(0.5 g，1.2 mmol，39.1%產率)。

【2271】 **MS (ESI)** *m/z:* 399.9 $[M+3]^+$。

【2272】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.23 - 3.18 (m, 2H), 2.95 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 1.84 - 1.79 (m, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 4H), 1.59 - 1.53 (m, 2H), 1.46 - 1.40 (m, 4H), 1.35 (dd, *J* = 3.2, 10.8 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2273】 將 2-(4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(500 mg，1.26 mmol，1 當量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(768.89 mg，1.26 mmol，1 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(91.41 mg，125.52 μmol，0.1 當量)及 K_3PO_4 (1.5 M，2.51 mL，3 當量)於 1,4-二噁烷(5 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 80°C下於 N_2 氛圍下攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺

甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(800 mg，696.5 μmol，55.4%產率，70%純度)。

【2274】 **MS (ESI)** *m/z*: 804.5 $[M+H]^+$。

步驟 E. 2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸之製備程序

【2275】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(342.86 mg，298.51 μmol，70%純度，1 當量)於 THF (3 mL)中之溶液中添加 LiOH (1 M，895.52 μL，3 當量)。在 20℃下攪拌混合物 1 小時。將反應混合物調節至 pH = 5，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 2-(4-(3-(3-(6- (8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(150 mg，193.3 μmol，64.7%產率)。

【2276】 **MS (ESI)** *m/z*: 776.6 $[M+H]^+$

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2277】 將 2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(70 mg，90.21 μmol，1 當量)、3-(7-胺基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(23.30 mg，90.21 μmol，1 當量)、HATU (37.73 mg，99.23 μmol，1.1 當量)及 TEA (27.39 mg，270.64 μmol，37.67 μL，3 當量)於 DMF (1 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 40℃下於 N_2 氛圍下攪拌 12 小時。將溶液傾倒至水(2 mL)中且過濾，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-

3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，59.0 μmol，65.4%產率)。

【2278】 **MA (ESI)** *m/z*: 508.9 $[M/2+H]^+$

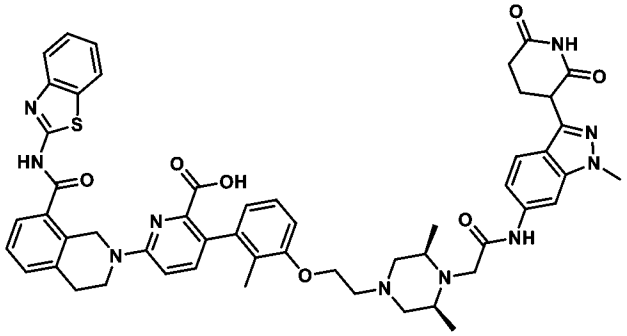
步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【2279】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，59.04 μmol，1 當量)於DCM (0.5 mL)中之溶液中添加 TFA (0.5 mL)。在 40°C下攪拌混合物 0.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(29.1 mg，29.4 μmol，49.8%產率，96.8%純度)。

【2280】 **MS (ESI)** *m/z*: 960.6 $[M+1]^+$。

【2281】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.15 - 12.41 (m, 1H), 10.94 - 10.81 (m, 1H), 9.92 - 9.73 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.52 - 7.20 (m, 7H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.38 (dd, *J* = 4.8, 9.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.03 - 3.85 (m, 4H), 3.03 (s, 4H), 2.98 - 2.94 (m, 2H), 2.69 - 2.62 (m, 2H), 2.22 - 2.17 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.83 - 1.67 (m, 5H), 1.46 - 1.26 (m, 6H)

實例 141. 製備化合物 159a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3R,5S)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 2-[(2R,6S)-4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸乙酯之製備程序

【2282】 將(3*R*,5*S*)-1-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]-3,5-二甲基-哌嗪(2.7 g，8.25 mmol，1 當量)、2-溴乙酸乙酯(3.44 g，20.63 mmol，2.28 mL，2.5 當量)及 Et_3N (3.34 g，33.00 mmol，4.59 mL，4 當量)於 DMF (10 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 50°C下於 N_2 氛圍下攪拌 4 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，二氯甲烷:甲醇 = 1/0 至 5/1)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物 2-[(2*R*,6*S*)-4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸乙酯(1.2 g，2.9 mmol，35.1%產率)。

【2283】 **MS (ESI)** *m/z*: 414.9 $[M+H]^+$。

【2284】 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.20 (q, *J* = 6.8 Hz,, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.42 - 3.40 (m, 2H), 3.24 - 3.18 (m, 4H), 2.53 - 2.46 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)。

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S,5R)-4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯

基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2285】 向 2-[(2*R*,6*S*)-4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸乙酯(1.2 g，2.90 mmol，1 當量)及 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(1.96 g，3.19 mmol，1.1 當量)於 1,4-二噁烷(8 mL)中之溶液中添加 KF (1.5 M，5.81 mL，3 當量)及二-三級丁基(環戊基)磷烷;二氯鈀;鐵(189.21 mg，290.31 μmol，0.1 當量)。在 100°C下於微波下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1/1)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3S,5R)-4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(2 g，2.4 mmol，84.1%產率)。

【2286】 **MS (ESI)** *m/z*: 819.3 $[M+H]^+$。

步驟 C. 2-((2R,6S)-4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸之製備程序

【2287】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[(3*S*,5*R*)-4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(2 g，2.44 mmol，1 當量)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (1 M，7.33 mL，3 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 THF，接著用 HCl (1M)酸化，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得呈棕色固體狀之化合物 2-[(2*S*,6*R*)-4-[2-[3-[6- [8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸(1.9 g，2.4 mmol，98.3%產率)。

【2288】 **MS (ESI)** *m/z:* 791.5 $[M+H]^+$

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3R,5S)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2289】 將 2-((*2R,6S*)-4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸(160 mg，202.28 μmol，1.00 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-*1H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(62.69 mg，242.74 μmol，1.20 當量)及 DIPEA (78.43 mg，606.85 μmol，105.70 μL，3.00 當量)於 DMF (2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，在 25°C下攪拌混合物 5 分鐘。5 分鐘後，向混合物中添加 HATU (92.30 mg，242.74 μmol，1.20 當量)且在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。用水(30 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (30 mL × 3)萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之粗物質 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-(3-(2-((*3R,5S*)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(280 mg，粗物質)。

【2290】 **MS (ESI)** *m/z*: 1031.6$[M+H]^+$

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((3R,5S)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

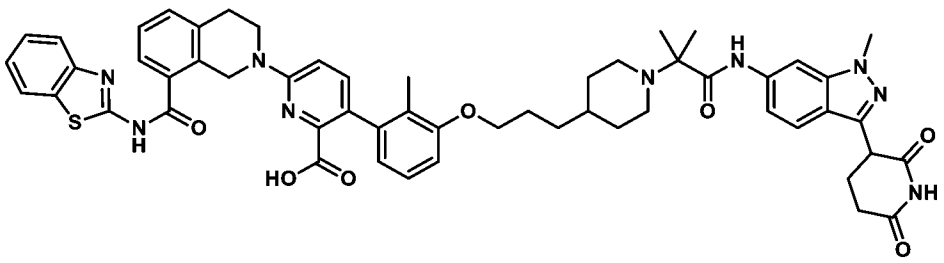
【2291】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-(3-(2-((*3R,5S*)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(280 mg，271.52 μmol，1.00 當量)於 DCM (1.4 mL)及 TFA (1.4 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應

混合物，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC 純化殘餘物，得到呈粉紅色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-(3-(2-((*3R*,*5S*)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(81.8 mg，78.0 μmol，28.7%產率，92.4%純度)。

【2292】 **MS (ESI)** *m/z*: 957.7 $[M+H]^+$

【2293】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.02 - 12.70 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.50 - 7.30 (m, 6H), 7.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.23 - 4.06 (m, 2H), 3.92 (s, 4H), 3.21 - 2.77 (m, 9H), 2.74 - 2.58 (m, 4H), 2.44 - 2.27 (m, 2H), 2.26 - 2.07 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.02 (s, 6H)

實例 142. 製備化合物 166



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-1-哌啶基]-2-甲基-丙酸甲酯之製備程序

【2294】 向 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶(500 mg，1.60 mmol，1 當量)及 2-溴-2-甲基-丙酸甲酯(347.86 mg，1.92 mmol，248.47 μL，1.2 當量)於 CH_3CN (2 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (663.95 mg，4.80 mmol，3 當量)及 KI (132.91 mg，

800.65 μmol，0.5 當量)。在 80°C下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 0/1 至 1/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-1-哌啶基]-2-甲基-丙酸甲酯(340 mg，824.5 μmol，51.4%產率)。

【2295】 **MS (ESI)** *m/z*: 412.2 $[M+H]^+$

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-甲氧基-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2296】 將 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-1-哌啶基]-2-甲基-丙酸甲酯(340 mg，824.52 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(505.06 mg，824.52 μmol，1 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (60.05 mg，82.45 μmol，0.1 當量)及 KF (1.5 M，549.68 uL，1 當量)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 1/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-甲氧基-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(370 mg，452.3 μmol，54.8%產率)。

【2297】 **MS (ESI)** *m/z*: 818.7 $[M+H]^+$

【2298】 **^{1}HNMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.11 - 10.17 (m, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.12 - 4.95 (m, 2H), 4.11 - 4.08 (m, 2H), 3.96 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.06 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H),

2.91 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.45 - 1.38 (m, 2H), 1.35 - 1.28 (m, 9H), 1.15 (s, 9H)。

步驟 C. 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-1-哌啶基]-2-甲基-丙酸之製備程序

【2299】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-甲氧基-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(370 mg，452.30 μmol，1 當量)於 H_2O (1 mL)、MeOH (1 mL)及 THF (1 mL)中之溶液中添加 LiOH•H_2O (189.80 mg，4.52 mmol，10 當量)。在 50°C 下攪拌混合物 2 小時。用 1M HCl 將 pH 調節至 6。用 DCM (2mL × 3)萃取混合物。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-1-哌啶基]-2-甲基-丙酸(166 mg，206.4 μmol，45.6%產率)。

【2300】 **MS (ESI)** *m/z*: 804.7 $[M+H]^+$

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2301】 向 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-1-哌啶基]-2-甲基-丙酸(100 mg，124.38 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(48.19 mg，186.57 μmol，1.5 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 HATU (118.23 mg，310.94 μmol，2.5 當量)及 DIEA (48.22 mg，373.13 μmol，64.99 μL，3 當量)。在

40°C下攪拌混合物 4 小時。在 25°C下用水(2 mL)淬滅反應混合物，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，乙酸乙酯)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(50 mg，47.8 μmol，38.5%產率)。

【2302】 **MS (ESI)** *m/z*: 1044.9 $[M+H]^+$

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

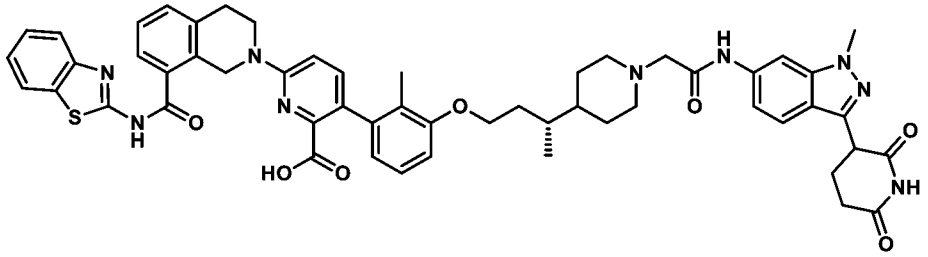
【2303】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(50 mg，47.88 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1 mL)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(27.5 mg，27.8 μmol，58.1%產率，99.9%純度)。

【2304】 **MS (ESI)** *m/z*: 988.8 $[M+H]^+$

【2305】 **^{1}HNMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.49 - 11.83 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz,

1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 5H), 3.18 - 3.17 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.74 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.15 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.81 - 1.70 (m, 4H), 1.45 - 1.39 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.19 (s, 6H)。

實例 143. 製備化合物 167a



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-[(E)-3-乙氧基-1-甲基-3-側氧基-丙-1-烯基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【2306】 在 0°C下向 NaH (2.51 g，62.69 mmol，60%純度，1.5 當量)於 THF (100 mL)中之溶液中緩慢添加 2-二乙氧基磷醯基乙酸乙酯(11.24 g，50.15 mmol，9.95 mL，1.2 當量)。在 0°C下攪拌反應混合物 1 小時，此後在 0°C下緩慢添加 4-乙醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯(9.5 g，41.80 mmol，1 當量)。將混合物升溫至 25°C，接著在 25°C下攪拌 12 小時。將反應混合物冷卻至 0°C，且逐滴添加飽和 NH_4Cl 溶液。接著用 H_2O (100 mL)稀釋混合物且用 EtOAc (200 mL × 3)萃取。用鹽水(300 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 10/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-[(*E*)-3-乙氧基-1-甲基-3-側氧基-丙-1-烯基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(5.7 g，15.4 mmol，36.9%產率，80.6%純度)。

【2307】 **MS (ESI)** *m/z*: 198.0 $[M-100+H]^+$

【2308】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 5.68 - 5.60 (m, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 2H), 4.03 - 3.90 (m, 2H), 2.80 - 2.59 (m, 2H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.32 - 1.21 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

步驟 B. 4-(3-乙氧基-1-甲基-3-側氧基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【2309】 在 N_2 下向 4-[(*E*)-3-乙氧基-1-甲基-3-側氧基-丙-1-烯基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(5.7 g，19.17 mmol，1 當量)於 EtOH (60 mL)中之溶液中添加 PtO_2 (870.47 mg，3.83 mmol，0.2 當量)。將懸浮液在真空下脫氣且用 H_2 吹掃數次。在 25°C 下於 H_2 (15 psi)下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到呈無色油狀之 4-(3-乙氧基-1-甲基-3-側氧基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(5.7 g，粗物質)。

【2310】 **MS (ESI)** *m/z*: 200.2 $[M-100+H]^+$

【2311】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.09 - 4.02 (m, 2H), 3.97 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.36 (dd, J = 5.2, 14.8 Hz, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.55 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.35 - 1.26 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10 - 0.96 (m, 2H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

步驟 C. 4-(3-羥基-1-甲基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【2312】 在 0°C下向 4-(3-乙氧基-1-甲基-3-側氧基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(5.7 g，19.04 mmol，1 當量)於 THF (60 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (722.57 mg，19.04 mmol，1 當量)。接著將混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 0°C下攪拌 2 小時。在 0°C下藉由添加 Na_2SO_4•$10H_2O$ (2 g)淬滅反應混合物且過濾，得到濾液。用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取濾液。用鹽水(100 mL×2)洗滌經合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 4-(3-羥基-1-甲基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.2 g，15.6 mmol，81.7%產率，95.6%純度)。

【2313】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.30 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.02 - 3.92 (m, 2H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 2.73 - 2.55 (m, 2H), 1.56 - 1.52 (m, 1H), 1.52 - 1.47 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.34 - 1.28 (m, 1H), 1.28 - 1.10 (m, 2H), 1.10 - 0.95 (m, 2H), 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

步驟 D. 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【2314】 將 4-(3-羥基-1-甲基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2 g，7.77 mmol，1 當量)、3-溴-2-甲基-苯酚(1.45 g，7.77 mmol，1 當量)、3-溴-2-甲基-苯酚(1.45 g，7.77 mmol，1 當量)及 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(2.25 g，9.33 mmol，1.2 當量)於甲苯(20 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌 4 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC (含 0.1% HCOOH)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.5 g，5.8 mmol，75.0%產率，99.5%純度)。

【2315】 **MS (ESI)** *m/z*: 328.3 $[M-100+3]^+$ (^{80}Br)。

【2316】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.08 - 3.93 (m, 4H), 2.71 - 2.54 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 4H), 1.39 (s, 10H), 1.16 - 1.00 (m, 2H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

步驟 E. 4-[(1R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【2317】 藉由製備型 HPLC 純化化合物 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.5 g，5.86 mmol，1 當量)，得到呈棕色油狀之 4-[(1*R*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.9 g，2.0 mmol，35.2%產率，97.7%純度)及呈棕色油狀之 4-[(1*S*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.7 g，1.4 mmol，25.0%產率，89.3%純度)。

【2318】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.08 - 3.90 (m, 4H), 2.77 - 2.54 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.61 - 1.47 (m, 4H), 1.38 (s, 10H), 1.17 - 1.05 (m, 2H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

步驟 F. 4-[(1R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶之製備程序

【2319】 在 25°C下將 4-[(1*R*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.9 g，2.11 mmol，1 當量)及 HCl/二噁烷(4 M，527.69 µL，1 當量)之混合物攪拌 2 小時。過濾混合物，得到濾餅。在 25°C下用 EtOAc 5 mL 濕磨粗產物 10 分鐘，得到呈白色固體狀之 4-[(1*R*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶(620 mg，1.6 mmol，78.9%產率，97.4%純度)。

【2320】 **MS (ESI)** *m/z*: 326.0 $[M+H]^+$

【2321】 **SFC** 方法細節：管柱：Chiralpak IH-3 50 × 4.6mm I.D.，3um；移動相：相 A 代表己烷(0.05% IPAm)，且相 B 代表 IPA (0.05% IPAm)；梯度溶離：10% B/A；流動速率：1mL/min；偵測器：PDA；管柱溫度：35°C；

步驟 G. 2-[4-[(1R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【2322】 向 4-[(1*R*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶(620 mg，1.71 mmol，1 當量，HCl)及 2-溴乙酸乙酯(256.90 mg，1.54 mmol，170.13 uL，0.9 當量)於 MeCN (7 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (708.71 mg，5.13 mmol，3 當量)。在 60°C下攪拌混合物 2 小時。過濾混合物，得到濾液，將其在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-[4-[(1*R*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(530 mg，1.2 mmol，74.5%產率，99.1%純度)。

【2323】 **MS (ESI)** *m/z*: 414.0 $[M+3]^+$ (^{80}Br)。

【2324】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.09 - 4.04 (m, 2H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.84 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.60 - 1.46 (m, 4H), 1.33 - 1.20 (m, 2H), 1.20 - 1.10 (m, 4H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

步驟 H. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3R)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2325】 將 2-[4-[(1*R*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(400 mg，970.03 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(594.19 mg，970.03 μmol，1 當量)、KF (169.07 mg，2.91 mmol，68.17 μL，3 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (70.64 mg，97.00 μmol，0.1 當量)在微波管中溶於二噁烷(4 mL)及 H_2O (0.4 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3*R*)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(470 mg，529.1 μmol，54.5%產率，92.1%純度)。

【2326】 **MS (ESI)** *m/z*: 818.8 $[M+H]^+$

【2327】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.86 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.09 - 4.03 (m, 2H), 4.02 - 3.92 (m, 2H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.61 - 1.44 (m, 4H), 1.33 - 1.21 (m, 2H), 1.18 - 1.14 (m, 4H), 1.03

- 0.97 (m, 9H), 0.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H)

步驟 I. 2-[4-[(1R)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【2328】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3*R*)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(470 mg，574.55 μmol，1 當量)於 THF (4 mL)中之溶液中添加 LiOH (1 M，1.72 mL，3 當量)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮混合物以移除 THF，添加 HCl (1 M)至 pH = 6，且過濾，得到呈黃色固體狀之 2-[4-[(1*R*)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(370 mg，粗物質)。

【2329】 **MS (ESI)** *m/z*: 713.2 $[M+H]^+$

步驟 J. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2330】 向 2-[4-[(1*R*)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(100 mg，126.59 μmol，1 當量)及 HATU (72.20 mg，189.88 μmol，1.5 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 DIEA (49.08 mg，379.76 μmol，66.15 μL，3 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39.23 mg，151.90 μmol，1.2 當量)。在 25℃下攪拌混合物 1 小時。將混合物添加至 H_2O (5 mL)中，過濾，得到呈粉紅色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(110 mg，粗物質)。

【2331】 **MS (ESI)** *m/z*: 1030.7 $[M+H]^+$

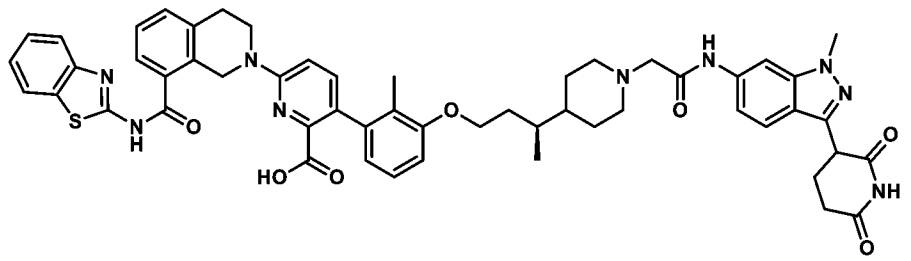
步驟 K. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【2332】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(110 mg，106.77 μmol，1 當量)於 DCM (0.5 mL)中之溶液中添加 TFA (770.00 mg，6.75 mmol，0.5 mL，63.25 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮混合物以移除 DCM。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(34.3 mg，33.6 μmol，31.5%產率，95.4%純度)。

【2333】 **MS (ESI)** *m/z*: 974.5 $[M+H]^+$

【2334】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.16 - 11.97 (m, 2H), 10.88 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 5H), 3.17 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 2H), 2.42 - 2.24 (m, 2H), 2.19 - 2.14 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.65 - 1.54 (m, 4H), 1.46 - 1.35 (m, 2H), 1.30 - 1.18 (m, 2H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

實例 144. 製備化合物 167b



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-[(1S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶之製備程序

【2335】 在 25°C下將 4-[(1*S*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(700 mg，1.64 mmol，1 當量)及 HCl/EtOAc (4 M，7.00 mL，17.06 當量)之混合物攪拌 2 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。在 25°C下用 EtOAc (3 mL)濕磨殘餘物 10 分鐘，得到呈黃色固體狀之 4-[(1*S*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶(550 mg，1.5 mmol，91.4%產率，98.9%純度，HCl)。

【2336】 **MS (ESI)** *m/z*: 327.8 $[M+3]^+$ (^{80}Br)。

步驟 B. 2-[4-[(1S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【2337】 向 4-[(1*S*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶(550 mg，1.52 mmol，1 當量，HCl)及 2-溴乙酸乙酯(227.90 mg，1.36 mmol，150.93 µL，0.9 當量)於 CH_3CN (6 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (628.67 mg，4.55 mmol，3 當量)。在 60°C下攪拌混合物 1 小時。過濾混合物，得到濾液，將其在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-[4-[(1*S*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(480 mg，1.2 mmol，76.3%產率，99.5%純度)。

【2338】 **MS (ESI)** *m/z*: 414.0 $[M+3]^+$ (^{80}Br)。

【2339】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m,

1H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 2H), 4.04 - 3.92 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.84 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.60 - 1.46 (m, 4H), 1.34 - 1.20 (m, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

步驟 C. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3S)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2340】 將 2-[4-[(1*S*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(400 mg，970.03 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(594.19 mg，970.03 μmol，1 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (70.64 mg，97.00 μmol，0.1 當量)及 KF (169.07 mg，2.91 mmol，68.17 μL，3 當量)在微波管中溶於二噁烷(4 mL)及 H_2O (0.4 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3*S*)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(530 mg，595.7 μmol，61.4%產率，91.9%純度)。

【2341】 **MS (ESI)** *m/z*: 818.7 $[M+H]^+$

【2342】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.85 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.08 - 4.03 (m, 2H), 4.02 - 3.92 (m, 2H), 3.87 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.83 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.06 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 4H), 1.34 - 1.20 (m, 2H), 1.18 - 1.14 (m, 4H), 1.03 - 0.98 (m, 9H), 0.88 - 0.82 (m, 3H)

步驟 D. 2-[4-[(1S)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【2343】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3*S*)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(530 mg，647.90 μmol，1 當量)於 THF (4 mL)中之溶液中添加 LiOH (1 M，1.94 mL，3 當量)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮混合物以移除 THF，用 HCl (1 M)處理至 pH = 6，且過濾，得到呈黃色固體狀之 2-[4-[(1*S*)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(500 mg，粗物質)。

【2344】 **MS (ESI)** *m/z*: 790.3 $[M+H]^+$

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2345】 向 2-[4-[(1*S*)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(150 mg，189.88 μmol，1 當量)及 HATU (86.64 mg，227.85 μmol，1.2 當量)於 DMF (1.5 mL)中之溶液中添加 DIEA (73.62 mg，569.64 μmol，99.22 μL，3 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(68.66 mg，265.83 μmol，1.4 當量)。在 25℃下攪拌混合物 1 小時。將混合物添加至 H_2O (5 mL)中且過濾，得到濾餅，將其在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3*S*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯

(100 mg，95.0 μmol，50.1%產率，97.9%純度)。

【2346】 **MS (ESI)** *m/z*: 1030.6 $[M+H]^+$

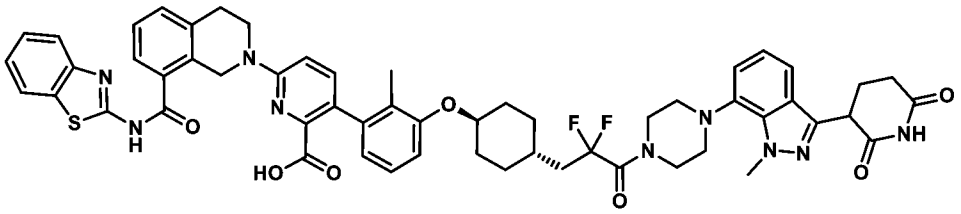
步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【2347】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3*S*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，97.06 μmol，1當量)於 DCM (0.5 mL)中之溶液中添加 TFA (770.00 mg，6.75 mmol，0.5 mL，69.57 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮混合物以移除 DCM。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3*S*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(33.4 mg，31.4 μmol，32.4%產率，96.1%純度)。

【2348】 **MS (ESI)** *m/z*: 974.5 $[M+H]^+$

【2349】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.01 - 12.69 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 2H), 3.93 (s, 5H), 3.11 - 2.92 (m, 4H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.40 - 2.27 (m, 2H), 2.25 -2 .04 (m, 2H), 1.90 (s, 5H), 1.78 - 1.21 (m, 8H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

實例 145. 製備化合物 171a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2,2-二氟-丙酸之製備程序

【2350】 在 40°C下將 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2,2-二氟-丙酸乙酯(800 mg，1.97 mmol，1 當量)、$LiOH•H_2O$ (248.51 mg，5.92 mmol，3 當量)於 THF (6 mL)及 H_2O (2 mL)中之混合物攪拌 16 小時。用 H_2O (2 mL)稀釋反應混合物且濃縮成混濁液體。接著用 1 N HCl (0.5 mL)將混濁液體之 pH 調節至 3，且用 DCM (10 mL)萃取殘餘物。過濾經合併之有機層且濃縮。殘餘物未經其他純化即用於下一步驟中。獲得呈黃色油狀之化合物 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2,2-二氟-丙酸(800 mg，粗物質)。

步驟 B. 3-(7-(4-(3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2,2-二氟丙醯基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【2351】 在 40°C下將 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2,2-二氟-丙酸(100 mg，265.10 μmol，1 當量)、HATU (251.99 mg，662.74 μmol，2.5 當量)及 DIEA (102.79 mg，795.29 μmol，138.53 uL，3 當量)於 DMF (1 mL)中之混合物攪拌 0.25 小時。接著將 3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(104.15 mg，318.12 μmol，1.2 當量)添加至混合物中，且在 40°C下攪拌混合物 15.75 小時。用 H_2O (4 mL × 3)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(8 mL × 3)萃取。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-70%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化混合物，得到呈黃色油狀之 3-(7-(4-(3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-

2,2-二氟丙醯基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(125 mg，182.1 μmol，68.7%產率)。

【2352】 **MS (ESI)** *m/z*: 686.2 $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2353】 將 3-(7-(4-(3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2,2-二氟丙醯基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(125 mg，182.06 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(133.82 mg，218.47 μmol，1.2 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(26.52 mg，36.41 μmol，0.2 當量)及 KF (1.5 M，182.06 μL，1.5 當量)於二噁烷(1.5 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於微波下攪拌混合物 1 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-70%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化混合物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*) -4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(170 mg，155.6 μmol，85.5%產率)。

【2354】 **MS (ESI)** *m/z*: 1092.4 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【2355】 在 40°C下將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-

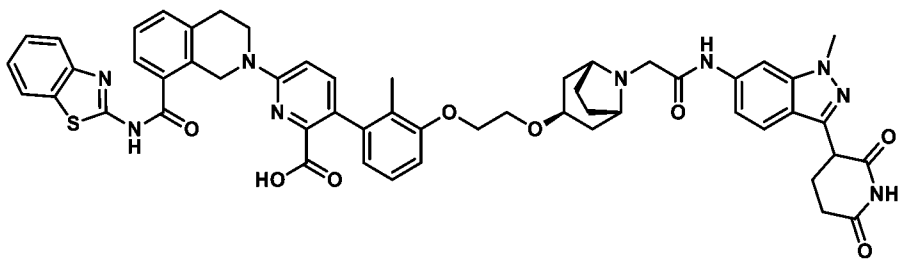
基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(170 mg，155.64 μmol，1 當量)於 DCM (0.8 mL)及 TFA (0.8 mL)中之溶液攪拌 4 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2,2-二氟-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(34.9 mg，32.4 μmol，20.8%產率，96.1%純度)。

【2356】 **MS (ESI)** *m/z*: 1036.3 $[M+H]^+$。

【2357】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.25 - 12.24 (m, 2H), 10.88 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 4H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.09 - 7.01 (m, 3H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.35 (dd, *J* = 4.8, 9.6 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.25 - 4.13 (m, 2H), 3.93 - 3.90 (m, 2H), 3.64 - 3.49 (m, 1H), 3.29 - 3.09 (m, 4H), 3.04 - 3.01 (m, 2H), 2.90 - 2.71 (m, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 5H), 1.92 - 1.85 (m, 5H), 1.74 - 1.65 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 1.31 - 1.23 (m, 2H)

【2358】 **^{19}F NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = -95.763 ppm。

實例 146. 製備化合物 174a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3r,5S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (1R,5S)-3-(2-乙氧基-2-側氧基-乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯之製備程序

【2359】 在 20°C下於 N_2 下將(1*R*,3*r*,5*S*)-3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三级丁酯(2.0 g，8.80 mmol，1.0 當量)、乙酸銠(II)二聚體(194.45 mg，439.95 μmol，0.05 當量)於 DCM (30 mL)、2-重氮基乙酸乙酯(1.71 g，14.96 mmol，1.57 mL，1.7 當量)中之混合物攪拌 2 小時，接著再用 2-重氮基乙酸乙酯(1.51 g，13.20 mmol，1.38 mL，1.5 當量)處理。在 20°C下於 N_2 下再攪拌混合物 2 小時，且向混合物中添加 2-重氮基乙酸乙酯(501.99 mg，4.40 mmol，460.54 μL，0.5 當量)。在 20°C下於 N_2 下攪拌混合物 12 小時。在減壓下過濾反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-15%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(1*R*,5*S*)-3-(2-乙氧基-2-側氧基-乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(2.46 g，7.85 mmol，89.18%產率)。

【2360】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.12 - 4.06 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 3.63 (s, 1H), 2.03 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.88 - 1.78 (m, 5H), 1.39 (s, 8H), 1.24 - 1.14 (m, 5H)

步驟 B. (1R,5S)-3-(2-羥基乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯之製備程序

【2361】 將(1*R*,5*S*)-3-(2-乙氧基-2-側氧基-乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(800 mg，2.55 mmol，1.0 當量)於 THF (8 mL)中之溶液用 N_2 吹掃且在 0°C下逐份添加 $LiAlH_4$ (96.89 mg，2.55 mmol，1.0 當量)。在 0°C下於 N_2 下攪拌混合物 2 小時。用 Na_2SO_4•10H_2O 淬滅反應混合物且緩慢升溫至 20°C。過濾混合物且用 DCM (8 mL)洗滌濾餅。接著在減壓下濃縮有機層，得到呈黃色油狀之(1*R*,5*S*)-3-(2-羥基乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(553 mg，粗物質)。

步驟 C. (1R,5S)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯之製備程序

【2362】 向(1*R*,5*S*)-3-(2-羥基乙氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.40 g，5.16 mmol，1.0 當量)及 3-溴-2-甲基-苯酚(1.93 g，10.32 mmol，2.0 當量)於甲苯(20 mL)中之溶液中添加 2-(三丁基-λ^5-亞磷烷基)乙腈(1.87 g，7.74 mmol，1.5 當量)。在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀之化合物(1*R*,5*S*)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.80 g，3.9 mmol，76.2%產率，96.2%純度)。

【2363】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.18 - 7.15 (m, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.71 - 3.67 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 6H), 1.39 (s, 9H)

步驟 D. 2-[(1R,5S)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]乙酸乙酯之製備程序

【2364】 向(1*R*,5*S*)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.80 g，4.09 mmol，1.0 當量)之溶液中添加 HCl/EtOAc (15 mL)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之(1*R*,5*S*)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(1.19 g，粗物質，HCl)。

【2365】 **MS (ESI)** *m/z*: 342.0 $[M+H]^+$。

步驟 E. 2-[(1R,5S)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]乙酸乙酯之製備程序

【2366】 向(1*R*,5*S*)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(1.19 g，3.16 mmol，1.0 當量，HCl)及 2-溴乙酸乙酯(474.78 mg，2.84 mmol，

314.43 μL，0.9 當量)於 CH_3CN (20 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (2.18 g，15.79 mmol，5.0 當量)。在 60°C下攪拌混合物 2 小時。在 10°C下藉由添加 H_2O (30 mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(25 mL × 2)萃取。用鹽水(25 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(30-60%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 2-[(1*R*,5*S*)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]乙酸乙酯(912 mg，2.1 mmol，67.0%產率，98.9%純度)。

【2367】 **MS (ESI)** *m/z*: 428.0 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[(1R,5S)-8-(2-甲氧基-2-側氧基-乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2368】 將 2-[(1*R*,5*S*)-3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]乙酸乙酯(250 mg，606.33 μmol，1.0 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(408.54 mg，666.96 μmol，1.1 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(44.16 mg，60.63 μmol，0.1 當量)及 K_3PO_4 (386.11 mg，1.82 mmol，3.0 當量)在微波管中溶於 H_2O (1 mL)及二噁烷(10 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 2 小時。在減壓下過濾反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/甲醇之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[(1*R*,5*S*)-8-(2-甲氧基-2-側氧基-乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(212.5 mg，201.7 μmol，33.2%產率，77.6%純度)。

【2369】 **MS (ESI)** *m/z*: 832.5 $[M+H]^+$。

步驟 G. 2-[(1R,5S)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]乙酸之製備程序

【2370】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[(1*R*,5*S*)-8-(2-甲氧基-2-側氧基-乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(1.4 g，1.68 mmol，1.0 當量)於 MeOH (10 mL)及 H_2O (5 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (353.05 mg，8.41 mmol，5.0 當量)。在 40°C下攪拌反應混合物 1 小時。用 H_2O (5 ml)處理反應混合物且用 1M HCl 調節至 pH = 4-5。接著在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 2-[(1*R*,5*S*)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]乙酸(767 mg，粗物質)。

【2371】 **MS (ESI)** *m/z*: 804.2 $[M+H]^+$。

步驟 H. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[(1R,5S)-8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2372】 向 2-[(1*R*,5*S*)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]乙酸(120 mg，149.26 μmol，1.0 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(46.26 mg，179.11 μmol，1.2 當量)於吡啶(2 mL)中之溶液中添加 EDCI (42.92 mg，223.89 μmol，1.5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。將反應混合物添加至 H_2O (5 mL)中。在 25°C下用水(5 mL)濕磨混合物 30 分鐘且過濾，得到呈棕色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉

-2-基]-3-[3-[2-[[(1*R*,5*S*)-8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(137 mg，112.9 μmol，75.6%產率，86.4%純度)。

【2373】 **MS (ESI)** *m/z*: 1044.9 $[M+H]^+$

步驟 I. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3r,5S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

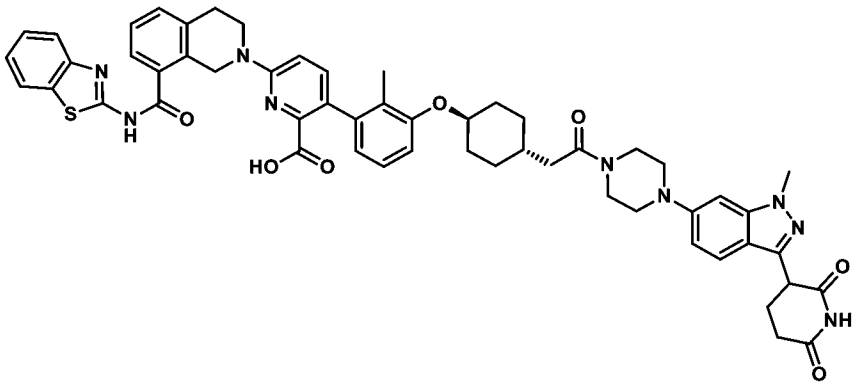
【2374】 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[(1*R*,5*S*)-8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(137 mg，131.20 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)中之溶液，在 25°C 下攪拌混合物 16 小時。濃縮混合物以移除 DCM。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3r,5S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(32.8 mg，32.2 μmol，24.5%產率，96.9%純度)。

【2375】 **MS (ESI)** *m/z*: 988.6 $[M+H]^+$

【2376】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.86 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.93 - 3.89 (m, 5H), 3.69 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H),

2.07 - 1.99 (m, 5H), 1.91 (s, 3H), 1.83 (d, *J* = 14.0 Hz, 4H)。

實例 147. 製備化合物 176a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 2-(4-羥基環己基)乙酸甲酯之製備程序

【2377】 向 2-(4-羥基環己基)乙酸(2 g，12.64 mmol，1.0 當量)於 MeOH (20 mL)中之溶液中添加 H_2SO_4 (124.00 mg，1.26 mmol，67.39 µL，0.1 當量)。在 70°C 下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 3 小時。用水(20 mL)稀釋反應物且用 DCM (50 mL × 2)萃取。用鹽水(50 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。其未經進一步純化即用於下一步驟中，得到呈白色油狀之 2-(4-羥基環己基)乙酸甲酯(2 g，11.6 mmol，91.8%產率)。

步驟 B. 2-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)乙酸甲酯之製備程序

【2378】 向 2-(4-羥基環己基)乙酸甲酯(2 g，11.61 mmol，1.0 當量)於甲苯(20 mL)中之溶液中添加 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(4.20 g，17.42 mmol，1.5 當量)及 3-溴-2-甲基苯酚(2.61 g，13.94 mmol，1.2 當量)。將混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由急驟矽膠層析(0-15%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色油狀之 2-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)乙酸甲酯(3.8 g，10.9 mmol，94.0%產率，

98.0%純度)。

【2379】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 - 6.66 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.28 - 2.15 (m, 5H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.83 - 1.77 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 13.2 Hz, 4H), 1.44 - 1.32 (m, 2H)

步驟 C. 2-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)乙酸甲酯之製備程序

【2380】 藉由製備型 HPLC 純化 2-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)乙酸甲酯殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)乙酸甲酯(200 mg，586.10 μmol，11.11%產率)。

【2381】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.02 (tt, *J* = 4.4, 10.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.82 - 1.77 (m, 2H), 1.54 (s, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 2H), 1.10 - 0.99 (m, 2H)

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2382】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(195.82 mg，319.69 μmol，1.0 當量)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加 Ad2nBuP Pd G_3 (23.28 mg，31.97 μmol，0.1 當量)、KF (1.5 M，639.38 μL，3.0 當量)及 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)乙酸甲酯(120 mg，351.66 μmol，1.1 當量)。在 100°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(200 mg，267.7 μmol，83.7%

產率)。

【2383】 **MS (ESI)** *m/z*: 747.8 $[M+H]^+$。

步驟 E. 2-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)環己基)乙酸之製備程序

【2384】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(190 mg，254.38 μmol，1.0 當量)於 THF (2 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (32.02 mg，763.14 μmol，3.0 當量)及 H_2O (0.5 mL)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。用檸檬酸將反應混合物酸化至 pH = 5-6，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。得到呈黃色固體狀之 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)環己基)乙酸(150 mg，204.67 μmol，80.46%產率)。其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【2385】 **MS (ESI)** *m/z*: 733.4 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2386】 向 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)環己基)乙酸(40 mg，54.58 μmol，1.0 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 HATU (62.26 mg，163.74 μmol，3.0 當量)、DIEA (10.58 mg，81.87 μmol，14.26 μL，1.5 當量)及 3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(19.65 mg，60.04 μmol，1.1 當量)。在 50°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 0/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側

氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(55 mg，52.8 μmol，96.7%產率)。

【2387】 **MS (ESI)** *m/z*: 1043.5 $[M+H]^+$。

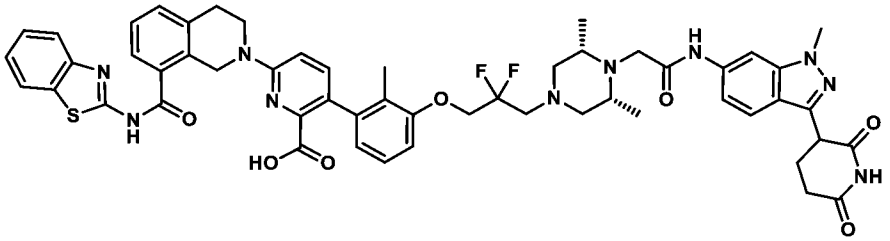
步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【2388】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(70 mg，67.16 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (7.66 mg，67.16 μmol，4.97 μL，1.0 當量)。在 40°C下攪拌混合物 4 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(25.0 mg，24.8 μmol，36.9%產率，97.7%純度)。

【2389】 **MS (ESI)** *m/z*: 986.4 $[M+H]^+$。

【2390】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.92 - 12.81 (m, 1H), 12.76 - 12.31 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 6.99 - 6.88 (m, 4H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.27 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (s, 4H), 3.24 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.40 - 2.22 (m, 4H), 2.16 (dd, *J* = 5.6, 12.7 Hz, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.82 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H), 1.22 - 1.12 (m, 2H)

實例 148. 製備化合物 177a



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 3-[三級丁基(二苯基)矽烷基]氧基-2,2-二氟-丙-1-醇之製備程序

【2391】 在 0°C下於 N_2 下向 2,2-二氟丙烷-1,3-二醇(12.0 g，107.07 mmol，1.0 當量)於 THF (120 mL)中之溶液中逐份添加 NaH (4.71 g，117.78 mmol，60%純度，1.1 當量)。將反應混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌 1 小時。將三級丁基-氯-二苯基-矽烷(32.37 g，117.78 mmol，30.25 mL，1.1 當量)添加至混合物中，接著在 25°C下於 N_2 下攪拌混合物 15 小時。在 0°C下藉由添加 NH_4Cl (200 mL)淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取。用鹽水(300 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-15%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，獲得呈無色油狀之 3-[三級丁基(二苯基)矽烷基]氧基-2,2-二氟-丙-1-醇(42.0 g，粗物質)。

【2392】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 7.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 7.50 - 7.38 (m, 6H), 4.00 - 3.86 (m, 4H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.08 (s, 9H)。

步驟 B. [3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷之製備程序

【2393】 將 3-溴-2-甲基-苯酚(10.0 g，53.47 mmol，1.0 當量)、3-[三級丁基(二苯基)矽烷基]氧基-2,2-二氟-丙-1-醇(22.49 g，64.16 mmol，1.2 當量)、2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(15.49 g，64.16 mmol，1.2 當量)於甲苯(200 mL)中之混合物脫

氣並用 N_2 吹掃且在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由急驟矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷(19.0 g，36.5 mmol，68.4%產率)。

【2394】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 4H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 4.44 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 0.97 (s, 9H)。

步驟 C. 3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙-1-醇之製備程序

【2395】 將[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷(19.0 g，36.57 mmol，1.0 當量)及 TBAF (1 M，73.15 mL，2.0 當量)於 THF (150 mL)中之混合物，接著在 25°C下攪拌混合物 3 小時。在 25°C下藉由添加 H_2O (200 mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(200 mL × 1)萃取。用 H_2O (200mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-12%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，獲得呈淺黃色油狀之 3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙-1-醇(7.2 g，25.6 mmol，70.0%產率)。

【2396】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 5.67 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 3.79 (dt, J = 6.0, 13.6 Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.25 (s, 3H)。

步驟 D. 3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙醛之製備程序

【2397】 在-70°C下向$(COCl)_2$ (4.52 g，35.58 mmol，3.11 mL，2.0 當量)於 DCM (100 mL)中之溶液中添加含 DMSO (5.56 g，71.15 mmol，5.56 mL，4.0 當量)之 DCM (20 mL)。攪拌溶液 1 小時。將含 3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙-1-醇(5.0 g，17.79 mmol，1.0 當量)之 DCM (20 mL)添加至混合物中且攪拌 1 小時。將

含 TEA (10.80 g，106.73 mmol，14.85 mL，6.0 當量)之 DCM (10 mL)添加至混合物中且在-70°C下攪拌 2 小時。在 0°C下藉由添加 H_2O (100 mL)淬滅反應混合物，接著用 DCM (200 mL)稀釋且用 DCM (100 mL × 2)萃取。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙醛(5.0 g，粗物質)，未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 E. 2-[(2R,6S)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸乙酯之製備程序

【2398】 3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙醛(5.0 g，17.92 mmol，粗物質純度，1.0 當量)、2-[(2*R*,6*S*)-2,6-二甲基哌嗪-1-基]乙酸乙酯(5.09 g，21.50 mmol，1.2 當量，HCl)、4A MS (2.0 g)於 DCM (150 mL)中之溶液。在 25°C下攪拌混合物 1 小時，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(15.19 g，71.66 mmol，4.0 當量)。在 25°C下攪拌混合物 19 小時。在 25°C下藉由添加水(200 mL)淬滅反應混合物，接著用 DCM (100 mL)稀釋且用 DCM 200 mL (200 mL × 1)萃取。在減壓下濃縮經合併之有機層，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈淺棕色油狀之 2-[(2*R*,6*S*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸乙酯(0.9 g，1.8 mmol，10.3%產率，95%純度)。

【2399】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.85 (t, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.74 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(3R,5S)-4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2400】 將 2-[(2*R*,6*S*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2,2-二氟-丙基]-2,6-二甲基-

哌嗪-1-基]乙酸乙酯(900 mg，1.94 mmol，1.0 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(1.25 g，2.04 mmol，1.05 當量)、K_3PO_4 (1.24 g，5.83 mmol，3.0 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (282.91 mg，388.47 μmol，0.2 當量)在微波管中溶於二噁烷(8 mL)及 H_2O (0.5 mL)中。在 100℃下於微波下加熱密封管 2 小時。在真空中濃縮粗反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-45%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，獲得呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*R*,5*S*)-4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(1.1 g，1.2 mmol，63.3%產率，97.1%純度)。

【2401】 **MS (ESI)** *m/z*: 869.4 $[M+H]^+$。

步驟 G. 2-[(2R,6S)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2,2-二氟-丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸之製備程序

【2402】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*R*,5*S*)-4-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(1.0 g，1.15 mmol，1.0 當量)於 H_2O (1 mL)及 MeOH (5 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (241.44 mg，5.75 mmol，5.0 當量)。在 25℃下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 MeOH。用 H_2O (5 mL)稀釋殘餘物且由檸檬酸調節至 pH=4，用 DCM (100 mL × 2)萃取。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 2-[(2*R*,6*S*)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2,2-二氟-丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸(870 mg，1.0 mmol，89.9%產率)。

【2403】 **MS (ESI)** *m/z*: 841.4 $[M+H]^+$。

步驟 H. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2404】 向 2-[(2*R*,6*S*)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2,2-二氟-丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸(130 mg，154.58 μmol，1.0 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(51.90 mg，200.96 μmol，1.3 當量)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 HATU (88.17 mg，231.87 μmol，1.5 當量)及 DIEA (99.89 mg，772.91 μmol，134.62 μL，5.0 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。將混合物添加至 H_2O (5.0 ml)中且過濾，得到呈棕色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*R*,5*S*)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(166 mg，153.5 μmol，99.3%產率)。

【2405】 **MS (ESI)** *m/z*: 1081.7 $[M+H]^+$。

步驟 I. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【2406】 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*R*,5*S*)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(166 mg，153.53 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之溶液。在 25°C

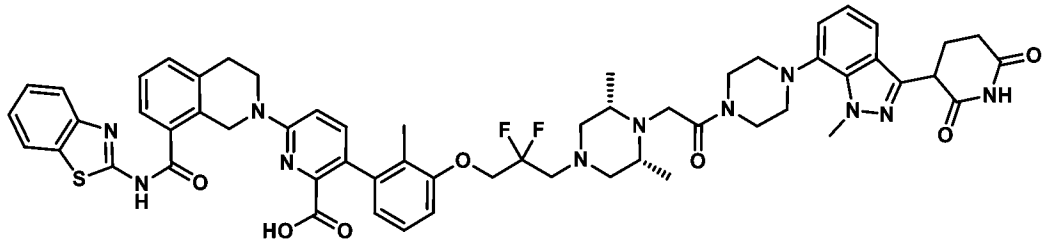
下攪拌混合物 16 小時。濃縮混合物以移除 DCM。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*R*,5*S*)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(53.6 mg，48.9 μmol，31.8%產率，93.5%純度)。

【2407】 **MS (ESI)** *m/z*: 513.4 $[M/2+H]^+$。

【2408】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.94 - 12.12 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 3H), 7.37 - 7.34 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.35 - 4.32 (m, 3H), 3.92 - 3.90 (m, 5H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.00 - 2.91 (m, 3H), 2.83 - 2.71 (m, 4H), 2.70 - 2.61 (m, 2H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.20 - 2.14 (m, 3H), 1.93 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)

【2409】 **^{19}F NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ =106.40

實例 149. 製備化合物 179a



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級

丁酯之製備程序

【2410】 向 2-[(2*R*,6*S*)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2,2-二氟-丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸(120 mg，142.69 μmol，1.0 當量)及 3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(51.39 mg，156.96 μmol，1.1 當量)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 HATU (81.38 mg，214.04 μmol，1.5 當量)及 DIEA (92.21 mg，713.46 μmol，124.27 μL，5.0 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。將混合物添加至 H_2O (5.0 ml)中且過濾，獲得呈棕色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*R*,5*S*)-4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(145 mg，126.0 μmol，88.3%產率)。

【2411】 **MS (ESI)** *m/z*: 1150.7 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【2412】 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*R*,5*S*)-4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(145 mg，126.05 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)中之溶液。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。濃縮混合物以移除 DCM。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*R*,5*S*)-4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-

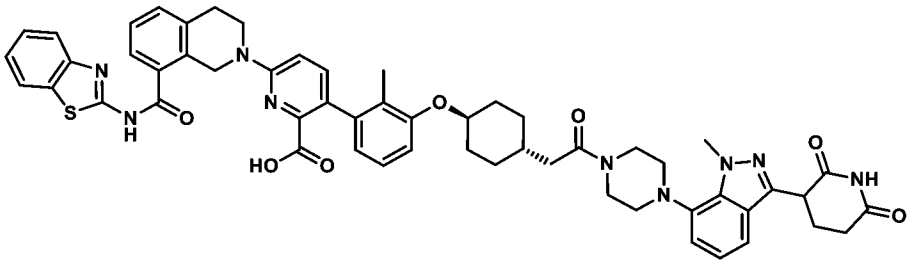
苯基]吡啶-2-甲酸(49.2 mg，43.4 μmol，34.4%產率，96.6%純度)。

【2413】 **MS (ESI)** *m/z*: 548.0 $[M/2+H]^+$。

【2414】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.89 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.31 (m, 6H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 4H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.38 - 4.29 (m, 3H), 4.26 (s, 3H), 3.92 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.10 (s, 4H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.86 (t, *J* = 13.6 Hz, 4H), 2.75 - 2.57 (m, 7H), 2.33 (s, 2H), 2.16 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.92 (s, 3H), 0.92 (d, *J* = 4.8 Hz, 6H)。

【2415】 **^{19}F NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 106.40。

實例 150. 製備化合物 182a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2416】 向 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)環己基)乙酸(30 mg，40.93 μmol，1.0 當量)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加 EDCI (10.20 mg，53.21 μmol，1.3 當量)及 3-(1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(13.40 mg，40.93

μmol，1.0 當量)。在 60°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 0/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(30 mg，28.8 μmol，70.3%產率)。

【2417】 **MS (ESI)** *m/z*: 1042.5 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

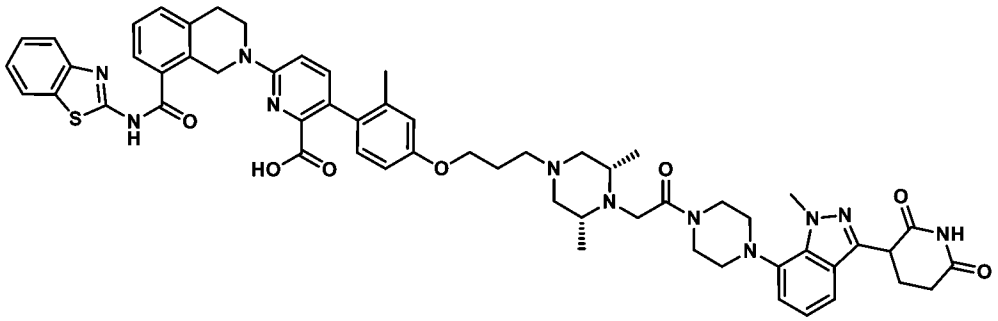
【2418】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(50 mg，47.97 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (5.47 mg，47.97 μmol，3.55 μL，1.0 當量)。在 40°C下攪拌混合物 4 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(16.7 mg，15.8 μmol，33.0%產率，93.5%純度)。

【2419】 **MS (ESI)** *m/z*: 986.5 $[M+H]^+$。

【2420】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.10 - 12.26 (m, 2H), 10.89 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.12 - 7.00 (m, 3H), 6.95 (dd, *J* = 8.4, 14.8 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.35 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.20 (t, *J* =

9.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.29 - 3.14 (m, 4H), 3.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.94 - 2.72 (m, 2H), 2.71 - 2.52 (m, 6H), 2.32 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.17 (dd, *J* = 5.6, 13.2 Hz, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.83 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 2H), 1.22 - 1.11 (m, 2H)

實例 151. 製備化合物 183a



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(3S,5R)-4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. (3R,5S)-4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三级丁酯之製備程序

【2421】 將 2-溴乙酸甲酯(9.35 g，56.00 mmol，6.19 mL，1.5 當量)、(3*R*,5*S*)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三级丁酯(8 g，37.33 mmol，1 當量)及 K_2CO_3 (15.48 g，111.99 mmol，3 當量)於 CH_3CN (100 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 60°C 下於 N_2 氛圍下攪拌 3 小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(120 mL × 3)萃取。用鹽水(120 mL × 3)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，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-25%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(3*R*,5*S*)-4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三级丁酯(10 g，33.2 mmol，89.1%產率)。

【2422】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.10 - 4.05 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.49 - 2.32 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.20 - 1.16 (m, 3H),

0.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)

步驟 B. 2-((2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸甲酯之製備程序

【2423】 將(3*R*,5*S*)-4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸三级丁酯(10 g，33.29 mmol，1 當量)及 HCl/1,4-二噁烷(4 M，83.22 mL，10 當量)於 DCM (80 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之 2-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸甲酯(12.25 g，粗物質，HCl)。

【2424】 **^{1}H NMR** (400 MHz,CD_3OD) δ = 4.44 (s, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 1.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

步驟 C. 1-溴-4-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯之製備程序

【2425】 將 4-溴-3-甲基苯酚(3 g，16.04 mmol，1 當量)、1,3-二溴丙烷(16.19 g，80.20 mmol，8.18 mL，5 當量)及 K_2CO_3 (6.65 g，48.12 mmol，3 當量)於 CH_3CN (30 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 70°C下於 N_2 氛圍下攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物 1-溴-4-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯(2.5 g，8.1 mmol，50.6%產率)。

【2426】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.26 - 2.19 (m, 2H)

步驟 D. 2-((2R,6S)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸乙酯之製備程序

【2427】 將 1-溴-4-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯(2.34 g，7.60 mmol，1.2 當量)、2-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸甲酯(1.5 g，6.34 mmol，1 當量，HCl)及 DIEA

(4.09 g，31.68 mmol，5.52 mL，5 當量)於 DMF (40 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌 16 小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (100 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL × 6)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，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-7% DCM/MeOH 之溶離劑)純化殘餘物，得到呈橙色油狀之化合物 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸乙酯(1.3 g，3.0 mmol，48.0%產率)。

【2428】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.04 - 2.98 (m, 2H), 2.86 - 2.84 (m, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.54 - 2.46 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((3R,5S)-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2429】 將 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸乙酯(400 mg，935.95 μmol，1 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(687.97 mg，1.12 mmol，1.2 當量)、Ad2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (68.16 mg，93.59 μmol，0.1 當量)及 KF (1.5 M，1.87 mL，3 當量)在微波管中溶於 1,4-二噁烷(11 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 60 分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC (含 0.1% HCOOH)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-((3*R*,5*S*)-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基

苯基)吡啶甲酸三級丁酯(410 mg，477.4 μmol，51.0%產率，97.0%純度)。

【2430】 **MS (ESI)** *m/z*: 833.4 $[M+H]^+$

【2431】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.12 - 12.55 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.75 - 6.69 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.72 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.87 -1.78 (m, 2H), 1.66 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)

步驟 F. 2-((2R,6S)-4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸之製備程序

【2432】 將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-((3*R*,5*S*)-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(400 mg，480.17 μmol，1 當量)及 $LiOH·H_2O$ (100.75 mg，2.40 mmol，5 當量)於 THF (4 mL)及 H_2O (1 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 40°C下於 N_2 氛圍下攪拌 7 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(4-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸(400 mg，粗物質)。

【2433】 **MS (ESI)** *m/z*: 805.7 $[M+H]^+$

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(3S,5R)-4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製

備程序

【2434】 向 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(4-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙酸(80 mg，99.38 μmol，1 當量)、3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39.04 mg，119.26 μmol，1.2 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 DIEA (51.38 mg，397.52 μmol，69.24 μL，4 當量)及 HATU (56.68 mg，149.07 μmol，1.5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在 25°C下用水(2 mL)淬滅反應混合物且在水中沈澱，得到呈白色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(3*S*,5*R*)-4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(180 mg，粗物質)。

【2435】 **MS (ESI)** *m/z*: 1114.9 $[M+H]^+$

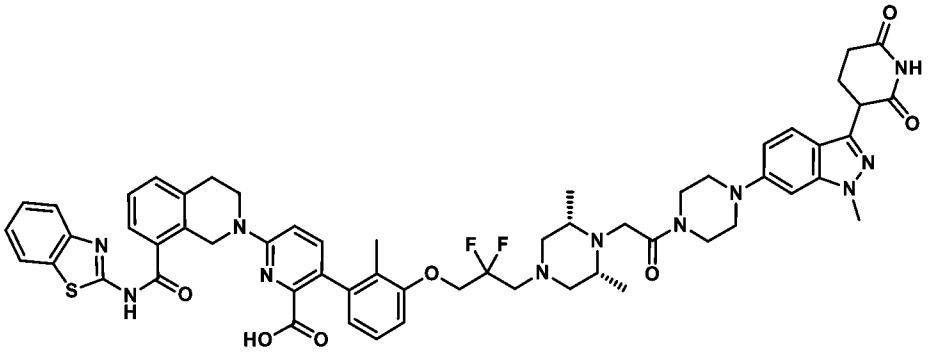
步驟 H. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(3S,5R)-4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【2436】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(3*S*,5*R*)-4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(180 mg，161.53 μmol，1 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 TFA (18.42 mg，161.53 μmol，11.96 μL，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3- [(3*S*,5*R*)-4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸。

【2437】 **MS (ESI)** *m/z*: 1058.8 $[M+H]^+$。

【2438】 **^{1}HNMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.22 - 12.27 (m, 2H), 10.90 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.06 - 7.02 (m, 2H), 6.94 (dd, *J* = 8.8, 10.8 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.35 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.03 - 3.99 (m, 2H), 3.91 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.78 - 3.57 (m, 2H), 3.29 - 3.15 (m, 8H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.71 - 2.60 (m, 4H), 2.37 - 2.30 (m, 2H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 2.09 - 1.84 (m, 7H), 1.02 (s, 6H)。

實例 152. 製備化合物 185a



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2439】 向 2-[(2*R*,6*S*)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2,2-二氟-丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸(100 mg，118.91 μmol，1.0 當量)及 3-(1-甲基-6-哌嗪-

1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(58.39 mg，178.36 μmol，1.5 當量)於 DMF (3 mL)中之溶液中添加 HATU (54.26 mg，142.69 μmol，1.2 當量)及 DIEA (46.10 mg，356.73 μmol，62.14 μL，3.0 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。將反應混合物添加至 H_2O (5 mL)中。在 25°C下用水(5 mL)濕磨混合物 30 分鐘且過濾，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*R*,5*S*)-4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(135 mg，117.4 μmol，98.7%產率)。

【2440】 **MS (ESI)** *m/z*: 1150.6 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【2441】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*R*,5*S*)-4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(135 mg，117.36 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)中之溶液攪拌 16 小時。濃縮混合物以移除 DCM。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*R*,5*S*)-4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(68.0 mg，59.6 μmol，50.8%產率，95.8%純度)。

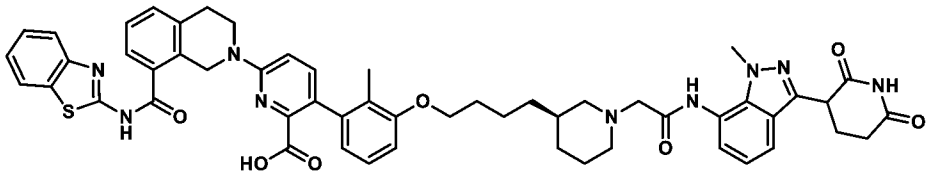
【2442】 **MS (ESI)** *m/z*: 1094.4 $[M+H]^+$。

【2443】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.90 - 12.43 (m, 2H), 10.85 (s, 1H),

8.13 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.41 - 7.302 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.04 - 6.85 (m, 4H), 6.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.41 - 4.22 (m, 3H), 3.97 - 3.85 (m, 5H), 3.68 - 3.50 (m, 6H), 3.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 4H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.93 - 2.80 (m, 2H), 2.68 - 2.50 (m, 6H), 2.37 - 2.10 (m, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.17 - 0.78 (m, 6H)

【2444】 **^{19}F NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 106.40。

實例 153. 製備化合物 186a



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. (3R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【2445】 在 120°C下於 N_2 氛圍下將(3*R*)-3-(4-羥丁基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.3 g，5.05 mmol，1 當量)、3-溴-2-甲基-苯酚(755.79 mg，4.04 mmol，0.8 當量)及 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(1.46 g，6.06 mmol，1.2 當量)於甲苯(30 mL)中之混合物攪拌 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。接著藉由 SFC 進一步分離殘餘物，得到呈黃色油狀之(3*R*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.1 g，2.5 mmol，50.7%產率，99.3%純度)。

【2446】 **MS (ESI)** *m/z*: 328.0 $[M-100+H]^+$。

【2447】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.85 - 3.68 (m, 2H), 2.80 - 2.73

(m, 1H), 2.49 - 2.26 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.78 - 1.69 (m, 3H), 1.60 - 1.53 (m, 1H), 1.49 - 1.43 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.36 - 1.27 (m, 2H), 1.27 - 1.20 (m, 2H), 1.14 - 1.01 (m, 1H)。

步驟 B. (3R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶之製備程序

【2448】 在 25℃下將(3*R*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(400 mg，938.12 μmol，1 當量)於 DCM (2.5 mL)及 HCl/二噁烷(12 mL)中之混合物攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之(3*R*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶(349 mg，粗物質)。

【2449】 **MS (ESI)** *m/z*: 328.1 $[M+H]^+$。

【2450】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.83 - 1.52 (m, 7H), 1.48 - 1.39 (m, 2H), 1.32 - 1.22 (m, 2H), 1.16 - 1.04 (m, 1H)。

步驟 C. 2-[(3R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【2451】 在 60℃下於 N_2 氛圍下將(3*R*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶(349 mg，1.07 mmol，1 當量)、2-溴乙酸乙酯(142.91 mg，855.73 μmol，94.64 μL，0.8 當量)及 K_2CO_3 (443.50 mg，3.21 mmol，3 當量)於 DMF (10 mL)中之混合物攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC (含 0.1% HCOOH)純化粗產物，得到呈黃色油狀之 2-[(3*R*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(374 mg，896.9 μmol，83.8%產率，98.9%純度)。

【2452】 **MS (ESI)** *m/z*: 414.0 $[M+H]^+$。

【2453】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.14 (s, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.97 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.05 - 2.92 (m, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (t, *J*

= 10.8 Hz, 1H), 1.73 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.58 (m, 2H), 1.43 (td, *J* = 7.6, 14.8 Hz, 2H), 1.33 - 1.09 (m, 6H), 0.84 - 0.95 (m, 1H)。

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2454】 將 2-[(3*R*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(421 mg，1.02 mmol，1.05 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(596.69 mg，974.12 μmol，1 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (70.94 mg，97.41 μmol，0.1 當量)及 KF (1.5 M，1.95 mL，3 當量)在微波管中溶於 1,4-二噁烷(10 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 60 分鐘。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3*R*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(511 mg，593.5 μmol，60.9%產率，95.0%純度)。

【2455】 **MS (ESI)** *m/z*: 818.4 $[M+H]^+$。

【2456】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.6, 15.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 3H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.05 - 4.91 (m, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.01 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.91 (s, 5H), 1.76 - 1.71 (m, 2H), 1.54 - 1.38 (m, 3H), 1.27 - 1.22 (m, 4H), 1.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.08 (s, 9H)。

步驟 E. 2-[(3R)-3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-

2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【2457】 在 25℃下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3*R*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(112 mg，136.91 μmol，1 當量)及 $LiOH•H_2O$ (17.24 mg，410.74 μmol，3 當量)於 THF (2 mL)及 H_2O (1 mL)中之混合物攪拌 16 小時。用水(5 mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。合併有機層且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 2-[(3*R*)-3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(105 mg，粗物質)。

【2458】 **MS (ESI)** *m/z*: 790.4 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2459】 在 25℃下將 2-[(3*R*)-3-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(95 mg，120.26 μmol，1 當量)、3-(7-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(37.27 mg，144.31 μmol，1.2 當量)、HATU (54.87 mg，144.31 μmol，1.2 當量)及 DIEA (46.63 mg，360.78 μmol，62.84 μL，*3* 當量)於 DMF (4 mL)中之混合物攪拌 12 小時。用水(5 mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。合併有機層且在減壓下濃縮，得到呈紫色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。

【2460】 **MS (ESI)** *m/z*: 1030.7 $[M+H]^+$。

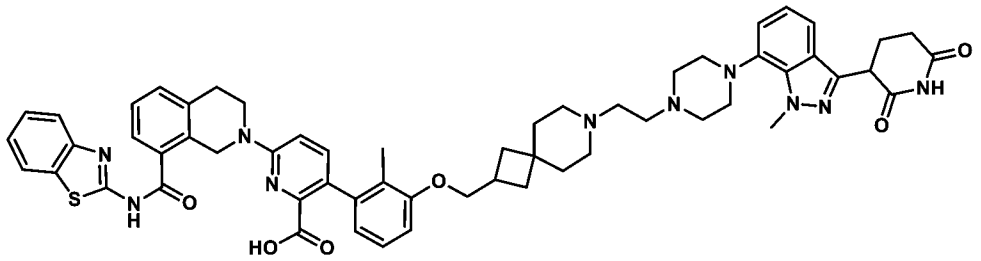
步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【2461】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，97.06 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之混合物攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(27.9 mg，27.4 μmol，28.2%產率，95.8%純度)。

【2462】 **MS (ESI)** *m/z*: 974.6 $[M+H]^+$。

【2463】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 5H), 7.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00 - 7.10 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.35 (dd, *J* = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.80 - 4.00 (m, 4H), 3.16 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 2H), 2.67 - 2.57 (m, 2H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 1.87 (s, 4H), 1.77 - 1.40 (m, 9H), 1.32 - 1.20 (m, 2H)。

實例 154. 製備化合物 188



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[[7-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯之製備程序

【2464】 在 120°C下於 N_2 氛圍下將 2-(羥甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(1 g，3.92 mmol，1.2 當量)、3-溴-2-甲基苯酚(610.38 mg，3.26 mmol，1 當量)及 2-(三丁基-λ^5-亞磷烷基)乙腈(1.18 g，4.90 mmol，1.5 當量)於甲苯(10 mL)中之混合物攪拌 2 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-8%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(1.3 g，3.1 mmol，96.7%產率)。

【2465】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.16 (d, J = 8.0 Hz,1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 2.77 - 2.64 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.69 - 1.62 (m, 2H), 1.56 - 1.50 (m, 2H), 1.44 - 1.40 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)

步驟 B. 2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷之製備程序

【2466】 在 25°C下將 2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(1.34 g，3.16 mmol，1 當量)於 HCl/二噁烷(15 mL)中之混合物攪拌 1 小時，過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物未經其他純化即用於下一步驟中。獲得呈白色固體狀之化合物 2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮

雜螺[3.5]壬烷(1.32 g，粗物質，HCl)。

【2467】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.0 - 8.75(m, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.02 - 2.93(m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.82 - 1.77 (m, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 4H)

步驟 C. 2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-(2,2-二乙氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷之製備程序

【2468】 在 80°C下將 2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷(1.22 g，3.38 mmol，1 當量，HCl)、2-溴-1,1-二乙氧基-乙烷(666.52 mg，3.38 mmol，508.80 µL，1 當量)、K_2CO_3 (2.34 g，16.91 mmol，5 當量)及 KI (280.72 mg，1.69 mmol，0.5 當量)於 CH_3CN (10 mL)中之混合物攪拌 16 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-100%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化混合物，得到呈黃色油狀之 2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-(2,2-二乙氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷(1.3 g，2.9 mmol，87.2%產率)。

【2469】 **MS (ESI)** *m/z*: 442.4 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-乙氧基-2-甲氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2470】 將 2-((3-溴-2-甲基苯氧基)甲基)-7-(2,2-二乙氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷(400 mg，908.24 µmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(723.24 mg，1.18 mmol，1.3 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(132.29 mg，181.65 µmol，0.2 當量)及 K_2CO_3 (1.5 M，1.98 mL，3 當量)於二噁烷(4 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 100°C下於 N_2

氛圍下攪拌 1 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(50-60%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化混合物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-((7-(2-乙氧基-2-甲氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(595 mg，703.2 μmol，77.4%產率)。

【2471】 **MS (ESI)** *m/z*: 846.7[M+H]$^+$。

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[[7-(2-側氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【2472】 在 90°C下將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-((7-(2-乙氧基-2-甲氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(245 mg，289.57 μmol，1 當量)於 HCOOH (3 mL)中之混合物攪拌 1.5 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物未經其他純化即用於下一步驟中。獲得呈黃色油狀之化合物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-((7-(2-側氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)苯基)吡啶甲酸(200 mg，粗物質)。

【2473】 **MS (ESI)** *m/z*: 716.6[M+H]$^+$。

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[[7- [2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

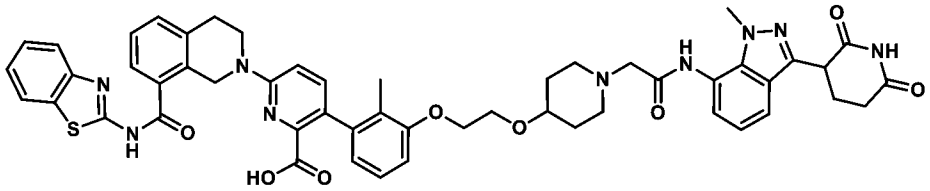
【2474】 在 0°C下將 3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(27.44 mg，83.82 μmol，1.2 當量)、$NaBH(OAc)_3$ (44.41 mg，209.54 μmol，3.0 當量)及 NMM (7.06 mg，69.85 μmol，7.68 μL，1.0 當量)於 DCM (1 mL)及異丙醇(1 mL)中之混合物攪拌 5 分鐘 接著向混合物中添加 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[[7-(2-側氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]

甲氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(50 mg，69.85 μmol，1.0 當量)。在 0°C下攪拌混合物 30 分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[[7-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(22.3 mg，21.6 μmol，15.5%產率，99.5%純度)。

【2475】 **MS (ESI)** *m/z*: 1027.4 $[M+H]^+$

【2476】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 6H), 7.10 - 6.98 (m, 3H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 4.8, 9.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.94 - 3.87 (m, 4H), 3.58 - 3.50 (m, 4H), 3.04 - 2.97 (m, 4H), 2.93 - 2.77 (m, 4H), 2.70 - 2.59 (m, 4H), 2.41 - 2.26 (m, 6H), 2.19 - 2.14 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 5H), 1.68 - 1.56 (m, 4H), 1.52 - 1.45 (m, 2H)

實例 155. 製備化合物 194



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【2477】 將 3-溴-2-甲基苯酚(655.68 mg，3.51 mmol，1 當量)、4-(2-羥基乙氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(860 mg，3.51 mmol，1 當量)及 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(1.02 g，4.21 mmol，1.2 當量)於甲苯(20 mL)中之混合物脫氣，用 N_2 吹掃，

且在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-23%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(800 mg，1.7 mmol，49.5%產率，90%純度)。

【2478】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12 - 4.09 (m, 2H), 3.85 - 3.83 (m, 2H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.60 - 1.54 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

步驟 B. 4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)哌啶之製備程序

【2479】 向 4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(800 mg，1.93 mmol，1 當量)之溶液中添加 HCl/二噁烷(4 M，965.41 µL，2 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)哌啶(800 mg，粗物質)。

步驟 C. 2-(4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)哌啶-1-基)乙酸乙酯之製備程序

【2480】 向 4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)哌啶(400 mg，1.14 mmol，1 當量，HCl)於 CH_3CN (4 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (472.95 mg，3.42 mmol，3 當量)及 2-溴乙酸乙酯(190.49 mg，1.14 mmol，126.15 µL，1 當量)。在 60°C下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-70%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-(4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(420 mg，944.28 µmol，82.7%產率，90%純度)。

【2481】 **MS (ESI)** *m/z*: 402.0 $[M+H]^+$。

【2482】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 4.4 Hz, 2H),

3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.48 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.93 - 2.59 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2- ((1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2483】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(679.40 mg，998.24 μmol，90%純度，1.2 當量)及 2-(4-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙氧基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(370 mg，831.86 μmol，90%純度，1 當量)於二噁烷(6 mL)中之混合物中添加 KF (1.5 M，1.66 mL，3 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (60.58 mg，83.19 μmol，0.1 當量)。添加後，將混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 100°C 下於微波下攪拌 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-65%二氯甲烷/甲醇之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-((1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(600 mg，669.9 μmol，80.5%產率，90%純度)。

【2484】 **MS (ESI)** *m/z*: 806.5 $[(M-56)/2+375.6]^+$。

【2485】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.47 - 9.88 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 5H), 7.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.15 - 4.90 (m, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.12 - 4.09 (m, 4H), 3.84 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.51 - 3.46 (m, 1H), 3.20 (s, 2H), 3.07 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.96 - 1.90 (m, 2H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (s, 9H)。

步驟 E. 2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-

2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙氧基]-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【2486】 在25℃下向6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-((1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(600 mg，699.77 μmol，94%純度，1 當量)於 THF (6 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (88.09 mg，2.10 mmol，3 當量)及 H_2O (1.5 mL)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 THF。用 1M HCl 將水相調節至 pH=4-5。過濾反應混合物。過濾後，在乙酸乙酯中稀釋濾餅。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙氧基]-1-哌啶基]乙酸(800 mg，粗物質)。

【2487】 **MS (ESI)** *m/z*: 778.4 $[M+H]^+$

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2- [[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2488】 向 2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙氧基]-1-哌啶基]乙酸(100 mg，128.55 μmol，1 當量)及 3-(7-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(33.20 mg，128.55 μmol，1 當量)於吡啶(2 mL)中之溶液中添加 EDCI (36.96 mg，192.82 μmol，1.5 當量)。在 25℃下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，98.2 μmol，76.4%產率)。

【2489】 **MS (ESI)** *m/z*: 1018.7$[M+H]^+$

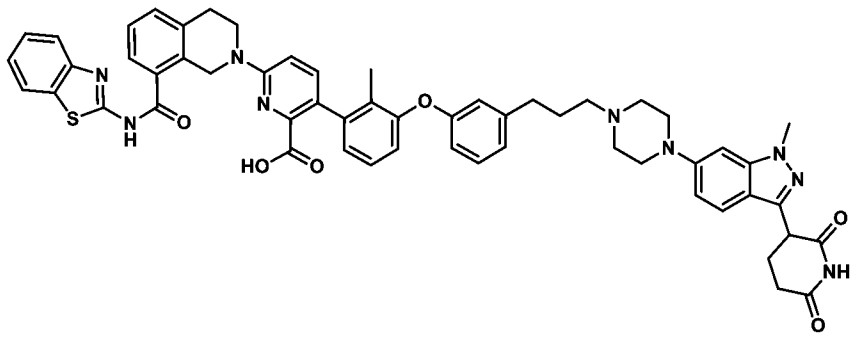
步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【2490】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，98.21 μmol，1當量)於 DCM (0.5 mL)中之溶液中添加 TFA (641.67 mg，5.63 mmol，416.67 μL，57.30 當量)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(41.4 mg，43.0 μmol，43.8%產率，97.6%純度)。

【2491】 **MS (ESI)** *m/z*: 962.6 $[M+H]^+$。

【2492】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.03 - 12.38 (m, 2H), 10.89 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.37 (dd, *J* = 5.2, 10.4 Hz, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 5H), 3.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 2H), 3.48 - 3.43 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.38 - 2.32 (m, 2H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 1.91 (s, 5H), 1.67 - 1.56 (m, 2H)。

實例 156. 製備化合物 195



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸乙酯之製備程序

【2493】 向 3-(3-羥苯基)丙酸乙酯(1 g，5.15 mmol，1 當量)、1,3-二溴-2-甲基苯(2.57 g，10.30 mmol，2 當量)、2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮(237.19 mg，1.29 mmol，265.02 μL，0.25 當量)及 Cs_2CO_3 (2.52 g，7.72 mmol，1.5 當量)於 NMP (10 mL)中之混合物中添加 CuI (490.28 mg，2.57 mmol，0.5 當量)。將反應混合物用 N_2 吹掃且在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌 15 小時。用 H_2O (10 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。用飽和 $NaHCO_3$ (10 mL × 2)洗滌經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-12%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸乙酯(650 mg，1.7 mmol，34.7%產率)。

【2494】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 6.75 - 6.69 (m, 1H), 4.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.85 - 2.78 (m, 2H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

步驟 B. 3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙-1-醇之製備程序

【2495】 在 0°C下向 3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸乙酯(650 mg，1.79 mmol，1 當量)於 THF (7 mL)中之混合物中緩慢添加 $LiAlH_4$ (54.33 mg，1.43 mmol，

0.8 當量)，接著在 25℃下攪拌混合物 4 小時。由 Na_2SO_4 (2g)淬滅混合物。將溶液緩慢傾倒至冰水(15 mL)中，且用 1 M HCl 將 pH 調節至 4-5。用 EtOAc (15 mL × 3)萃取所得混合物，用鹽水(10 mL × 2)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙-1-醇(556 mg，1.5 mmol，84.2%產率，87.1%純度)。

【2496】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.73 - 6.67 (m, 1H), 4.45 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.72 - 1.63 (m, 2H)

步驟 C. 3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙醛之製備程序

【2497】 在-78℃下向$(COCl)_2$ (439.41 mg，3.46 mmol，303.04 μL，2 當量)於 DCM (8 mL)中之混合物中裝入 DMSO (540.98 mg，6.92 mmol，540.98 μL，4 當量)且攪拌 0.5 小時。向溶液中裝入含 3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙-1-醇(556 mg，1.73 mmol，1 當量)之 DCM (4 mL)且在-70℃下攪拌 1 小時。接著向混合物中裝入 TEA (1.05 g，10.39 mmol，1.45 mL，6 當量)，升溫至 25℃，且在 N_2 氛圍下攪拌 0.5 小時。用 H_2O (10 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (10 mL × 3)萃取。用飽和 NaCl (10 mL × 2)洗滌經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙醛(293 mg，728.8 μmol，42.1%產率，79.4%純度)。

【2498】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.69 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 6.74 - 6.67 (m, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.79 - 2.72 (m, 2H), 2.26 (s, 3H)

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(3-側氧基丙基)苯氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2499】 將 3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙醛(210 mg，525.67 μmol，79.9%純度，1 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(354.20 mg，578.24 μmol，1.1 當量)、K_2CO_3 (217.95 mg，1.58 mmol，1.13 mL，3 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (76.57 mg，105.13 μmol，0.2 當量)在微波管中溶於二噁烷(2.4 mL)及 H_2O (0.8 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。將反應混合物分配於 H_2O (10 mL)與乙酸乙酯(8 mL × 3)之間。分離有機相，用 NaCl 水溶液(5 mL × 3)洗滌，經(Na_2SO_4)乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-26%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(3-側氧基丙基)苯氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，132.7 μmol，25.2%產率，80.2%純度)。

【2500】 **MS (ESI)** *m/z*: 725.3 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2501】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(3-側氧基丙基)苯氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(70 mg，96.57 μmol，1 當量)及 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(31.62 mg，96.57 μmol，1 當量)於 DCM (3 mL)中之溶液中添加 AcOH (5.80 mg，96.57 μmol，5.52 μL，1 當量)且在 25°C下攪拌混合物 1 小時。接著將 $NaBH(OAc)_3$ (61.40 mg，289.71 μmol，3 當量)添加至混合物中。在 25°C下攪拌所得混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈綠色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌

嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(80 mg，粗物質)。

【2502】 **MS (ESI)** *m/z*: 519.1 $[M/2+H]^+$。

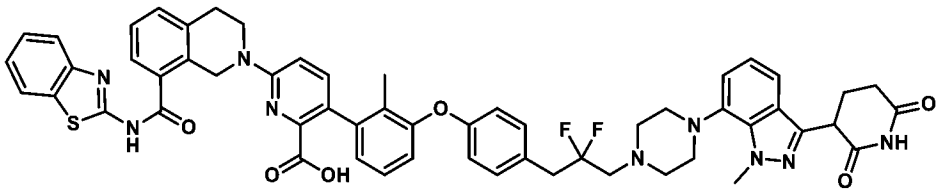
步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【2503】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(80 mg，77.20 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)中之溶液攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(20.4 mg，20.5 μmol，26.5%產率，98.1%純度)。

【2504】 **MS (ESI)** *m/z*: 980.9 $[M+H]^+$。

【2505】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.16 - 12.60 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 3H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.02 - 6.81 (m, 7H), 6.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.26 (d, *J* = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 6H), 2.91 (s, 4H), 2.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 6H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.96 - 1.75 (m, 6H)。

實例 157. 製備化合物 201



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)-2,2-二氟丙-1-醇之製備程序

【2506】 向 3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)-2,2-二氟丙酸乙酯(1 g，2.50 mmol，1 當量)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (95.07 mg，2.50 mmol，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。藉由添加 H_2O (1.8 mL)、15% NaOH (1.8 mL)及 H_2O 5.4 mL 淬滅反應混合物。用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取所得混合物。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)-2,2-二氟丙-1-醇(530 mg，1.1 mmol，47.3%產率，80%純度)。

【2507】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 3H), 5.61 - 5.57 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 2.26 (s, 3H)

【2508】 **F NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = -105.73。

步驟 B. 三氟甲烷磺酸 3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)-2,2-二氟丙酯之製備程序

【2509】 向 3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)-2,2-二氟丙-1-醇(100 mg，279.96 μmol，1 當量)、Na_2SO_4 (71.58 mg，503.93 μmol，51.13 μL，1.8 當量)及吡啶(33.22 mg，419.95 μmol，33.90 μL，1.5 當量)於 DCM (5 mL)中之溶液中添加三氟甲烷磺酸三氟甲基磺醯酯(118.48 mg，419.95 μmol，69.29 μL，1.5 當量)。在 0°C下攪拌混合物 1 小時。用 H_2O (2 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (10 mL)萃取。用 1N 檸檬酸(2 mL)及 1N $NaHCO_3$ (2 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟。獲得呈無色油狀之化合物三氟甲烷磺酸 3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)-2,2-二氟丙

酯(130 mg，粗物質)。

步驟 C. 3-[7-[4-[3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]-2,2-二氟-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【2510】 在 50°C下將三氟甲烷磺酸[3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]-2,2-二氟-丙基]酯(120 mg，245.27 μmol，1 當量)、3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(64.24 mg，196.22 μmol，0.8 當量)、K_2CO_3 (84.75 mg，613.18 μmol，2.5 當量)及 KI (20.36 mg，122.64 μmol，0.5 當量)於 CH_3CN (1.5 mL)中之混合物攪拌 10 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 3-[7-[4-[3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]-2,2-二氟-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(40 mg，60.0 μmol，24.4%產率)。

【2511】 **MS (ESI)** *m/z*: 668.3 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2512】 將 3-[7-[4-[3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)苯基]-2,2-二氟-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(40.00 mg，60.01 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(51.46 mg，84.01 μmol，1.4 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(8.74 mg，12.00 μmol，0.2 當量)及 KF (1.5 M，60.01 μL，1.5 當量)於二噁烷(0.4 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於微波下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-100%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-

二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(60 mg，55.9 μmol，93.2%產率)。

【2513】 **MS (ESI)** *m/z*: 1072.6 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

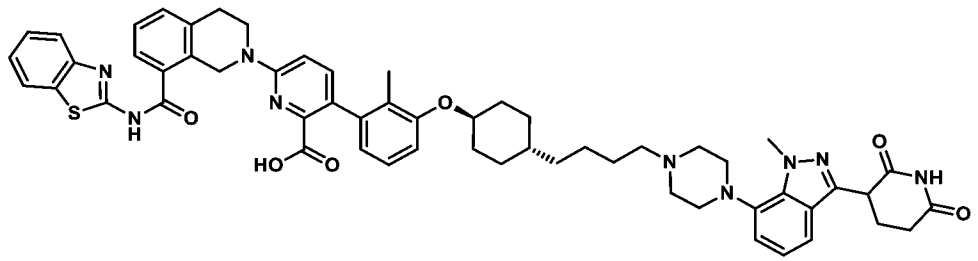
【2514】 在 40°C下將含 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(60 mg，55.96 μmol，1當量)之 TFA (0.5 mL)及 DCM (0.5 mL)攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3- [4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(29.9 mg，28.2 μmol，50.4%產率，95.9%純度)。

【2515】 **MS (ESI)** *m/z*: 1016.9 $[M+H]^+$。

【2516】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.97 - 12.50 (m, 2H), 10.89 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 3H), 6.96 - 6.79 (m, 4H), 4.99 (s, 2H), 4.34 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.93 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 2H), 3.15 - 2.85 (m, 8H), 2.80 - 2.60 (m, 6H), 2.35 - 2.12 (m, 2H), 1.89 (s, 3H)。

【2517】 **F NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = -96.31

實例 158. 製備化合物 204a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 1-(((1r,4r)-4-((E)-4-(苯甲氧基)丁-1-烯-1-基)環己基)氧基)-3-溴-2-甲基苯之製備程序

【2518】 在-70°C下於 N_2 氛圍下向溴化 3-苯甲氧基丙基(三苯基)鏻(5.56 g，11.31 mmol，1.2 當量)於 THF (30 mL)中之混合物中添加 LiHMDS (1 M，12.25 mL，1.3 當量)持續 1 小時。接著在-70°C下於 N_2 氛圍下將 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲醛(2.8 g，9.42 mmol，1 當量)添加至混合物中。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 11 小時。在 0°C下藉由添加 NH_4Cl (100 mL)淬滅反應混合物，用 H_2O (80 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(80 mL × 3)萃取。用 NaCl 水溶液(100 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 30/1 至 10/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 1-(((1r,4r)-4-((*E*)-4-(苯甲氧基)丁-1-烯-1-基)環己基)氧基)-3-溴-2-甲基苯(3 g，6.9 mmol，74.1%產率)。

【2519】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.21 - 7.12 (m, 5H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.25 - 5.06 (m, 2H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 3.33 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.97 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.66 - 1.50 (m, 2H), 1.41 - 1.26 (m, 3H), 1.10 - 0.97 (m, 2H)

步驟 B. 4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-1-醇之製備程序

【2520】 在 N_2 氛圍下向 1-(((1r,4r)-4-((*E*)-4-(苯甲氧基)丁-1-烯-1-基)環己基)氧

基)-3-溴-2-甲基苯(2.6 g，6.06 mmol，1 當量)於 EtOAc (20 mL)中之溶液中添加 PtO_2 (1.37 g，6.06 mmol，1.0 當量)。將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃。在 40°C下於 H_2 (15 Psi)下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-1-醇(1 g，2.9 mmol，48.3%產率)。

【2521】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 - 6.69 (m, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 3.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 1.80 - 1.74 (m, 2H), 1.51 - 1.47 (m, 2H), 1.39 - 1.28 (m, 4H), 1.23 - 1.14 (m, 3H), 1.00 - 0.88 (m, 2H)

步驟 C. 4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛之製備程序

【2522】 在-70°C下於 N_2 氛圍下將乙二醯二氯(371.92 mg，2.93 mmol，256.50 uL，2 當量)於 DCM (5 mL)中之溶液逐滴添加至 DMSO (457.86 mg，5.86 mmol，457.86 uL，4 當量)於 DCM (5 mL)中之溶液中。在-70°C下攪拌混合物 30 分鐘。此後，在-70°C下逐滴添加含 4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-1-醇(500 mg，1.47 mmol，1 當量)之 DCM (5 mL)。在-70°C下攪拌溶液 30 分鐘。接著將 TEA (889.50 mg，8.79 mmol，1.22 mL，6 當量)添加至溶液中。在-70°C下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 2 小時。用水(50 mL)稀釋反應物且用 DCM (80 mL × 2)萃取。用鹽水(60 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 15/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛(400 mg，1.1 mmol，80.4%產率)。

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2523】 將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(400 mg，653.01 μmol，1 當量)、4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛(243.70 mg，718.31 μmol，1.1 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(47.56 mg，65.30 μmol，0.1 當量)及 K_2CO_3 (270.75 mg，1.96 mmol，3 當量)於二噁烷(4 mL)及 H_2O (1 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 2/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，161.0 μmol，24.6%產率)。

【2524】 **MS (ESI)** *m/z*: 745.5 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2525】 在 0°C下向 3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(52.74 mg，161.09 μmol，1.2 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$ (85.35 mg，402.72 μmol，3 當量)、AcOH (16.12 mg，268.48 μmol，15.35 μL，2 當量)及 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，134.24 μmol，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。用水(20 mL)稀釋反應物且用 DCM (20 mL × 2)萃取。用鹽水(30 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120

mg，113.6 μmol，84.6%產率)。

【2526】 **MS (ESI)** *m/z*: 1056.9 $[M+H]^+$。

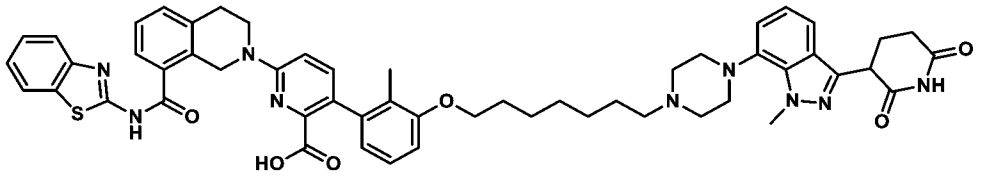
步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【2527】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，113.60 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，118.89 當量)。在 40°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(52.3 mg，48.2 μmol，42.4%產率，96.4%純度，FA)。

【2528】 **MS (ESI)** *m/z*: 1000.9 $[M+H]^+$。

【2529】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.01 - 12.71 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.10 - 7.01 (m, 3H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.19 (s, 1H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 4H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 1.45 - 1.19 (m, 8H), 1.12 - 1.00 (m, 2H)

實例 159. 製備化合物 206



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[7-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]庚氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【2530】 向 7-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(5 g，9.99 mmol，1 當量)於二噁烷(100 mL)中之溶液中添加 Pd2(dba)3 (915.01 mg，999.23 μmol，0.1 當量)、RuPhos (932.56 mg，2.00 mmol，0.2 當量)及 Cs_2CO_3 (9.77 g，29.98 mmol，3 當量)，接著將哌嗪-1-甲酸三級丁酯(5.58 g，29.98 mmol，3 當量)添加至混合物中。將懸浮液脫氣並用 N_2 吹掃且在 100°C下於 N_2 下攪拌 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。接著用 H_2O 100 mL 稀釋且用乙酸乙酯 300 mL (100 mL × 3)萃取。用 H_2O 300 mL (100 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 4/1)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(5.6 g，8.6 mmol，86.9%產率，94%純度)。

【2531】 MS (ESI) *m/z*: 606.5 $[M+H]^+$。

步驟 B. 4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【2532】 在 N_2 氛圍下向 4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(5.6 g，9.25 mmol，1 當量)於 EtOH (50 mL)及 THF (50 mL)中之溶液中添加 AcOH (555.17 mg，9.25 mmol，528.73 μL，1 當量)、$Pd(OH)_2$ (5 g，7.12 mmol，20%純度，0.77 當量)及 Pd/C (5 g，4.63 mmol，10%純度，0.5 當量)。

將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 50°C下於 H_2 (50 Psi)下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮以移除溶劑。獲得呈白色固體狀之化合物 4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.3 g，粗物質)。

【2533】 **MS (ESI)** *m/z*: 428.3 $[M+H]^+$。

步驟 C. 3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【2534】 向 4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1 g，2.34 mmol，1 當量)之溶液中添加 HCl/二噁烷(4 M，584.80 μL，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。獲得呈灰色固體狀之化合物 3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(500 mg，粗物質，HCl)。

步驟 D. 7-(3-溴-2-甲基-苯氧基)庚醛之製備程序

【2535】 在-70°C下向 DMSO (830.02 mg，10.62 mmol，830.02 uL，4 當量)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加 $(COCl)_2$ (674.22 mg，5.31 mmol，464.98 μL，2 當量)持續 1 小時，添加後，在-70°C下添加 7-(3-溴-2-甲基-苯氧基)庚-1-醇(800 mg，2.66 mmol，1 當量)。在-70°C下攪拌反應混合物 1 小時，在-70°C下添加 Et_3N (1.61 g，15.94 mmol，2.22 mL，6 當量)，在-70°C下攪拌反應混合物 1 小時。用 H_2O 10 mL 稀釋混合溶液且用 DCM 30 mL (10 mL × 3)萃取。用 H_2O 30 mL (10 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 10/1)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 7-(3-溴-2-甲基-苯氧基)庚醛(640 mg，1.9 mmol，72.4%產率，90%純度)。

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-(7-側氧基庚氧基)苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2536】 向 7-(3-溴-2-甲基-苯氧基)庚醛(203.52 mg，680.22 μmol，1 當量)於二

噁烷(5 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (141.02 mg，1.02 mmol，1.5 當量)、二-三級丁基(環戊基)磷烷;二氯鈀;鐵(88.67 mg，136.04 μmol，0.2 當量)及 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(500 mg，816.27 μmol，1.2 當量)。在 100°C 下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 2:1)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-(7-側氧基庚氧基)苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(250 mg，329.1 μmol，48.3%產率，92.8%純度)。

【2537】 **MS (ESI)** *m/z*: 705.4 $[M+H]^+$

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[7-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]庚氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2538】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-(7-側氧基庚氧基)苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，141.87 μmol，1 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(55.73 mg，170.24 μmol，1.2 當量)及 NMM (43.05 mg，425.61 μmol，46.79 μL，3 當量)。將懸浮液脫氣並用 N_2 吹掃且在 20°C下於 N_2 下攪拌 3 小時。接著將 $NaBH_3CN$ (26.75 mg，425.61 μmol，3 當量)添加至混合物中。在 20°C下於 N_2 下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。獲得呈黃色油狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[7-[4- [3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]庚氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。

【2539】 **MS (ESI)** *m/z*: 1016.8 $[M+H]^+$

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[7-[4-

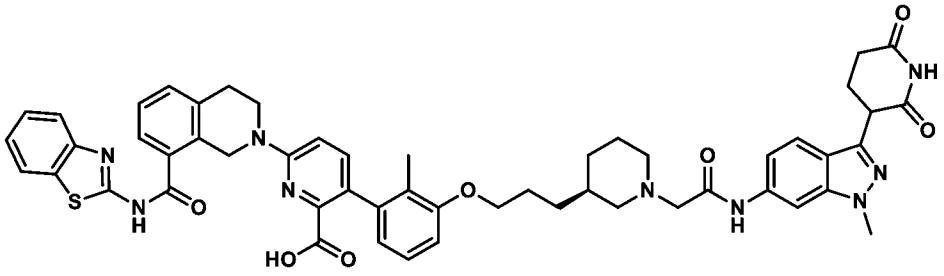
[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]庚氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【2540】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[7-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]庚氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(80 mg，78.72 μmol，1 當量)於 DCM (1.5 mL)中之溶液中添加 TFA (8.98 mg，78.72 μmol，5.83 μL，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。用 DMF (1.5 mL)稀釋殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。獲得呈粉紅色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[7-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]庚氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(22.8 mg，21.0 μmol，26.7%產率，92.7%純度，FA)。

【2541】 **MS (ESI)** *m/z*: 960.5 $[M+H]^+$。

【2542】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 4H), 7.41 - 7.34 (m, 3H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.98 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.93 - 3.89 (m, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 7H), 2.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.52 - 1.45 (m, 4H), 1.40 - 1.33 (m, 4H)

實例 160. 製備化合物 207b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (S)-3-甲醯基哌啶-1-甲酸三级丁酯之製備程序

【2543】 將(*S*)-3-(羥甲基)哌啶-1-甲酸三级丁酯(5.00 g，23.22 mmol，1 當量)及 DMP (10.84 g，25.55 mmol，7.91 mL，1.1 當量)於 DCM (50 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 0°C下於 N_2 氛圍下攪拌 3 小時。用飽和碳酸氫鈉溶液(70 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (70 mL × 3)萃取。用鹽水(70 mL × 3)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，得到呈白色固體狀之(*S*)-3-甲醯基哌啶-1-甲酸三级丁酯(4 g，粗物質)。

步驟 B. (R,E)-3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)哌啶-1-甲酸三级丁酯之製備程序

【2544】 在 0°C下向(*S*)-3-甲醯基哌啶-1-甲酸三级丁酯(4.00 g，18.76 mmol，1 當量)於 THF (100 mL)中之混合物中添加 NaH (0.99 g，24.75 mmol，60%純度，1.32 當量)，且在 0°C下攪拌混合物 60 分鐘。將 2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(8.41 g，37.51 mmol，7.44 mL，2 當量)添加至混合物中，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 48 小時。在 0°C下藉由添加水(150 mL)淬滅反應混合物且用 EtOAc (200 mL × 3)萃取。用鹽水(200 mL × 3)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，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-18%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*R*,*E*)-3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)哌啶-1-甲酸三级丁酯(3.1 g，11.0 mmol，59.1%產率，99.1%純度)。

【2545】 **MS (ESI)** *m/z*: 184.1 $[M-100+H]^+$

【2546】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3Cl) δ = 6.84 (dd, *J* = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.93 - 3.88 (m, 1H), 2.88 - 2.57 (m, 2H),

2.38 - 2.26 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.77 - 1.62 (m, 2H), 1.54 - 1.48 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 C. (R)-3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯之製備程序

【2547】 在 N_2 下向(*R*,*E*)-3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)哌啶-1-甲酸三级丁酯(3.16 g，11.15 mmol，1 當量)於 EtOH (30 mL)中之溶液中添加 PtO_2 (253.13 mg，1.11 mmol，0.1 當量)。將懸浮液在真空下脫氣且用 H_2 吹掃數次。在 25℃下於 H_2 (15 psi)氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之(*R*)-3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯(2.1 g，7.6 mmol，68.5%產率)。

【2548】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3Cl) δ = 4.09 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 2.84 - 2.69 (m, 1H), 2.61 - 2.37 (m, 1H), 2.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.66 - 1.45 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.41 - 1.32 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.14 - 1.02 (m, 1H)

步驟 D. (R)-3-(3-羥丙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯之製備程序

【2549】 在 0℃下向(*R*)-3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯(1 g，3.50 mmol，1 當量)於 THF (20 mL)中之混合物中添加 $LiAlH_4$ (106.40 mg，2.80 mmol，0.8 當量)。在 0℃下攪拌混合物 10 分鐘，接著在 0℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 18 小時。在 0℃下藉由添加飽和碳酸鈉溶液(0.3 mL)淬滅反應混合物，接著用 EtOAc (20 mL)稀釋。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)及製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*R*)-3-(3-羥丙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯(370 mg，1.4 mmol，42.2%產率，97.4%純度)。

【2550】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3Cl) δ = 4.01 - 3.83 (m, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.55 - 2.43 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 3H),

1.46 (s, 9H), 1.45 - 1.36 (m, 2H), 1.36 - 1.20 (m, 2H), 1.15 - 1.03 (m, 1H)。

【2551】 **SFC** 管柱：Chiralpak IC-3 50×4.6mm I.D.，3μm；移動相：相 A 代表 CO_2，且相 B 代表 MeOH (0.05% DEA)；梯度溶離：B/A 5%至 40%；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；管柱溫度：35C；背壓：100 巴。

步驟 E. (R)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯之製備程序

【2552】 將(*R*)-3-(3-羥丙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯(320 mg，1.32 mmol，1 當量)、3-溴-2-甲基-苯酚(270.55 mg，1.45 mmol，1.1 當量)及 2-(三丁基-λ^5-亞磷烷基)乙腈(380.86 mg，1.58 mmol，1.2 當量)於甲苯(10 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌 16 小時。用水(30 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (30 mL × 3)萃取。用鹽水(30 mL × 3)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，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC (含 0.1% HCOOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*R*)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯(300 mg，727.5 μmol，55.3%產率，100%純度)。

【2553】 **MS (ESI)** *m/z*: 313.8 $[M-100+H]^+$

【2554】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.84 - 3.62 (m, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.80 - 1.70 (m, 3H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.35 - 1.04 (m, 6H)。

步驟 F. (R)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶之製備程序

【2555】 將(*R*)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三级丁酯(270 mg，654.77 μmol，1 當量)於 HCl/二噁烷(5 mL)及 DCM (5 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之(*R*)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶(260 mg，粗物質，HCl)。

【2556】 **MS (ESI)** *m/z*: 311.9 $[M+H]^+$

【2557】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.24 - 3.12 (m, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.80 - 1.72 (m, 4H), 1.46 - 1.31 (m, 2H), 1.26 - 1.02 (m, 2H)

步驟 G. (R)-2-(3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯之製備程序

【2558】 將(*R*)-3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶(250 mg，716.94 μmol，1 當量，HCl)、2-溴乙酸乙酯(143.68 mg，860.33 μmol，95.15 μL，1.2 當量)及 K_2CO_3 (495.43 mg，3.58 mmol，5 當量)於 CH_3CN (4 mL)及 DMF (5 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 70°C下於 N_2 氛圍下攪拌 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC (含 0.1% HCOOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*R*)-2-(3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(130 mg，283.1 μmol，39.4%產率，96.9%純度，FA)。

【2559】 **MS (ESI)** *m/z*: 398.0 $[M+H]^+$

【2560】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.13 (s, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 3H), 1.67 - 1.42 (m, 4H), 1.37 - 1.29 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.93 - 0.82 (m, 1H)

步驟 H. (R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯之製備程序

【2561】 將(*R*)-2-(3-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(120 mg，301.26 μmol，1 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(221.44

mg，361.51 μmol，1.2 當量)、KF (1.5 M，602.51 μL，3 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (21.94 mg，30.13 μmol，0.1 當量)在微波管中溶於二噁烷(3 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*R*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(200 mg，233.3 μmol，77.4%產率，93.8%純度)。

【2562】 **MS (ESI)** *m/z*: 804.8 $[M+H]^+$

【2563】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.99 - 12.72 (m, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 4H), 3.93 (s, 6H), 3.15 (s, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 4H), 1.18 - 1.15 (m, 4H), 1.00 (s, 9H)

步驟 I. (R)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸之製備程序

【2564】 將(*R*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三级丁酯(190 mg，236.32 μmol，1 當量)及 $LiOH·H_2O$ (49.58 mg，1.18 mmol，5 當量)於 THF (4 mL)及 H_2O (1 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌 36 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (25 mL × 3)萃取。用鹽水(15 mL × 3)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，得到呈黃色油狀之(*R*)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹

啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(100 mg，128.8 μmol，54.5%產率)。

【2565】 **MS (ESI)** *m/z*: 776.3 $[M+H]^+$

【2566】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.24 - 12.50 (m, 1H), 8.73 - 8.37 (m, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.53 - 7.29 (m, 4H), 7.20 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 6.83 (m, 2H), 6.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.27 - 4.82 (m, 4H), 4.11 - 3.94 (m, 6H), 3.91 - 3.83 (s, 3H), 3.44 -3.36 (m, 2H), 3.08 - 3.00 (m, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.91 - 1.87 (m, 4H), 1.81 - 1.76 (m, 4H), 1.07 (s, 9H)。

步驟 J. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2567】 將(*R*)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(90 mg，115.99 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(32.95 mg，127.59 μmol，1.1 當量)及 DIEA (44.97 mg，347.97 μmol，60.61 μL，3 當量)於 DMF (1.2 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 25°C下攪拌 5 分鐘。5 分鐘後，添加 HATU (52.92 mg，139.19 μmol，1.2 當量)，且在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (25 mL × 3)萃取。用鹽水(15 mL × 6)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，得到呈粉紅色油狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((3*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(110 mg，粗物質)。

【2568】 **MS (ESI)** *m/z*: 508.9 $[M/2+H]^+$

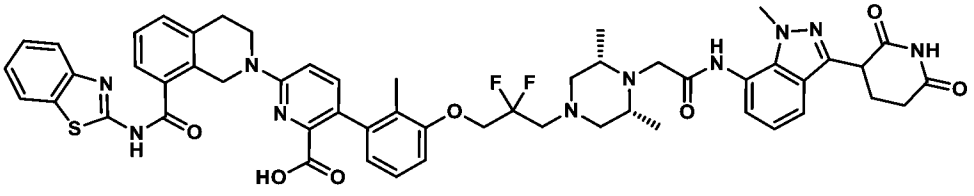
步驟 K. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【2569】 將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((3*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，98.40 μmol，1當量)於 DCM (0.5 mL)及 TFA (0.5 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((3*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(19.0 mg，19.8 μmol，20.1%產率，100%純度)。

【2570】 **MS (ESI)** *m/z*: 960.6 $[M+H]^+$

【2571】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.11 - 12.36 (m, 1H), 10.92 - 10.84 (m, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.50 - 7.31 (m, 5H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 6.64 - 6.59 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.21 - 3.08 (m, 4H), 3.05 - 2.99 (m, 2H), 2.89 - 2.78 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.82 - 1.67 (m, 4H), 1.66 - 1.58 (m, 2H), 1.41 - 1.32 (m, 2H)。

實例 161. 製備化合物 209a



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2572】 在 25°C下將 2-[(2*R*,6*S*)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2,2-二氟-丙基]-2,6-二甲基-哌嗪-1-基]乙酸(100 mg，118.91 μmol，1.0 當量)、3-(7-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(46.07 mg，178.36 μmol，1.5 當量)及 EDCI (34.19 mg，178.36 μmol，1.5 當量)於吡啶(1.0 mL)中之溶液攪拌 5 小時。用水(10 mL)淬滅混合物且過濾。在真空下濃縮濾餅，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*R*,5*S*)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(135 mg，粗物質)。

【2573】 **MS (ESI)** *m/z*: 1082.8 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【2574】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*R*,5*S*)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲

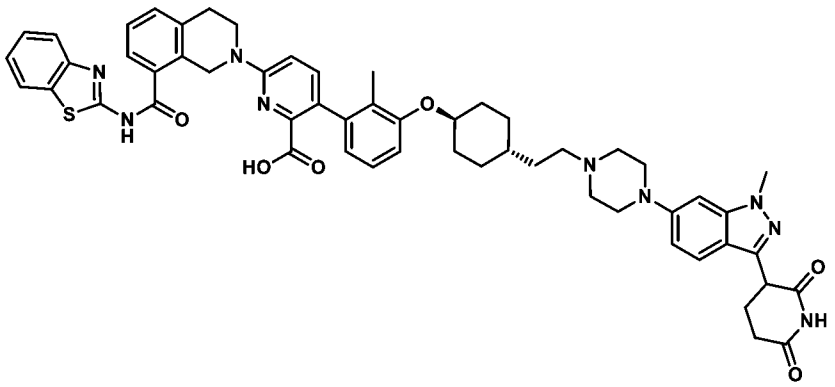
酸三級丁酯(130 mg，120.23 μmol，1.0 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之溶液攪拌 16 小時。濃縮混合物以移除 DCM。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*R*,5*S*)-4-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(61.9 mg，58.1 μmol，48.3%產率，96.1%純度)。

【2575】 **MS (ESI)** *m/z*: 513.0 $[M/2+H]^+$。

【2576】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.87 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 6.0, 8.4 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.06 - 4.93 (m, 2H), 4.40 - 4.31 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.75 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.70 - 2.66 (m, 2H), 2.62 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 3H), 1.95 (s, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)。

【2577】 **^{19}F NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 106.40。

實例 162. 製備化合物 211a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)乙基)環己基)氧基)-

2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲酸甲酯之製備程序

【2578】 向 4-羥基環己烷甲酸甲酯(16 g，101.14 mmol，1.0 當量)及 3-溴-2-甲基-苯酚(20.81 g，111.26 mmol，1.1 當量)於甲苯(500 mL)中之溶液中添加 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(29.29 g，121.37 mmol，1.2 當量)。在 120°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，獲得呈黑色油狀之化合物 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲酸甲酯(125 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 B. [4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]甲醇之製備程序

【2579】 在 0°C下向 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲酸甲酯(28 g，34.23 mmol，40%純度，1.0 當量)於 THF (300 mL)中之混合物中緩慢添加 LAH (1.36 g，35.94 mmol，1.05 當量)，接著在 0°C下攪拌混合物 1 小時。用 2.5 g Na_2SO_4.10 H_2O 淬滅混合物。將溶液緩慢傾倒至冰水(250 mL)中且用 1 M HCl 將 pH 調節至 pH 4-5，用 EtOAc 600 mL (200 mL×3)萃取，用鹽水 300 mL (150 mL×2)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟矽膠層析(0-18%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈棕色油狀之化合物[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]甲醇(10 g，32.3 mmol，47.2%產率，96.7%純度)。

步驟 C. 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲醛之製備程序

【2580】 在-78°C下向 DMSO (5.22 g，66.84 mmol，5.22 mL，4 當量)於 DCM (200 mL)中之溶液中添加$(COCl)_2$ (4.24 g，33.42 mmol，2.93 mL，2 當量)之混合物且攪拌 1 小時。且將[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]甲醇(5 g，16.71 mmol，1.0 當量)添加至混合物中且攪拌 1 小時。將 TEA (10.15 g，100.27 mmol，13.96 mL，6.0 當量)添加至混合物中且在-70°C下攪拌 1 小時。用 H_2O (200) mL 稀釋反應混合物且用 DCM 60 mL (30 mL × 2)萃取。經[Na_2SO_4]乾燥且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲醛(17 g，粗物質)，其未經進一步

純化即用於下一步驟中。

步驟 D. 1-溴-3-[4-[(E)-2-甲氧基乙烯基]環己氧基]-2-甲基-苯之製備程序

【2581】 將溴化甲氧基甲基(三苯基)鏻(1.69 g，4.37 mmol，1.30 當量)於 THF (10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃。在 0°C下向混合物中緩慢添加 LiHMDS (1 M，4.37 mL，1.30 當量)且攪拌 2 小時。接著將 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲醛(1 g，3.36 mmol，1.00 當量)添加至混合物中且在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌 13 小時。藉由添加飽和 NH_4Cl (50 mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(40 mL × 3)萃取。用鹽水 90 mL (30 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 10/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 1-溴-3-[4-[(*E*)-2-甲氧基乙烯基]環己氧基]-2-甲基-苯(0.6 g，1.8 mmol，54.8%產率)。

步驟 E. 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]乙醛之製備程序

【2582】 在 80°C下於 N_2 氛圍下將 1-溴-3-[4-[(*E*)-2-甲氧基乙烯基]環己氧基]-2-甲基-苯(0.6 g，1.84 mmol，1 當量)、HCl (2 M，2.77 mL，3 當量)於 THF (2 mL)中之混合物攪拌 12 小時。用水 10 mL 稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。用鹽水 30 mL (10 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 10/1)純化殘餘物，獲得呈無色油狀之 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]乙醛(0.3 g，889.7 μmol，48.3%產率，92.3%純度)。

步驟 F. 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]乙醇之製備程序

【2583】 將 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]乙醛(200.00 mg，642.65 μmol，1.00 當量)、$LiAlH_4$ (24.39 mg，642.65 μmol，1.00 當量)於 THF (5 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 0°C下於 N_2 氛圍下攪拌 1 小時。藉由添加水 5 mL 淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(10 mL × 2)萃取。用鹽水 20 mL (10 mL × 2)洗滌經

合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由 SFC 進一步分離殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]乙醇(60 mg，191.5 μmol，29.8%產率)。

【2584】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CH_3OD) δ = 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.08 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.46 - 1.33 (m, 5H), 1.12 - 0.99 (m, 2H)。

步驟 G. 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]乙醛之製備程序

【2585】 在-70°C下向乙二醯二氯(50.91 mg，401.07 μmol，35.11 μL，2 當量)於 DCM (3 mL)中之溶液中添加 DMSO (62.67 mg，802.13 μmol，62.67 μL，4 當量)之混合物且攪拌 1 小時。且將 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]乙醇(62.81 mg，200.53 μmol，1 當量)添加至混合物中且攪拌 1 小時。將 TEA (121.75 mg，1.20 mmol，167.47 μL，6 當量)添加至混合物中且在-70°C下攪拌 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮以移除溶劑。用乙酸乙酯(200 mL)稀釋殘餘物且用 H_2O (30 mL × 2)萃取。經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得呈無色油狀之化合物 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]乙醛(50 mg，160.66 μmol，80.1%產率)。

步驟 H. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(2-側氧基乙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2586】 將 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]乙醛(50 mg，160.66 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(108.25 mg，176.73 μmol，1.1 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (11.70 mg，16.07 μmol，0.1 當量)、KF (1.5 M，321.32 μL，3 當量)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下

於 N_2 氛圍下在微波中攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 2:1)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(2-側氧基乙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(130 mg，117.6 μmol，73.2%產率，64.9%純度)。

【2587】 **MS (ESI)** *m/z*: 717.5 $[M+H]^+$。

步驟 I. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2588】 在 0°C下向 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(27.40 mg，83.70 μmol，1 當量)、$NaBH(OAc)_3$ (26.61 mg，125.54 μmol，1.5 當量)、AcOH (1.01 mg，16.74 μmol，9.57e-1 μL，0.2 當量)於 DCM (2 mL)中之混合物中緩慢添加 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(2-側氧基乙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(60 mg，83.70 μmol，1 當量)，在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(65 mg，粗物質)。

步驟 J. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)乙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

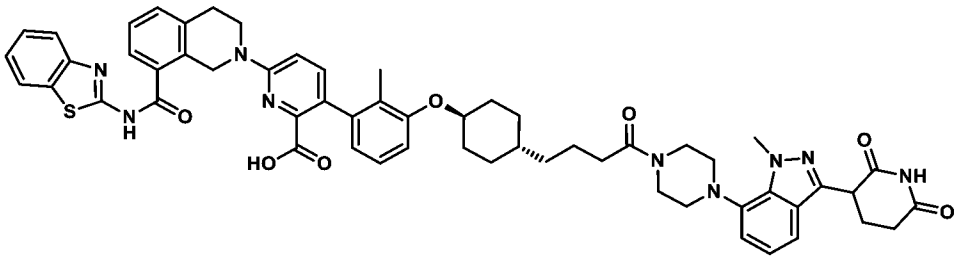
【2589】 在 40°C下於 N_2 氛圍下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌

嗪-1-基]乙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(62 mg，60.30 μmol，1 當量)於 TFA (0.5 mL)及 DCM (0.5 mL)中之混合物攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3- (((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)乙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(24.1 mg，23.8 μmol，39.5%產率，95.9%純度)。

【2590】 **MS (ESI)** *m/z*: 972.7 $[M+H]^+$。

【2591】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.87 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 12.76 - 12.28 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.37 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (s, 4H), 6.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.29 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 3.24 - 3.16 (m, 4H), 3.04 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 2.62 (s, 2H), 2.34 (s, 2H), 2.21 - 2.06 (m, 4H), 1.88 (s, 3H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 4H), 1.24 (s, 1H), 1.17 (s, 2H)

實例 163. 製備化合物 214a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁酸之製備程序

【2592】 在 25°C下於 N_2 氛圍下將 4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁

醛(500 mg，1.47 mmol，1 當量)、NaH_2PO4 (529.11 mg，4.41 mmol，3 當量)、亞氯酸鈉(398.85 mg，4.41 mmol，3 當量)及 2-甲基丁-2-烯(618.55 mg，8.82 mmol，934.36 µL，6 當量)於 t-BuOH (6 mL)、THF (2 mL)及 H_2O (1 mL)中之混合物攪拌 12 小時。用水(50 mL)稀釋反應物且用 DCM (80 mL × 2)萃取。用鹽水(60 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 8/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁酸(400 mg，1.1 mmol，76.5%產率)。

【2593】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.98 (s, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 2H), 4.30 - 4.16 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.20 - 2.17 (m, 1H), 2.04 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.42 - 1.33 (m, 2H), 1.31 - 1.15 (m, 4H), 1.09 - 0.98 (m, 2H)

步驟 B. 4-((1r,4s)-4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)環己基)丁酸之製備程序

【2594】 將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(600 mg，979.52 µmol，1 當量)、4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁酸(382.79 mg，1.08 mmol，1.1 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(71.34 mg，97.95 µmol，0.1 當量)及 KF (170.73 mg，2.94 mmol，68.84 µL，3 當量)於二噁烷(6 mL)及 H_2O (2 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 100℃下於 N_2 氛圍下攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，二氯甲烷:甲醇 = 20/1 至 10/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 4-((1r,4s)-4-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)環己基)丁酸(400 mg，525.6 µmol，53.6%

產率)。

【2595】 **MS (ESI)** *m/z*: 761.8 $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2596】 向 4-((1r,4s)-4-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)環己基)丁酸(100 mg，131.42 μmol，1 當量)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加 EDCI (32.75 mg，170.84 μmol，1.3 當量)及 3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(51.63 mg，157.70 μmol，1.2 當量)。在 60°C下攪拌混合物 12 小時。用水(20 mL)稀釋反應物且用 DCM (20 mL × 2)萃取。用鹽水(30 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，56.0 μmol，42.6%產率)。

【2597】 **MS (ESI)** *m/z*: 1170.8 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

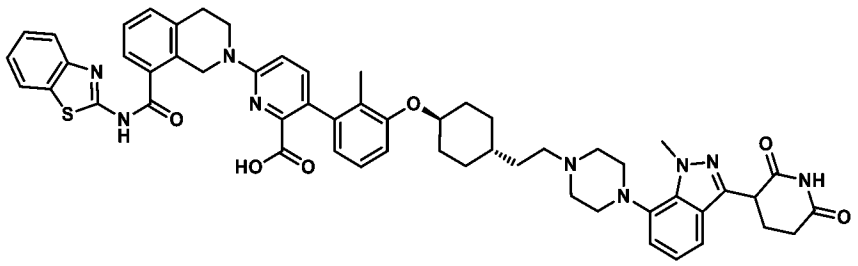
【2598】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，56.06 μmol，1 當量)於 DCM (0.5 mL)中之溶液中添加 TFA (770.00 mg，6.75 mmol，0.5 mL，

120.47 當量)。在 40°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(15.3 mg，14.8 μmol，26.5%產率，97.8%純度)。

【2599】 **MS (ESI)** *m/z*: 1014.9 $[M+H]^+$。

【2600】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.87 (s, 1H), 12.72 - 12.45 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 4H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.08 - 7.02 (m, 3H), 6.98 - 6.92 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.37 - 4.33 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 3.92 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 4H), 2.40 - 2.30 (m, 4H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 2.00 - 1.99 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.59 - 1.53 (m, 2H), 1.41 - 1.34 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 4H), 1.12 - 1.02 (m, 2H)

實例 164. 製備化合物 215a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2601】 在 0°C下向 3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(27.40 mg，83.70 μmol，1 當量)、$NaBH(OAc)_3$ (26.61 mg，125.54 μmol，1.5 當量)及 AcOH (5.03 mg，83.70 μmol，4.79 μL，0.1 當量)於 DCM (2 mL)中之混合物中添加 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(2-側氧基乙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(60 mg，83.70 μmol，1 當量)。將混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(62 mg，粗物質)。

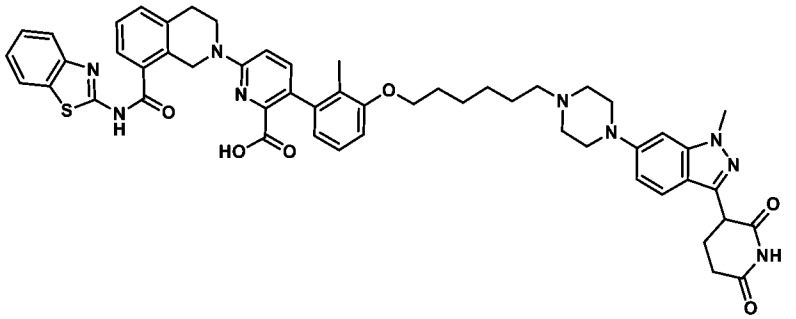
【2602】 **MS (ESI)** *m/z:* 514.9 $[M+2H/2]^+$

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【2603】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(60 mg，58.35 μmol，1 當量)於 TFA (0.5 mL)及 DCM (1.5 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌 25 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(23.2 mg，22.7 μmol，38.9%產率，95.0%純度)。

【2604】 **MS (ESI)** *m/z*: 972.6 $[M+H]^+$

實例 165. 製備化合物 222



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((6-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(3-溴-2-甲基苯氧基)己酸甲酯之製備程序

【2605】 向 6-(3-溴-2-甲基苯氧基)己-1-醇(2 g，10.69 mmol，1 當量)於 CH_3CN (20 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (4.43 g ，32.08 mmol ，3 當量)及 6-溴己酸甲酯(2.46 g，11.76 mmol，1.1 當量)。在 60°C下攪拌混合物 2 小時。冷卻至室溫後，添加乙酸乙酯(50 mL)及水(50 mL)，且分離各層。萃取水相與有機層且用乙酸乙酯(30 mL × 2)洗滌。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機萃取物，過濾，且在真空下濃縮。藉由急驟矽膠層析(0-2%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 6-(3-溴-2-甲基苯氧基)己酸甲酯(3 g，9.5 mmol，89.0%產率)。

【2606】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDC1_3$) δ = 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.85 - 1.80 (m, 2H), 1.75 - 1.69 (m, 2H), 1.55 - 1.50 (m, 2H)

步驟 B. 6-(3-溴-2-甲基苯氧基)己-1-醇之製備程序

【2607】 在 0°C下向 6-(3-溴-2-甲基苯氧基)己酸甲酯(1.5 g，4.76 mmol，1 當量)於 THF (15 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (180.60 mg，4.76 mmol，1 當量)。在 0°C下攪拌混合物 2 小時。藉由添加水(0.2 mL)及 15% NaOH (0.2 mL)及水(0.6 mL)淬滅反應混合物。用 Na_2SO_4 處理經合併之混合物，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 6-(3-溴-2-甲基苯氧基)己-1-醇(1.2 g，4.1 mmol，87.8%產率)。

藉由製備型 HPLC 進一步純化 6-(3-溴-2-甲基苯氧基)己-1-醇殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-(3-溴-2-甲基苯氧基)己-1-醇(501.28 mg，1.7 mmol，66.2%產率，99.3%純度)。

【2608】 **MS (ESI)** *m/z*: 288.8 $[M+H]^+$

【2609】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.16 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.46 - 1.40 (m, 4H), 1.39 - 1.30 (m, 2H)

步驟 D. 6-(3-溴-2-甲基苯氧基)己醛之製備程序

【2610】 在-70°C下於 N_2 氛圍下向乙二醯二氯(1.06 g，8.36 mmol，731.51 uL，2 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中逐滴添加 DMSO (1.31 g，16.71 mmol，1.31 mL，4 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液。在-70°C下攪拌混合物 1 小時。接著在-70°C下逐滴添加含 6-(3-溴-2-甲基苯氧基)己-1-醇(1.2 g，4.18 mmol，1 當量)之 DCM (10 mL)。在-70°C下攪拌溶液 1 小時。接著將 TEA (2.54 g，25.07 mmol，3.49 mL，6 當量)添加至溶液中。在-70°C下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 0.5 小時。添加水(50 mL)，且分離各層。用 DCM 60 mL (30 mL × 2)萃取水相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之 6-(3-溴-2-甲基苯氧基)己醛(1.0 g，3.5 mmol，83.9%產率)。

【2611】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.72 - 9.61 (m, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.47 - 2.43 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 2H), 1.47 - 1.38 (m, 2H)

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-((6-側氧基己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2612】 向 6-(3-溴-2-甲基苯氧基)己醛(446.94 mg，1.57 mmol，1.2 當量)於 1,4-

二噁烷(8 mL)中之溶液中添加 KF (1.5 M，2.61 mL，3 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(95.11 mg，130.60 μmol，0.1 當量)及 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(800 mg，1.31 mmol，1 當量)。在 100°C下於 N_2 下攪拌混合物 1 小時。添加水(50 mL)，且用 DCM 60 (30 mL × 2)萃取混合物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-((6-側氧基己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(220 mg，287.8 μmol，22.0%產率，90.3%純度)。

【2613】 **MS (ESI)** *m/z*: 691.4 $[M+H]^+$

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((6-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2614】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-((6-側氧基己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(90 mg，130.27 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 NMM (13.18 mg，130.27 μmol，14.32 μL，1 當量)及 3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(46.91 mg，143.30 μmol，1.1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 15 小時。接著將 $NaBH_3CN$ (24.56 mg，390.82 μmol，3 當量)添加至混合物中且在 25°C下攪拌 1 小時。添加水(50 mL)，且分離各層。經無水硫酸鈉乾燥有機層，過濾，且在真空下濃縮。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-((6-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(125 mg，124.7 μmol，95.7%產率)。

【2615】 **MS (ESI)** *m/z*: 1002.5 $[M+H]^+$

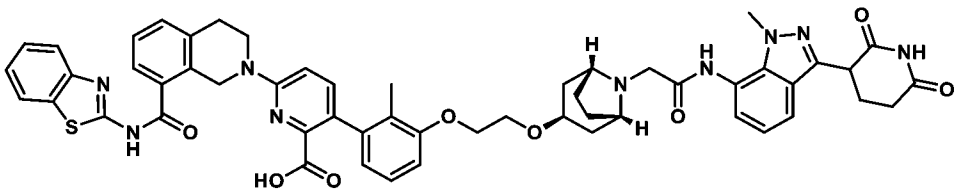
步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((6-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【2616】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-((6-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(125 mg，124.72 μmol，1 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.47 mmol，1 mL，114.3 當量)。在 40°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-((6-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(37.0 mg，38.0 μmol，30.5%產率，97.1%純度)。

【2617】 **MS (ESI)** *m/z*: 947.1 $[M+H]^+$

【2618】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.02 - 12.73 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.58 - 9.35 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 3.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (d, *J* = 10.4 Hz, 6H), 3.18 (d, *J* = 10.0 Hz, 4H), 3.07 - 2.99 (m, 4H), 2.65 - 2.58 (m, 2H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.80 - 1.69 (m, 4H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H)

實例 166. 製備化合物 224b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3r,5S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[(1R,5S)-8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2619】 向 2-[(1*R*,5*S*)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]乙酸(170 mg，211.45 μmol，1.0 當量)及 3-(7-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(60.07 mg，232.60 μmol，1.1 當量)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 HATU (104.52 mg，274.89 μmol，1.3 當量)及 DIPEA (81.98 mg，634.36 μmol，110.49 μL，3.0 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。將反應混合物添加至 H_2O (5.0 ml)中。在 25°C下用 H_2O (5.0 mL)濕磨混合物 30 分鐘且過濾，得到呈棕色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[(1*R*,5*S*)-8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(200 mg，191.5 μmol，90.5%產率)。

【2620】 **MS (ESI)** *m/z*: 1044.6 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3r,5S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側

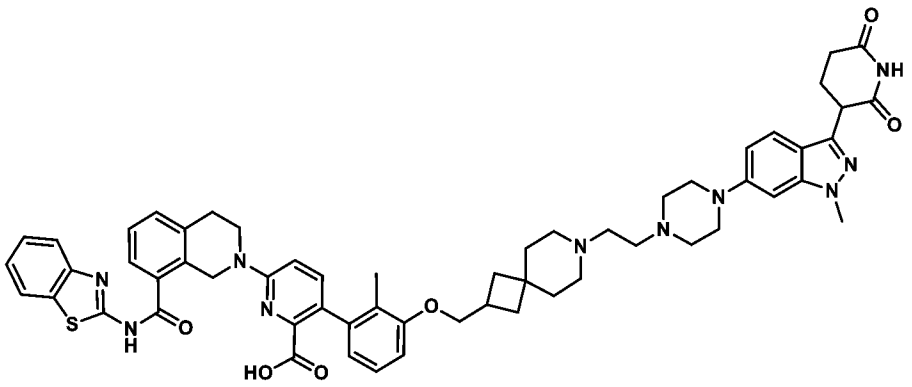
氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【2621】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[[(1*R*,5*S*)-8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]氧基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(200 mg，191.53 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)中之溶液攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 DCM。藉由製備型 HPLC 純化所得殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(((1R,3r,5S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(31.4 mg，29.1 μmol，15.1%產率，91.3%純度)。

MS (ESI) *m/z*: 988.4 $[M+H]^+$。

【2622】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.01 - 12.74 (m, 1H), 12.69 - 12.21 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 10.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.6, 14.0 Hz, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.38 (dd, *J* = 4.8, 10.4 Hz, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 5H), 3.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.64 - 3.60 (m, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 5H), 2.37 (s, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 6H), 1.92 (s, 3H), 1.89 - 1.82 (m, 2H)。

實例 167. 製備化合物 225



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((7-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

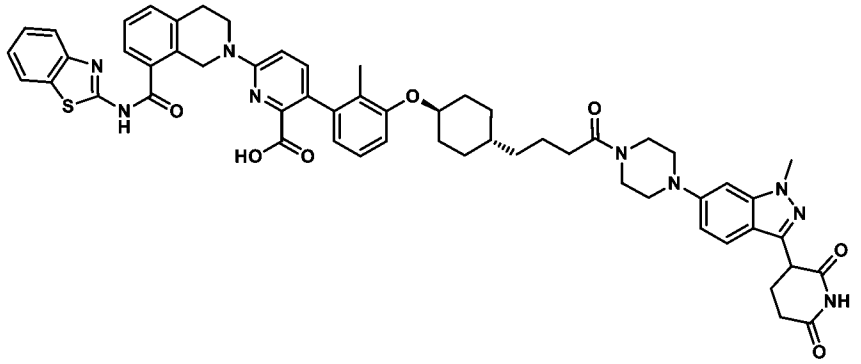
【2623】 在 0°C下將 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(27.44 mg，83.82 μmol，1.2 當量)、$NaBH(OAc)_3$ (44.41 mg，209.54 μmol，3.0 當量)、NMM (7.06 mg，69.85 μmol，7.68 μL，1.0 當量)於 DCM (0.5 mL)及異丙醇(0.5 mL)中之混合物攪拌 5 分鐘。接著將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[[7-(2-側氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(50 mg，69.85 μmol，1.0 當量)添加至混合物中，將其在 0°C下攪拌 30 分鐘。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-((7-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(21.1 mg，19.9 μmol，9.5%產率，96.8%純度)。

【2624】 **MS (ESI)** *m/z*: 1027.4 $[M+H]^+$

【2625】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.84 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz,

1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 6H), 7.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.81 (m, 4H), 6.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.25 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 7H), 3.21 - 3.17 (m, 6H), 3.02 - 3.0 (m, 4H), 2.65 - 2.54 (m, 8H), 2.38 - 2.24 (m, 4H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 5H), 1.67 - 1.57 (m, 4H), 1.50 - 1.45 (m, 2H)

實例 168. 製備化合物 227a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2626】 向 4-((1r,4s)-4-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)環己基)丁酸(100 mg，131.42 μmol，1 當量)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加 EDCI (32.75 mg，170.84 μmol，1.3 當量)及 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(51.63 mg，157.70 μmol，1.2 當量)。在 60°C下攪拌混合物 12 小時。用水(20 mL)稀釋反應物且用 DCM (20 mL × 2)萃取。用鹽水(30 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2)純化殘餘物，

得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，93.4 μmol，71.1%產率)。

【2627】 **MS (ESI)** *m/z*: 1170.8 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

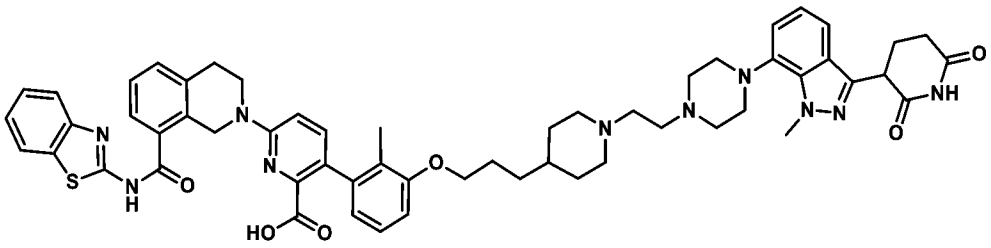
【2628】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，93.43 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，144.56 當量)。在 40°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(28.6 mg，27.2 μmol，29.1%產率，96.4%純度)。

【2629】 **MS (ESI)** *m/z*: 1015.0 $[M+H]^+$。

【2630】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.87 (s, 1H), 12.69 - 12.43 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 4H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 4.23 - 4.17 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (s, 4H), 3.24 (s, 2H), 3.18 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 3.05 - 3.01 (m, 2H), 2.63 - 2.59 (m, 2H), 2.38 - 2.33 (m, 2H), 2.19 - 2.13

(m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.59 - 1.52 (m, 2H), 1.40 - 1.21 (m, 6H), 1.11 - 1.01 (m, 2H)

實例 169. 製備化合物 230



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【2631】 向 3-溴-2-甲基-苯酚(1 g，5.35 mmol，1 當量)及 4-(3-溴丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.64 g，5.35 mmol，1 當量)於 CH_3CN (4 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (2.22 g，16.04 mmol，3 當量)。在 60℃下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 10/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.2 g，5.3 mmol，99.7%產率)。

【2632】 **MS (ESI)** *m/z*: 312.4 $[M+H]^+$

【2633】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.94 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 2.4, 12.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.48 - 1.43 (m, 12H), 1.18 - 1.08 (m, 2H)

步驟 B. 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶之製備程序

【2634】 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.2 g，5.34 mmol，1 當量)於 HCl/EtOAc (10 mL)中之溶液。在 25℃下攪拌混合物 1 小時。

過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物，得到呈白色固體狀之 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶(1.6 g，5.1 mmol，96.0%產率)。

【2635】 **MS (ESI)** *m/z*: 314.4 $[M+H]^+$

【2636】 **^{1}HNMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.94 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 2.4, 12.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.48 - 1.43 (m, 12H), 1.18 - 1.08 (m, 2H)

步驟 C. 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶之製備程序

【2637】 向 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶(1.5 g，4.80 mmol，1 當量)、2-溴-1,1-二乙氧基-乙烷(946.71 mg，4.80 mmol，722.68 µL，1 當量)於 CH_3CN (5 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (1.99 g，14.41 mmol，3 當量)及 KI (797.46 mg，4.80 mmol，1 當量)。在 80°C下攪拌混合物 8 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，乙酸乙酯/MeOH = 1/0 至 20/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶(1.7 g，3.9 mmol，82.6%產率)。

【2638】 **MS (ESI)** *m/z*: 430.5 $[M+H]^+$

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2639】 將 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶(800 mg，1.87 mmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(1.14 g，1.87 mmol，1 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(136.00 mg，186.74 µmol，0.1 當量)及 KF (1.5 M，3.73 mL，3

當量)於二噁烷(5 mL)及 H_2O (1mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在100℃下於微波下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，乙酸乙酯/MeOH = 1/0 至 10/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(1.5 g，1.7 mmol，91.9%產率，95.5%純度)。

【2640】 **MS (ESI)** *m/z*: 834.8 $[M+H]^+$

【2641】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.2, 15.6 Hz, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 5H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.12 - 4.95 (m, 2H), 4.81 - 4.60 (m, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 3.97 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.72 - 3.68 (m, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.07 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.84 - 1.80 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 9H), 1.24 - 1.20 (m, 6H), 1.15 (s, 9H)。

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(1-(2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸之製備程序

【2642】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2,2-二乙氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(200 mg，239.79 μmol，1.0 當量)之溶液中添加 HCOOH (11.52 mg，239.79 μmol，2 mL，1.0 當量)。在 90℃下攪拌混合物 1.5 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黑色油狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(1-(2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸(100 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【2643】 **MS (ESI)** *m/z*: 704.3 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-

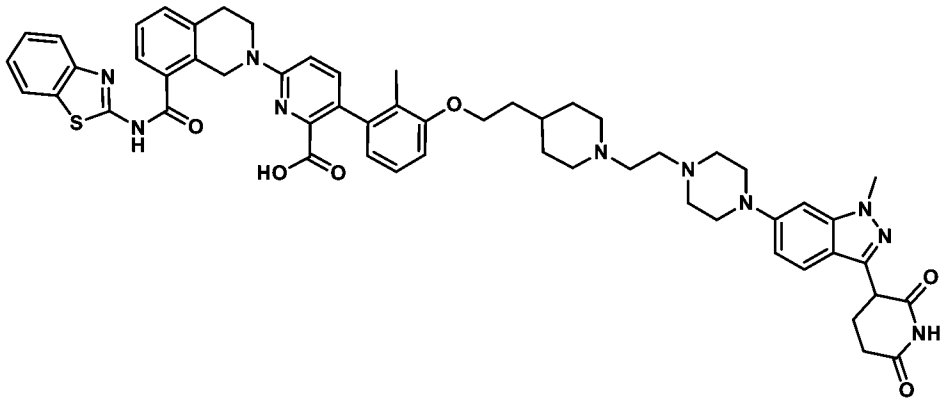
(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【2644】 在 0°C下向 3-(1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(46.51 mg，142.08 μmol，1.0 當量)及 $NaBH(OAc)_3$ (90.34 mg，426.23 μmol，3.0 當量)於 DCM (1 mL)及 IPA (1 mL)中之溶液中添加 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(1-(2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸(100 mg，142.08 μmol，1.0 當量)。在 0°C下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(19.3 mg，16.8 μmol，11.8%產率，88.2%純度)。

【2645】 **MS (ESI)** *m/z*: 1015.4 $[M+H]^+$。

【2646】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 6H), 7.10 - 6.99 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.34 - 4.31 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.99 - 3.93 (m, 2H), 3.88 - 3.87 (m, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 6H), 2.69 - 2.59 (m, 4H), 2.53 (s, 4H), 2.34 - 2.28 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.78 - 1.66 (m, 3H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.37 - 1.21 (m, 5H)。

實例 170. 製備化合物 232



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

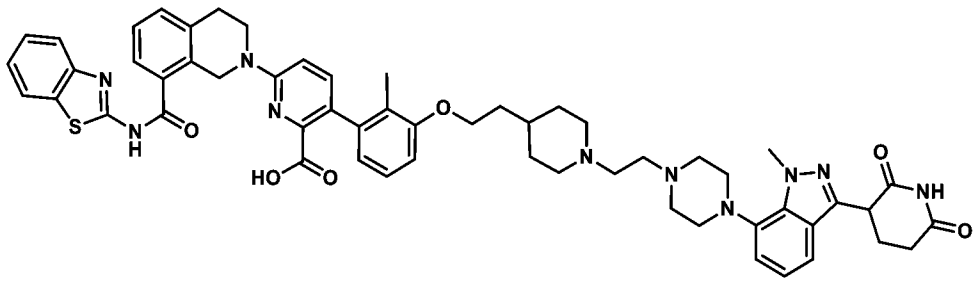
【2647】 在 0°C下向 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(72.61 mg，221.80 μmol，0.9 當量)及 $NaBH(OAc)_3$ (156.69 mg，739.32 μmol，3.0 當量)於 DCM (1.5 mL)及 IPA (1.5 mL)中之溶液中緩慢添加 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-[1-(2-側氧基乙基)-4-哌啶基]乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(170 mg，246.44 μmol，1.0 當量)。在 0°C下攪拌混合物 1 小時。接著將混合物升溫至 25°C且在 25°C下攪拌 12 小時。在減壓下濃縮混合物以移除 DCM 及 IPA 且用 DMF (3 mL)稀釋。藉由製備型 HPLC 純化所得混合物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(19.3 mg，17.4 μmol，7.0%產率，94.2%純度)。

【2648】 **MS (ESI)** *m/z*: 1001.5 $[M+H]^+$

【2649】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.84 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz,

1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.29 (m, 6H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 3.98 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.93 - 3.86 (m, 5H), 3.22 - 2.17 (m, 4H), 3.01 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.96 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 7H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.72 - 1.63 (m, 4H), 1.55 - 1.47 (m, 1H), 1.27 - 1.17 (m, 2H)

實例 171. 製備化合物 233



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

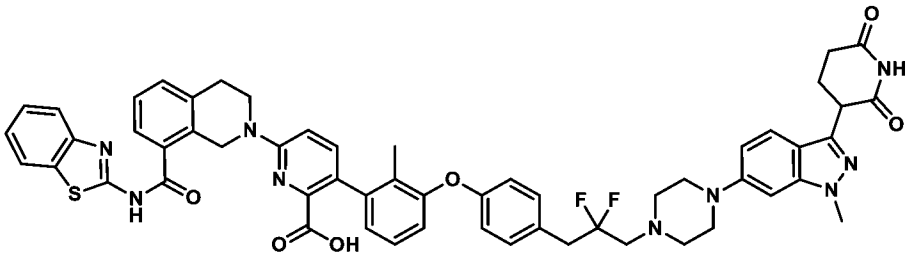
【2650】 在 0°C下向 3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(46.98 mg，143.52 μmol，1.1 當量)及 $NaBH(OAc)_3$ (82.95 mg，391.41 μmol，3 當量)於 DCM (1.5 mL)及 IPA (1.5 mL)中之溶液中緩慢添加 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-[1-(2-側氧基乙基)-4-哌啶基]乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(90 mg，130.47 μmol，1 當量)。在 0°C下攪拌混合物 1 小時。接著將混合物升溫至 25°C且在 25°C下攪拌 12 小時。在減壓下濃縮混合物以移除 DCM 及 IPA 且用 DMF (2 mL)稀釋。藉由製備型 HPLC 純化所得混合物，

得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(12.5 mg，11.8 μmol，9.0%產率，98.3%純度)。

【2651】 **MS (ESI)** *m/z*: 1001.7 $[M+H]^+$

【2652】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.36 - 4.31 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.99 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.91 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 5H), 3.03 - 3.00 (m, 2H), 2.76 - 2.57 (m, 10H), 2.38 - 2.28 (m, 4H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.78 - 1.66 (m, 4H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.36 - 1.25 (m, 2H)

實例 172. 製備化合物 234



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 3-(6-(4-(3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)-2,2-二氟丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【2653】 將三氟甲烷磺酸 3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)-2,2-二氟丙酯(120 mg，245.27 μmol，1 當量)、3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(64.24 mg，196.22 μmol，0.8 當量)及 K_2CO_3 (84.75 mg，613.18 μmol，2.5 當量)於 CH_3CN

(1.5 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 50°C下於 N_2 氛圍下攪拌 10 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-50%乙酸乙酯:石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 3-(6-(4-(3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)-2,2-二氟丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(80 mg，120.0 μmol，48.9%產率)。

【2654】 **MS (ESI)** *m/z*: 668.2 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2655】 將 3-(6-(4-(3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)-2,2-二氟丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(80 mg，120.02 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(102.92 mg，168.03 μmol，1.4 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(17.48 mg，24.00 μmol，0.2 當量)及 KF (1.5 M，120.02 μL，1.5 當量)於二噁烷(0.1 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 100°C下於微波下攪拌 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(110 mg，102.5 μmol，85.4%產率)。

【2656】 **MS (ESI)** *m/z*: 1072.8 $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧

基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

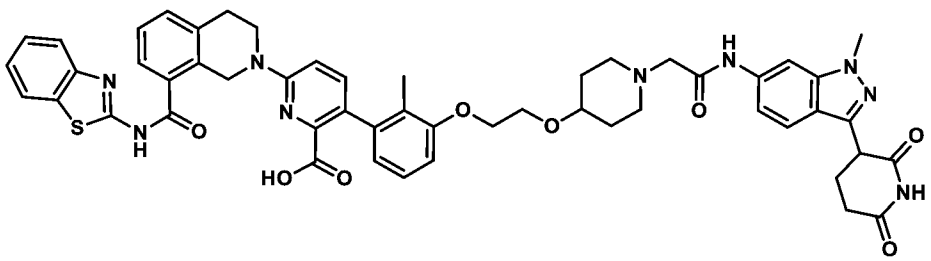
【2657】 在 25℃下將含 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(110 mg，102.59 μmol，1 當量)之 TFA (0.5 mL)及 DCM (0.5 mL)攪拌 10 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4- [3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丙基]苯氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(39.5 mg，37.8 μmol，36.9%產率，97.4%純度)。

【2658】 **MS (ESI)** *m/z*: 1016.5 $[M+H]^+$。

【2659】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.98 - 12.47 (m, 2H), 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 4H), 7.36 (td, *J* = 7.6, 11.6 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.82 (m, 6H), 5.00 (s, 2H), 4.26 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.30 - 3.19 (m, 6H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.77 - 2.54 (m, 8H), 2.32 - 2.13 (m, 2H), 1.89 (s, 3H)

【2660】 **F NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = -96.27

實例 173. 製備化合物 238



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2661】 向 2-(4-(2-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙氧基)哌啶-1-基)乙酸(110 mg，141.40 μmol，1 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(43.82 mg，169.68 μmol，1.2 當量)於吡啶(1.1 mL)中之混合物中添加 EDCI (40.66 mg，212.10 μmol，1.5 當量)，接著在 25°C下攪拌混合物 20 小時。將反應混合物分配於 H_2O (3 mL)與乙酸乙酯(8 mL)之間。分離有機相，用飽和 NaCl 水溶液(2 mL × 3)洗滌，經(Na_2SO_4)乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈紅色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-((1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(163 mg，粗物質)。

【2662】 **MS (ESI)** *m/z*: 1018.7 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

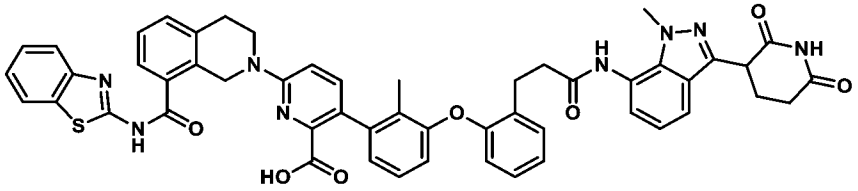
【2663】 在 25°C下將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-((1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(150 mg，147.32 μmol，1 當量)於 TFA (0.5 mL)及 DCM (1.5 mL)中之混合物攪拌 18 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈粉紅色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-((1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙

基)哌啶-4-基)氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(54.21 mg，55.5 μmol，37.7%產率，98.5%純度)。

【2664】 **MS (ESI)** *m/z*: 963.8 $[M+H]^+$。

【2665】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.12 - 12.53 (m, 2H), 10.88 (s, 1H), 10.13 - 9.65 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.0 Hz 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 4.8, 9.6 Hz, 1H), 4.09 (s, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 5H), 3.79 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.63 - 3.43 (m, 3H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.85 - 2.72 (m, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 3H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 1.91 (s, 5H), 1.74 - 1.54 (m, 2H)

實例 174. 製備化合物 243



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2666】 向 3-(2-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸(90 mg，121.48 μmol，1 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 HATU (78.52 mg，206.52 μmol，1.7 當

量)、DIEA (47.10 mg，364.44 μmol，63.48 μL，3 當量)及 3-(7-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(34.51 mg，133.63 μmol，1.1 當量)。在 40°C下攪拌混合物 1 小時。將反應物添加至 H_2O (5 mL)中且過濾，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(103 mg，粗物質)。

【2667】 **MS (ESI)** *m/z*: 981.9 $[M+H]^+$

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

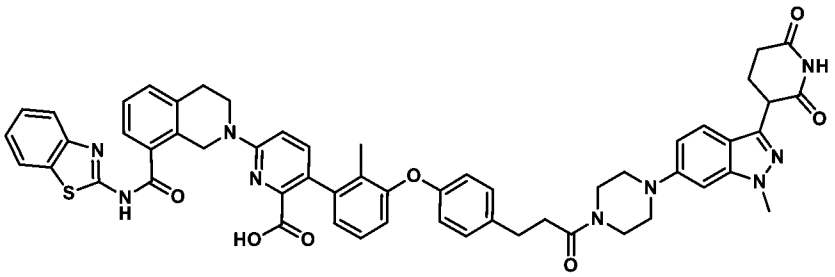
【2668】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(103 mg，104.98 μmol，1 當量)於 DCM (0.5 mL)中之溶液中添加 TFA (770.00 mg，6.75 mmol，0.5 mL，64.33 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮混合物以移除 DCM 且用 DMF (2 mL)稀釋。藉由製備型 HPLC 純化所得混合物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(26.4 mg，27.6 μmol，26.3%產率，96.7%純度)。

【2669】 **MS (ESI)** *m/z*: 925.8 $[M+H]^+$

【2670】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.87 (s, 1H), 12.79 - 12.56 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 3H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 4H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H),

6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 3.94 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.06 - 3.00 (m, 4H), 3.06 - 3.00 (m, 2H), 2.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.00 - 1.94 (m, 3H)

實例 175. 製備化合物 244



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2671】 向 3-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸甲酯(300 mg，859.06 μmol，1 當量)及 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(631.46 mg，1.03 mmol，1.2 當量)、K_2CO_3 (1.5 M，859.06 μL，1.5 當量)於二噁烷(3 mL)中之混合物中添加 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (125.13 mg，171.81 μmol，0.2 當量)。將混合物用 N_2 吹掃且在 80℃下於 N_2 氛圍下攪拌 3 小時。將反應混合物分配於 H_2O (4 mL)與乙酸乙酯(4 mL)之間。分離有機相，用 NaCl 水溶液(1 mL × 3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟矽膠層析(0-29%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(377 mg，464.4 μmol，54.0%產率，93%純度)。

【2672】 **MS (ESI)** *m/z*: 755.4 $[M+H]^+$。

步驟 B. 3-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸之製備程序

【2673】 在25°C下將6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(377 mg，499.41 μmol，1 當量)及 $LiOH•H_2O$ (1 M，1.50 mL，3 當量)於 THF (4 mL)及 H_2O (1 ml)中之混合物攪拌 2 小時。濃縮混合物且用 H_2O (4 mL)稀釋，接著用 1 M HCl 將混合物之 pH 調節至 3。接著過濾混合物，且濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之 3-(4-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸(333 mg，粗物質)。

【2674】 **MS (ESI)** *m/z*: 741.5 $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2675】 向 3-(4-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)苯基)丙酸(90 mg，121.48 μmol，1 當量)、HATU (69.29 mg，182.22 μmol，1.5 當量)及 DIEA (62.80 mg，485.92 μmol，84.64 μL，4 當量)於 DMF (1.5 mL)中之混合物中添加 3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2-酮(47.72 mg，145.78 μmol，1.2 當量)。接著在 25°C下攪拌混合物 2 小時。向反應混合物中添加水(5 mL)，且過濾所得混合物。用 CH_2Cl_2 (5 mL)及 CH_3OH (5 mL)洗滌濾餅且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。

【2676】 **MS (ESI)** *m/z*: 1050.7 $[M+H]^+$。

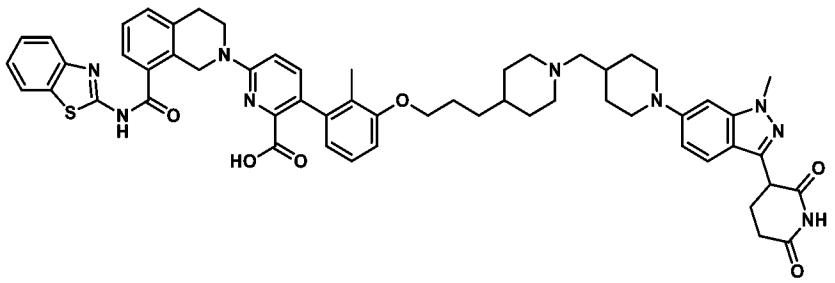
步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【2677】 在40℃下將6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，95.22 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之混合物攪拌 67 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)苯氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(39.5 mg，38.7 μmol，40.6%產率，97.2%純度)。

【2678】 **MS (ESI)** *m/z*: 994.6 $[M+H]^+$。

【2679】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.86 (s, 1H), 12.74 - 12.57 (m, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.36 (td, *J* = 7.6, 10.8 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 2H), 6.82 - 6.75 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 4.25 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.61 (d, *J* = 17.6 Hz, 4H), 3.14 (d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.85 - 2.78 (m, 2H), 2.69 - 2.65 (m, 2H), 2.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.15 (s, 1H), 1.86 (s, 3H)

實例 176. 製備化合物 247



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[3-(4-哌啶基)丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【2680】 在 100°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2,2-二乙氧基乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(1 g，1.20 mmol，1.0 當量)於 HCOOH (10 mL)中之溶液攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[3-(4-哌啶基)丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(1 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【2681】 **MS (ESI)** *m/z*: 662.5 $[M+H]^+$。

步驟 B. 3-[6-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【2682】 將 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-7-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑(800 mg，1.38 mmol，1.0 當量)、Pd/C (500 mg，138.24 μmol，10%純度，0.1 當量)、$Pd(OH)_2$ (500 mg，3.56 mmol，2.58 當量)於 THF (5 mL)及 EtOH (5 mL)中之混合物脫氣，用 H_2 (50 Psi)吹掃，且在 25°C下於 H_2 (50 Psi)氛圍下攪拌 12 小時。過濾反應混合物，且用 MeOH (30ml)浸漬濾餅。在減壓下濃縮濾液，得到呈棕色固體狀之 3-[6-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二

酮(380 mg，677.1 μmol，48.9%產率，71.3%純度)。

【2683】 **MS (ESI)** *m/z*: 401.1 $[M+H]^+$。

步驟 C. 1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-4-甲醛之製備程序

【2684】 將 3-[6-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(100 mg，249.71 μmol，1.0 當量)於 HCOOH (1 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 90°C下於 N_2 氛圍下攪拌 2 小時。濃縮殘餘物，得到呈棕色油狀之 1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-4-甲醛(50 mg，粗物質)。

【2685】 **MS (ESI)** *m/z*: 387.1 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

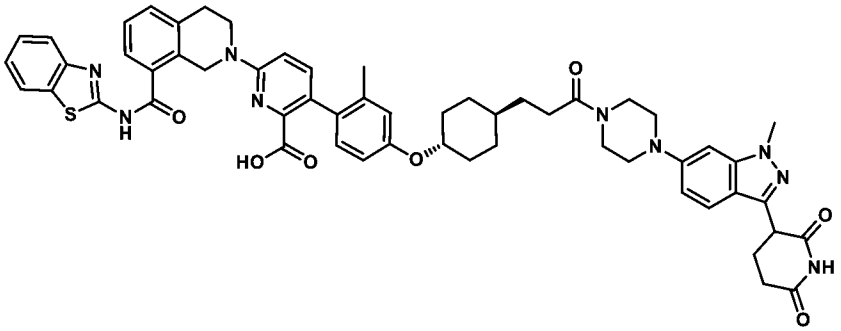
【2686】 在 25°C下向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[3-(4-哌啶基)丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(100 mg，151.10 μmol，1.0 當量)於 DCM (2 mL)及 IPA (2 mL)中之溶液中添加 1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-4-甲醛(64.26 mg，181.32 μmol，1.2 當量)持續 16 小時。添加後，在此溫度下攪拌混合物，接著在 0°C下添加 $NaBH(OAc)_3$ (96.07 mg，453.30 μmol，3.0 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時，此後將其濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(21.7 mg，21.1 μmol，14.0%產率，97.2%純度)。

【2687】 **MS (ESI)** *m/z*: 500.9 $[M/2+H]^+$。

【2688】 **1H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.84 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 - 8.01 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz,

1H), 7.47 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.24 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 - 3.74 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.92 - 2.80 (m, 4H), 2.74 - 2.69 (m, 2H), 2.68 - 2.64 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.79 - 1.73 (m, 4H), 1.70 - 1.59 (m, 3H), 1.39 - 1.34 (m, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 4H)

實例 177. 製備化合物 251a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己烷甲酸甲酯之製備程序

【2689】 向(1*r*,4*r*)-4-羥基環己烷甲酸甲酯(2.0 g，12.64 mmol，1.1 當量)於甲苯(20 mL)中之溶液中添加 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(3.33 g，13.79 mmol，1.2 當量)及 4-溴-3-甲基苯酚(2.15 g，11.49 mmol，1.0 當量)。在 120°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(1*r*,4*r*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己烷甲酸甲酯(2.4 g，粗物質)。

步驟 B. ((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己基)甲醇之製備程序

【2690】 向(1*r*,4*r*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己烷甲酸甲酯(2.4 g，7.33 mmol，1 當量)於 THF (25 mL)中之溶液中添加 LAH (278.38 mg，7.33 mmol，1 當量)。

在 0°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。藉由添加 H_2O 0.3 mL、15% NaOH 0.3 mL 及 H_2O 0.9 mL 淬滅反應混合物，將經合併之混合物與 Na_2SO_4 混合，接著過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物((1*r*,4*r*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己基)甲醇(1.3 g，4.3 mmol，59.2%產率)。

【2691】 **^{1}H NMR** (400 MHz) δ = 7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.75 - 6.67 (m, 1H), 4.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 3.23 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.77 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 2H), 1.11 - 0.98 (m, 2H)

步驟 C. (1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己烷甲醛之製備程序

【2692】 在-70°C下於 N_2 氛圍下向乙二醯二氯(1.10 g，8.69 mmol，760.68 µL，2 當量)於 DCM (20 mL)中之溶液中逐滴添加 DMSO (1.36 g，17.38 mmol，1.36 mL，4 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液。在-70°C下攪拌混合物 1 小時。此後，在-70°C下逐滴添加含((1*r*,4*r*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己基)甲醇(1.3 g，4.34 mmol，1 當量)之 DCM (2 mL)。在-70°C下攪拌溶液 1 小時。接著將 TEA (2.64 g，26.07 mmol，3.63 mL，6 當量)添加至溶液中。在-70°C下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 0.5 小時。添加 DCM (50 mL)及水(50 mL)，且分離各層。用 DCM (30 mL × 2)萃取水層。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機萃取物，過濾，且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之(1*r*,4*r*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己烷甲醛(1.2 g，4.04 mmol，92.9%產率)。

步驟 D. (E)-3-((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己基)丙烯酸乙酯之製備程序

【2693】 向 2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(1.81 g，8.08 mmol，1.60 mL，2.0 當量)於 THF (15 mL)中之溶液中添加 NaH (339.15 mg，8.48 mmol，60%純度，2.1 當量)。在 0°C下攪拌混合物 1 小時。接著將(1*r*,4*r*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己烷

甲醛(1.2 g，4.04 mmol，1 當量)添加至混合物中，將其在 25℃下於 N_2 下攪拌 0.5 小時。在 0℃下藉由添加水(10 mL)淬滅反應混合物，接著用水(10 mL)稀釋且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。用水(10mL × 3)洗滌經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 0/1 至 10/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(*E*)-3-((1*r*,4*r*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己基)丙烯酸乙酯(1 g，2.7 mmol，67.4%產率)。

【2694】 **^{1}H NMR** (400 MHz) δ = 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.76 - 6.70 (m, 1H), 6.16 - 6.07 (m, 1H), 5.74 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.39 - 1.28 (m, 4H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

步驟 E. 3-((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己基)丙酸乙酯之製備程序

【2695】 在 H_2 氛圍(15 psi)下向(*E*)-3-((1*r*,4*r*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己基)丙烯酸乙酯(1 g，2.72 mmol，1 當量)於 EtOH (10 mL)中之溶液中添加 PtO_2 (61.83 mg，272.27 μmol，0.1 當量)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到濾餅，將其用少量 EtOH 沖洗。收集濾液且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 10/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己基)丙酸乙酯(700 mg，1.8 mmol，65.2%產率，93.7%純度)。

【2696】 **^{1}H NMR** (400 MHz) δ = 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.74 - 6.67 (m, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 2H), 2.34 - 2.22 (m, 5H), 2.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.74 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 2H), 1.34 - 1.22 (m, 3H), 1.21 - 1.15 (m, 3H), 1.11 - 0.98 (m, 2H)

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁

酯之製備程序

【2697】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(331.74 mg，487.42 μmol，90%純度，1.2 當量)於二噁烷(3 mL)中之溶液中添加 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己基)丙酸乙酯(150 mg，406.18 μmol，1.0 當量)、KF (1.5 M，812.36 μL，3.0 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(29.58 mg，40.62 μmol，0.1 當量)。在 100°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(360 mg，371.6 μmol，91.4%產率，80%純度)。

【2698】 **MS (ESI)** *m/z*: 775.5 $[M+H]^+$

步驟 G. 3-((1r,4r)-4-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)環己基)丙酸之製備程序

【2699】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(360 mg，371.63 μmol，80%純度，1.0 當量)於 THF (4 mL)及 H_2O (1.3 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (46.78 mg，1.11 mmol，3.0 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑，向殘餘物中添加 H_2O (5 mL)。用 1M HCl 將混合物之 pH 調節至 4。接著過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)環己基)丙酸(300 mg，313.2 μmol，84.3%產率，78%純度)。

【2700】 **MS (ESI)** *m/z*: 747.2 $[M+H]^+$

步驟 H. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2701】 向 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)環己基)丙酸(100 mg，133.88 μmol，1.0 當量)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加 EDCI (33.37 mg，174.05 μmol，1.3 當量)及 3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(58.46 mg，160.66 μmol，1.2 當量)。在 40°C下攪拌混合物 4 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 4/1 至 0/1，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(90 mg，85.2 μmol，63.6%產率)。

【2702】 **MS (ESI)** *m/z*: 1056.4 $[M+H]^+$

步驟 I. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

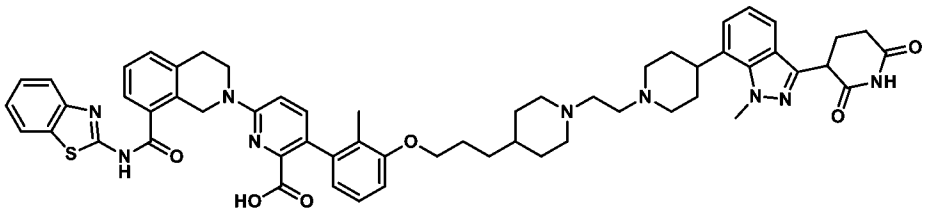
【2703】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(90 mg，85.20 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，158.51 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基

胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(20.34 mg，18.6 μmol，21.8%產率，91.6%純度)。

【2704】 **MS (ESI)** *m/z*: 1000.4 $[M+H]^+$

【2705】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.86 (s, 1H), 12.70 - 12.48 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 - 6.86 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.73 - 6.68 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.29 - 4.25 (m, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 5H), 3.63 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.67 - 2.57 (m, 2H), 2.41 - 2.37 (m, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.49 - 1.41 (m, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 4H), 1.15 - 1.04 (m, 2H)

實例 178. 製備化合物 256



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[3-[1-(2-側氧基乙基)-4-哌啶基]丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【2706】 在 100°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2,2-二乙氧基乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(200 mg，239.79 μmol，1.0 當量)於 HCOOH (2 mL)中之溶液攪拌 2 小

時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黑色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[3-[1-(2-側氧基乙基)-4-哌啶基]丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(200 mg，粗物質)。

【2707】 **MS (ESI)** *m/z*: 772.2 $[M+H]^+$

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

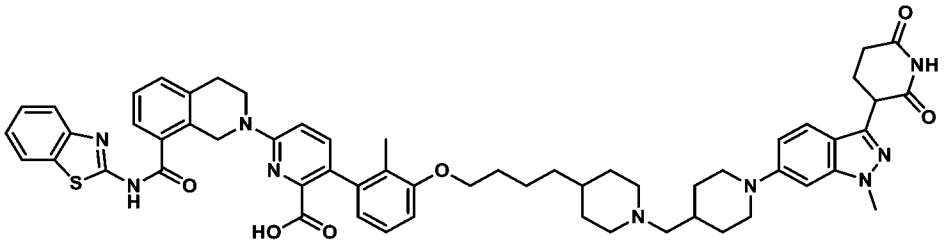
【2708】 在 0°C下向 $NaBH(OAc)_3$ (73.74 mg，347.92 μmol，3.0 當量)及 3-[1-甲基-7-(4-哌啶基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(37.85 mg，115.97 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中逐滴添加 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[3-[1-(2-側氧基乙基)-4-哌啶基]丙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(81.63 mg，115.97 μmol，1.0 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(17.1 mg，18.8 μmol，16.2%產率，95.3%純度)。

【2709】 **MS (ESI)** *m/z*: 1014.6 $[M+H]^+$

【2710】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.30 (m, 5H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 6H), 2.99 (s, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 3H), 2.71 - 2.62 (m, 4H), 2.44 (s, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 4H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 5H),

1.77 - 1.65 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.23 (s, 1H)。

實例 179. 製備化合物 257



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【2711】 將 3-溴-2-甲基-苯酚(650 mg，3.48 mmol，1.0 當量)、4-(4-羥丁基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.07g, 4.17 mmol，1.2 當量)及 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(1.26 g，5.21 mmol，1.5 當量)於甲苯(8 mL)中之混合物脫氣，用 N_2 吹掃，且在 120℃下於 N_2 氛圍下攪拌 2 小時。濃縮殘餘物，且藉由逆相 HPLC 純化粗產物，得到呈棕色油狀之 4-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.1 g，2.5 mmol，74.2%產率)。

【2712】 **MS (ESI)** *m/z*: 335.1 $[M+H]^+$。

【2713】 **1H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ = 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.75 - 1.67 (m, 2H), 1.62 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.48 - 1.40 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.28 - 1.22 (m, 2H), 1.02 - 0.88 (m, 2H)。

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2714】 將 4-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，1.17

mmol，1.0 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(718.30 mg，1.17 mmol，1.0 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (85.40 mg，117.26 μmol，0.1 當量)及 K_2CO_3 (486.20 mg，3.52 mmol，3.0 當量)在微波管中溶於二噁烷(6 mL)及 H_2O (2 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。濃縮混合物，且藉由急驟矽膠層析(33%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化所得殘餘物，得到呈棕色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(700 mg，841.2 μmol，71.7%產率)。

【2715】 **MS (ESI)** *m/z*: 832.1 $[M+H]^+$。

【2716】 **1H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.86 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 3H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.4, 14.1 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.99 (s, 4H), 1.87 (s, 2H), 1.37 - 1.36 (m, 9H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 5H), 1.07 (s, 8H), 1.00 (s, 9H)。

步驟 C. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(4-哌啶基)丁氧基]苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【2717】 在 90°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(130 mg，156.24 μmol，1.0 當量)於 HCOOH (2 mL)中之溶液攪拌 2 小時。濃縮混合物，得到呈棕色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(4-哌啶基)丁氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(81 mg，119.8 μmol，76.7%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【2718】 **MS (ESI)** *m/z*: 676.2 $[M+H]^+$。

步驟 D. 1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-4-甲醛之製備程序

【2719】 將 3-[6-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(100 mg，249.71 μmol，1 當量)於 HCOOH (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。接著在 90°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。接著濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之 1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-4-甲醛(74 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【2720】 **MS (ESI)** *m/z*: 373.1 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

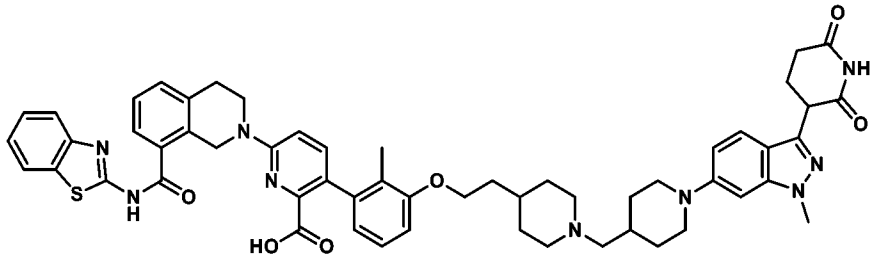
【2721】 在 25°C下向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(4-哌啶基)丁氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(103.29 mg，152.84 μmol，1 當量)於 DCM (0.5 mL)及 IPA (0.5 mL)中之溶液中添加 1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-4-甲醛(65 mg，183.41 μmol，1.2 當量)持續 11 小時。在此溫度下攪拌混合物，接著在 0°C下添加 $NaBH(OAc)_3$ (97.18 mg，458.52 μmol，3 當量)。在 25°C下攪拌所得混合物 1 小時。濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(37.1 mg，35.7 μmol，23.3%產率，97.4%純度)。

【2722】 **MS (ESI)** *m/z*: 507.9 $[M/2+H]^+$。

【2723】 **1H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.84 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.30 (m, 6H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (s,

2H), 4.24 (dd, *J* = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.95 (m, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79 - 3.70 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.00 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.87 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 5H), 1.82 - 1.77 (m, 2H), 1.74 - 1.69 (m, 2H), 1.61 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.44 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.31 - 1.16 (m, 6H)

實例 180. 製備化合物 258



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【2724】 向 4-(2-溴乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，3.42 mmol，1.0 當量)及 3-溴-2-甲基-苯酚(704.07 mg，3.76 mmol，1.1 當量)於 CH_3CN (10 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (1.42 g，10.27 mmol，3.0 當量)。在 60°C下攪拌混合物 16 小時。過濾混合物，得到濾液，將其在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-4%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，2.9 mmol，86.9%產率，98.8%純度)。

【2725】 **MS (ESI)** *m/z*: 298.2 $[M-100+H]^+$

【2726】 **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.13 - 7.09 (m, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.10 - 4.07 (m, 1H), 4.07 - 4.03 (m, 3H), 2.84 - 2.69 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.79 - 1.73 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.22 - 1.11 (m, 2H)

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-(1-

三級丁氧基羰基-4-哌啶基)乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2727】 將 4-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.18 g，2.96 mmol，1.0 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(1.81 g，2.96 mmol，1.0 當量)、KF (516.31 mg，8.89 mmol，208.19 µL，3.0 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (215.74 mg，296.23 µmol，0.1 當量)在微波管中溶於二噁烷(10 mL)及 H_2O (1 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 2 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，獲得呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(1.7 g，2.0 mmol，69.2%產率，96.9%純度)。

【2728】 **MS (ESI)** *m/z*: 804.5 $[M+H]^+$

【2729】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.86 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.96 - 3.83 (m, 4H), 3.07 - 2.99 (m, 2H), 2.76 - 2.57 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.66 (s, 5H), 1.37 (s, 9H), 1.11 - 1.03 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)

步驟 C. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-(4-哌啶基)乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【2730】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(1.7 g，2.11 mmol，1.0 當量)及 HCl/二噁烷(4 M，17 mL，32.2 當量)之混合物攪拌 2 小時。在減壓下濃縮混合物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻

唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-(4-哌啶基)乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(1.5 g，1.8 mmol，88.5%產率，85.4%純度)。

【2731】 **MS (ESI)** *m/z*: 648.4 $[M+H]^+$

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

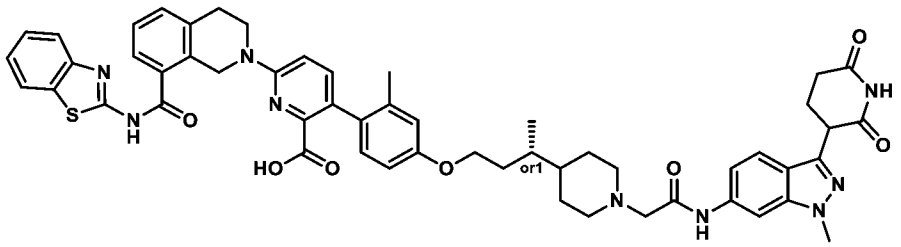
【2732】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-(4-哌啶基)乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(150 mg，231.56 μmol，1.0 當量)及 1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌啶-4-甲醛(82.06 mg，231.56 μmol，1.0 當量)於 DCM (5 mL)及 IPA (0.5 mL)中之溶液攪拌 12 小時。接著在 0°C下添加 $NaBH(OAc)_3$ (147.23 mg，694.68 μmol，3.0 當量)。添加後，在 25°C下攪拌混合物 0.5 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物，將其用 DMF (2 mL)稀釋且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(40 mg，37.6 μmol，16.2%產率，97.0%純度)。

【2733】 **MS (ESI)** *m/z*: 986.5 $[M+H]^+$

【2734】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 4H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.97 - 6.86 (m, 3H), 6.82 - 6.76 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.26 - 4.22 (m, 1H), 3.99 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.89 - 3.86 (m, 3H), 3.78 - 3.74 (m, 2H), 3.57 - 3.55 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.88 - 2.83 (m, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 2H), 2.63 - 2.58 (m, 2H), 2.19 - 2.15 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 5H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 5H), 1.55 - 1.44 (m, 1H), 1.29

- 1.18 (m, 4H)

實例 181. 製備化合物 266b



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【2735】 向 4-(3-羥基-1-甲基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.2 g，8.55 mmol，1.0 當量)及 4-溴-3-甲基-苯酚(1.76 g，9.40 mmol，1.1 當量)於甲苯(20 mL)中之溶液中添加 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(2.48 g，10.26 mmol，1.2 當量)。在 120℃下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC (含 0.1% HCOOH)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.7 g，6.1 mmol，72.1%產率，97.4%純度)。

【2736】 **MS (ESI)** *m/z*: 448.2 $[M+23]^+$

【2737】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 4H), 2.72 - 2.54 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 4H), 1.38 (s, 10H), 1.15 - 0.97 (m, 2H), 0.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

步驟 B. 4-[(1S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備

程序

【2738】 藉由製備型 HPLC 純化化合物 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.4 g，3.28 mmol，1.0 當量)，得到呈棕色油狀之 4-[(1*R*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(430 mg，1.00 mmol，30.51%產率，99.32%純度)及呈棕色油狀之 4-[(1*S*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(380 mg，865.7 μmol，26.3%產率，97.1%純度)。

【2739】 **MS (ESI)** *m/z*: 448.2 $[M+23]^+$

步驟 C. 4-[(1S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶之製備程序

【2740】 在 25℃下將 4-[(1*S*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(380 mg，891.21 μmol，1.0 當量)及 HCl/EtOAc (4 M，4.5 mL，20.2 當量)之混合物攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之 4-[(1*S*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶(320 mg，粗物質)。

【2741】 **MS (ESI)** *m/z*: 326.0 $[M+H]^+$ (^{80}Br)。

步驟 D. 2-[4-[(1S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【2742】 向 4-[(1*S*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶(320 mg，882.19 μmol，1.0 當量，HCl)及 2-溴乙酸乙酯(132.59 mg，793.97 μmol，87.81 μL，0.9 當量)於 CH_3CN (3.5 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (365.77 mg，2.65 mmol，3.0 當量)。在 60℃下攪拌混合物 2.5 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到油狀物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 4/1 至 4/1)純化油狀物，得到呈無色油狀之 2-[4-[(1*S*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(228 mg，519.5 μmol，58.9%產率，93.9%純度)。

【2743】 **MS (ESI)** *m/z*: 412.2 $[M+H]^+$。

【2744】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* =

2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.02 - 3.89 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.84 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.58 - 1.43 (m, 4H), 1.32 - 1.21 (m, 2H), 1.21 - 1.15 (m, 4H), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[(3S)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2745】 將 2-[4-[(1*S*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(150 mg，363.76 μmol，1.0 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(222.82 mg，363.76 μmol，1.0 當量)、KF (63.40 mg，1.09 mmol，25.56 μL，3 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (26.49 mg，36.38 μmol，0.1 當量)在微波管中溶於二噁烷(2 mL)及 H_2O (0.2 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 至 1/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[(3*S*)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(160 mg，180.6 μmol，49.6%產率，92.4%純度)。

【2746】 **MS (ESI)** *m/z*: 410.0 $[M/2+H]^+$

【2747】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.85 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.07 - 3.92 (m, 5H), 3.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.08 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 12.4 Hz, 4H), 1.31 - 1.22 (m,

3H), 1.19 - 1.17 (m, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)

步驟 F. 2-[4-[(1S)-3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【2748】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[(3*S*)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(160 mg，195.59 μmol，1.0 當量)於 THF (1.5 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (14.05 mg，586.77 μmol，3 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 THF。用 H_2O (10 mL)稀釋所得殘餘物，用 HCl (1 M)處理直至 pH=2，且過濾，得到濾餅，將其乾燥，得到呈黃色固體狀之 2-[4-[(1*S*)-3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(65 mg，74.4 μmol，38.0%產率，90.5%純度)。

【2749】 **MS (ESI)** *m/z*: 790.5 $[M+H]^+$

【2750】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.96 - 12.76 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.30 (m, 5H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.08 - 3.91 (m, 2H), 3.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.05-3.02(m, 2H), 3.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 5H), 2.00 (s, 3H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.58 - 1.41 (m, 4H), 1.38 - 1.32 (m, 1H), 1.23 (s, 2H), 1.06 - 0.99 (m, 9H), 0.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2751】 向 2-[4-[(1*S*)-3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(60 mg，75.95 μmol，1.0 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 HATU (34.65 mg，91.14 μmol，1.2 當量)及 DIEA (29.45 mg，227.85 μmol，39.69 μL，3.0 當量)。在 25℃下攪拌混合物 16 小時。將混合物添加至 H_2O (10 mL)中，且過濾所得混合物，得到濾餅，將其乾燥，得到呈灰白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[(3*S*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(106 mg，102.9 μmol，135.4%產率)。

【2752】 **MS (ESI)** *m/z*: 1030.5 $[M+H]^+$

【2753】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.85 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.36 (dd, *J* = 7.2, 13.6 Hz, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (*J* = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.63 (dd, *J* = 4.8, 9.6 Hz, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 4H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.69 - 1.43 (m, 6H), 1.23 (s, 2H), 1.03 (s, 9H), 0.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

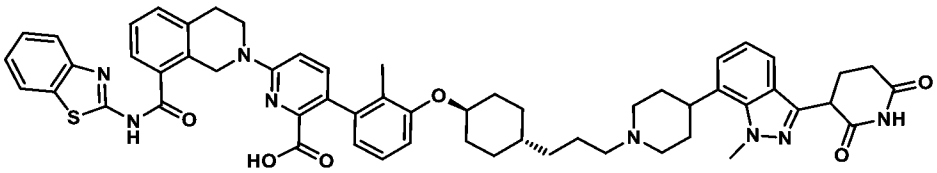
步驟 H. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

【2754】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[(3*S*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，97.06 μmol，1.0 當量)於 DCM (0.5 mL)及 TFA (0.5 mL)中之溶液攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 DCM。用 DMF (1.5 mL)稀釋所得殘餘物且藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[(3*S*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (22.6 mg，89.8%純度)。

【2755】 **MS (ESI)** *m/z*: 974.5 $[M+H]^+$

【2756】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.04 - 12.67 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.99 - 9.75 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 14.0 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 5H), 3.21 - 3.15 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 2H), 2.64 - 2.60 (m, 2H), 2.40 - 2.27 (m, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 4H), 1.46 - 1.35 (m, 2H), 1.23 (s, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

實例 182. 製備化合物 270a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-

(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙-1-醇之製備程序

【2757】 在 0°C下向 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙酸乙酯(600 mg，1.62 mmol，1 當量)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (55.50 mg，1.46 mmol，0.9 當量)。在 0°C下攪拌混合物 1.5 小時。藉由添加 H_2O (0.05 mL)、15% NaOH (0.05 mL)及 H_2O (15mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物未經純化即用於下一步驟中。獲得呈白色固體狀之化合物 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙-1-醇(500 mg，1.5 mmol，94.0%產率)。

【2758】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.14 - 7.02 (m, 3H), 4.23 - 4.21 (m, 1H), 3.37 - 3.36 (m, 3H), 3.34 -3.35 (m, 1H), 2.26 - 2.24 (m, 1H), 2.21 -2.19 (m, 2H), 2.06 - 2.04 (m, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 2H), 1.41 - 1.42 (m, 2H), 1.40 - 1.39 (m, 2H), 1.38 - 1.36 (m, 2H), 1.20 - 1.15 (m, 3H), 1.03 - 0.99(m, 2H)。

步驟 B. 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙醛之製備程序

【2759】 在-70°C下於 N_2 氛圍下將$(COCl)_2$ (167.23 mg，1.41 mmol，101.97 µL，2 當量)於 DCM (30 mL)中之溶液逐滴添加至 DMSO (219.65 mg，2.81 mmol，219.65 µL，4 當量)於 DCM (30 mL)中之溶液中。在-70°C下攪拌混合物 1 小時。此後，在-70°C下逐滴添加含 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙-1-醇(230 mg，702.81 µmol，1 當量)之 DCM (30 mL)。在-70°C下攪拌溶液 1 小時。接著將 TEA (426.70 mg，4.22 mmol，586.94 µL，6 當量)添加至溶液中。在-70°C下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-43%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙醛(200 mg，467.3 µmol，66.5%產率，76%純度)。

步驟 C. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2760】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(414.34 mg，676.42 μmol，1.1 當量)、3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙醛(200 mg，614.93 μmol，1 當量)、KF (1.5 M，614.93 uL，1.5 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (134.35 mg，184.48 μmol，0.3 當量)於 1,4-二噁烷(15 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 100°C下於微波下攪拌 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-37%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(300 mg，410.4 μmol，66.7%產率)。

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2761】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(50 mg，68.41 μmol，1 當量)、3-[1-甲基-7-(4-哌啶基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(33.49 mg，102.61 μmol，1.5 當量)於 DCM (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 10 小時。接著將 $NaBH(OAc)_3$ (29.00 mg，136.82 μmol，2 當量)添加至混合物中，將其在 25°C下攪拌 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(60 mg，57.6 μmol，84.2%產

率)。

【2762】 **MS (ESI)** *m/z*: 1042.3 $[M+H]^+$

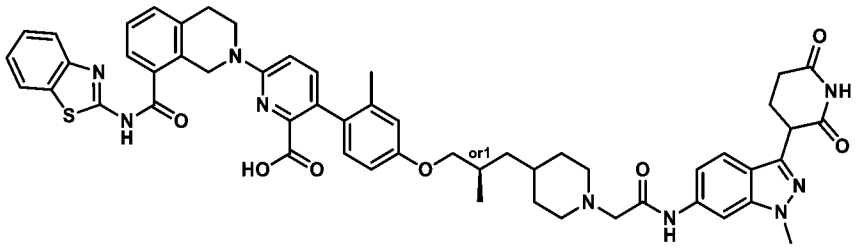
步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【2763】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(50.00 mg，48.02 μmol，1 當量)於 DCM (0.2 mL)中之溶液中添加 TFA (5.47 mg，48.02 μmol，3.56 μL，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 0.5 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(21.9 mg，21.9 μmol，45.6%產率，98.4%純度)。

【2764】 **MS (ESI)** *m/z*: 493.9 $[M/2+H]^+$

【2765】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.94 - 10.82 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.37 (*J* = 7.2 Hz, 3H), 7.07 - 7.00 (m, 3H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.63 - 6.61 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 3.92 - 3.89 (m, 2H), 3.03 - 3.01 (m, 4H), 2.68 - 2.60 (m, 3H), 2.37 - 2.34 (m, 4H), 2.22 - 2.14 (m, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.82 - 1.78 (m, 2H), 1.52 - 1.46 (m, 2H), 1.39 - 1.32 (m, 2H), 1.30 - 1.19 (m, 4H), 1.10 - 1.02 (m, 2H)。

實例 183. 製備化合物 271a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【2766】 將 4-(3-羥基-2-甲基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.2 g，8.55 mmol，1 當量)、4-溴-3-甲基-苯酚(1.92 g，10.26 mmol，1.2 當量)及 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(2.48 g，10.26 mmol，1.2 當量)於甲苯(20 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌 4 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC (含 HCOOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.6 g，6.0 mmol，70.8%產率，99.2%純度)。

【2767】 **MS (ESI)** *m/z*: 370.7 $[M+H]^+$。

【2768】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.71 - 1.64 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 1.22 - 1.03 (m, 4H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

步驟 B. (R)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【2769】 藉由 SFC 解析自前述步驟獲得之 4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯，得到呈黃色油狀之(*S*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，2.28 mmol，40.58%產率，97.39%純度)及呈黃色油狀之(*R*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.9 g，2.1 mmol，37.2%產率，99.4%純度)。

步驟 C. (R)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶之製備程序

【2770】 向(*R*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(900 mg，2.11 mmol，1 當量)之溶液中添加 HCl/EtOAc (4 M，527.69 μL，1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之(*R*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶(700 mg，粗物質)。

【2771】 **MS (ESI)** *m/z*: 326.7 $[M+H]^+$。

步驟 D. (R)-2-(4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯之製備程序

【2772】 向 2-溴乙酸乙酯(153.55 mg，919.48 μmol，101.69 μL，1 當量)及(R)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶(300.00 mg，919.48 μmol，1 當量)於 CH_3CN (4 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (381.23 mg，2.76 mmol，3 當量)。在 40°C 下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之(*R*)-2-(4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(300 mg，粗物質)。

【2773】 **MS (ESI)** *m/z*: 412.0 $[M+H]^+$。

步驟 E. (R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2774】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(222.82 mg，363.76 μmol，1 當量)、(*R*)-2-(4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(150.00 mg，363.76 μmol，1 當量)於二噁烷(3 mL)中之混合物中添加 KF (1.5 M，727.52 μL，3 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (26.49 mg，36.38 μmol，0.1 當量)。添加後，將混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C 下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-38%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物(*R*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(170 mg，182.3 μmol，50.1%產率，87.7%純度)。

【2775】 **MS (ESI)** m/z: 819.6 $[M+H]^+$。

【2776】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.28 (m, 5H), 7.00 - 6.84 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 2H), 3.83 - 3.69 (m, 2H), 3.38 (S, 2H), 3.18 - 2.95 (m, 4H), 2.13 - 1.99 (m, 5H), 1.55 - 1.43 (m, 4H), 1.34 - 1.24 (m, 5H), 1.19 (s, 9H), 1.15 - 1.07 (m, 2H), 1.06 - 0.98 (m, 3H)。

步驟 F. (R)-2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-基)乙酸之製備程序

【2777】 向(*R*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(170.00 mg，207.82 μmol，1 當量)於 THF (2 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (26.16 mg，623.45 μmol，3 當量)及 H_2O (0.5 mL)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 THF。用 1M HCl 將水相調節至

pH=4-5。過濾反應混合物。添加後，在乙酸乙酯中稀釋濾餅。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之殘餘物化合物(*R*)-2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-基)乙酸(160 mg，粗物質)。

【2778】 **MS (ESI)** *m/z*: 790.4 $[M+H]^+$。

步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2779】 向(*R*)-2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-基)乙酸(160.00 mg，202.54 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(52.31 mg，202.54 μmol，1 當量)於吡啶(2 mL)中之溶液中添加 EDCI (58.24 mg，303.81 μmol，1.5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。藉由添加 H_2O (2mL)淬滅反應混合物。過濾反應混合物，且用水(5 mL)洗滌濾餅。此後，用 DCM (10 mL)洗滌濾餅。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-((2*R*)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(160 mg，粗物質)。

【2780】 **MS (ESI)** *m/z*: 1030.4 $[M+H]^+$。

步驟 H. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲

醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

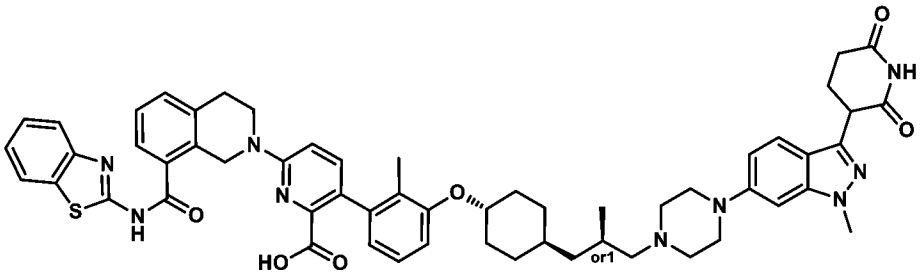
【2781】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(160.00 mg，155.30 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，86.97 當量)。在 25℃下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈棕色油狀之殘餘物(100 mg，粗物質)，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-((2*R*)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2R)- 3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (74.6 mg，70.3 μmol，68.5%產率，91.8%純度)。

【2782】 **MS (ESI)** *m/z*: 974.4 $[M+H]^+$

【2783】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.11 - 12.52 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 10.49 - 9.96 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.8, 8.0 Hz, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.76 - 6.65 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 5.2, 4.4 Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 5H), 3.88 - 3.65 (m, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.75 - 2.54 (m, 4H), 2.35 - 2.33 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 5H), 1.78 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 1H), 1.48 - 1.30 (m, 3H), 1.23 - 1.13 (m, 2H),

1.04 - 0.94 (m, 3H)。

實例 184. 製備化合物 282a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. ((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)甲醇之製備程序

【2784】 在 0℃下向(1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲酸甲酯(40 g，48.90 mmol，40%純度，1 當量)於 THF (350 mL)中之混合物中緩慢添加 $LiAlH_4$ (1.95 g，51.34 mmol，1.05 當量)，接著在 25℃下攪拌混合物 2 小時。用 $Na_2SO_4.10H_2O$ (3 g)淬滅混合物。將所得溶液緩慢傾倒至冰水(300 mL)上。用 1 M HCl 將所得混合物之 pH 調節至 pH 4-5。接著用 EtOAc (300 mL × 3)萃取混合物，用鹽水(400 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟矽膠層析(0-12%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)甲醇(20.05 g，67.0 mmol，45.6%產率)。

【2785】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (dd, *J* = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.78 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.58 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.40 - 1.34

(m, 5H)

步驟 B. (1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲醛之製備程序

【2786】 在-78°C下向$(COCl)_2$ (8.48 g，66.84 mmol，5.85 mL，2 當量)於 DCM (80 mL)中之混合物中添加 DMSO (10.45 g，133.69 mmol，10.45 mL，4 當量)。攪拌混合物 0.5 小時，接著用含((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)甲醇(10 g，33.42 mmol，1 當量)之 DCM (200 mL)處理且在-78°C下攪拌 1 小時。接著用 TEA (20.29 g，200.53 mmol，27.91 mL，6 當量)處理混合物且升溫至 25°C，繼而在 N_2 氛圍下攪拌 0.5 小時。用 H_2O (150 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (100 mL × 3)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲醛(33.2 g，粗物質)。

【2787】 **MS (ESI)** *m/z*: 296.9 $[M+H]^+$。

【2788】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.61 (s, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 2.39 - 2.33 (m, 1H), 2.25 - 2.20 (m, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 4H), 1.60 - 1.55 (m, 2H), 1.46 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H)

步驟 C. (R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丙-1-醇之製備程序

【2789】 將 NaH (1.13 g，28.27 mmol，60%純度，2.1 當量)於 THF (100 mL)中之混合物用 N_2 吹掃三次。在 0°C下向混合物中緩慢添加 2-二乙氧基磷醯基丙酸乙酯(6.41 g，26.92 mmol，5.88 mL，2 當量)。在 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時，在 0°C下用(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲醛(4.00 g，13.46 mmol，1 當量)處理，且升溫至 25°C，繼而在 N_2 氛圍下攪拌 3 小時。在 0°C下藉由添加飽和 NH_4Cl (100 mL)淬滅反應混合物。用 DCM (50 mL × 3)萃取混合物。用鹽水(100 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丙-1-醇(1.1 g，

2.88 mmol，21.43%產率)。

【2790】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.18 - 7.00 (m, 3H), 6.53 - 6.46 (m, 1H), 4.34 - 4.24 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.72 - 1.64 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 2H), 1.21 (br t, J = 7.2 Hz, 3H)

步驟 D. 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2-甲基-丙酸乙酯之製備程序

【2791】 在 H_2 氛圍(15 psi)下向(*E*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2-甲基-丙-2-烯酸乙酯(1 g，2.62 mmol，1 當量)於 THF (15 mL)中之溶液中添加 PtO_2 (119.11 mg，524.52 μmol，0.2 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到少量濾餅，將其用 EtOH 沖洗。收集濾液且將其在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 0/1 至 80/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2-甲基-丙酸乙酯(950 mg，2.48 mmol，94.50%產率)。

【2792】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 - 6.76 (m, 1H), 4.20 - 4.03 (m, 3H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.36 - 2.20 (m, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.50 - 1.38 (m, 2H), 1.36 - 1.24 (m, 5H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.08 - 0.96 (m, 2H)

步驟 E. 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2-甲基-丙-1-醇之製備程序

【2793】 向 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2-甲基-丙酸乙酯(950 mg，2.48 mmol，1 當量)於 THF (15 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (94.05 mg，2.48 mmol，1 當量)。在 0°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。藉由添加 H_2O (0.1 mL)、15% NaOH (0.1 mL)及 H_2O (0.3 mL)淬滅反應混合物。將經合併之混合物與 Na_2SO_4 混合，接著過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2-甲基-丙-1-醇(280 mg，814.4

μmol，32.8%產率，99.2%純度)。

【2794】 **MS (ESI)** *m/z*: 342.2 $[M+H]^+$。

【2795】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.16 - 2.09 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 3H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 4H), 1.08 - 0.96 (m, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

步驟 F. (2R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2-甲基-丙-1-醇之製備程序

【2796】 藉由製備型 HPLC 分離 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2-甲基-丙-1-醇殘餘物，得到呈黃色油狀之(*R*)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丙-1-醇(100 mg，293.01 μmol，35.71%產率)及(2*S*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2-甲基-丙-1-醇(100 mg，293.01 μmol，35.71%產率)。

步驟 G. (R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丙醛之製備程序

【2797】 在-70°C下於 N_2 氛圍下將乙二醯二氯(74.38 mg，586.03 μmol，51.30 μL，2 當量)於 DCM (5 mL)中之溶液逐滴添加至 DMSO (91.57 mg，1.17 mmol，91.57 μL，4 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中。在-70°C下攪拌混合物 30 分鐘。此後，在-70°C下逐滴添加含(2*R*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2-甲基-丙-1-醇(100 mg，293.01 μmol，1 當量)之 DCM (2 mL)。在-70°C下攪拌溶液 30 分鐘。接著將 TEA (177.90 mg，1.76 mmol，244.70 μL，6 當量)添加至溶液中。在-70°C下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 2 小時。用水(60 mL)稀釋反應物且用 DCM (40 mL × 2)萃取。用鹽水(60 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之(R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丙醛(90 mg，265.28 μmol，90.53%產率)。

步驟 H. 3-[6-[4-[(2R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2-甲基-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【2798】 在 0℃下向 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(84.92 mg，259.38 μmol，1.1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$ (149.93 mg，707.41 μmol，3 當量)、AcOH (28.32 mg，471.61 μmol，26.97 μL，2 當量)及(2*R*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2-甲基-丙醛(80 mg，235.80 μmol，1 當量)。在 25℃下攪拌混合物 1 小時。用水(40 mL)稀釋反應物且用 DCM (25 mL × 2)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 20:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 3-[6-[4-[(2*R*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2-甲基-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(65 mg，99.90 μmol，42.37%產率)。

【2799】 **MS (ESI)** *m/z*: 650.4 $[M+H]^+$。

步驟 I. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(2R)-3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-甲基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2800】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(60 mg，97.95 μmol，1 當量)於二噁烷(2 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之溶液中添加[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(7.13 mg，9.80 μmol，0.1 當量)、3-[6-[4-[(2*R*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2-甲基-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(63.73 mg，97.95 μmol，1 當量)及 KF (17.07 mg，293.86 μmol，6.88 μL，3 當量)。在 100℃下攪拌混合物 1 小時。用水(20 mL)稀釋反應物且用 DCM (10 mL × 2)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，二氯甲烷:甲醇 = 50/1 至 20/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(2*R*)-3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-

甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-甲基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(50 mg，47.33 μmol，48.32%產率)。

【2801】 **MS (ESI)** *m/z*: 1056.4 $[M+H]^+$。

步驟 J. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

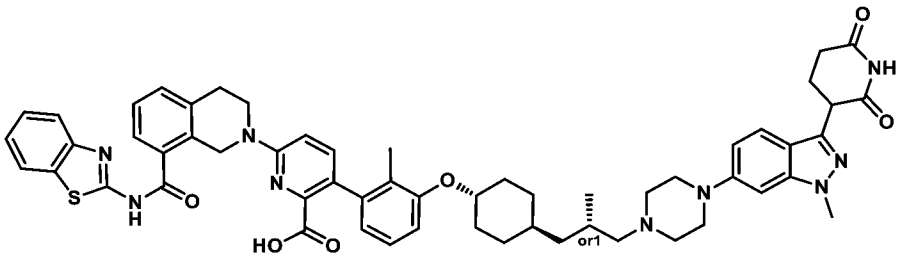
【2802】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(2*R*)-3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]-2-甲基-丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(50 mg，47.33 μmol，1 當量)於 DCM (0.5 mL)中之溶液中添加 TFA (770.00 mg，6.75 mmol，0.5 mL，142.67 當量)。在 40℃下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4- ((2R)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (15.2 mg，14.9 μmol，31.6%產率，98.6%純度)。

【2803】 **MS (ESI)** *m/z*: 1000.4 $[M+H]^+$。

【2804】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.91 - 12.80 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.49

(m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.99 - 6.86 (m, 4H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.23 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H), 3.03 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.66 - 2.55 (m, 8H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.48 - 1.27 (m, 5H), 1.10 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.05 - 0.97 (m, 2H), 0.94 - 0.86 (m, 3H)

實例 185. 製備化合物 282b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. (S)-3-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丙醛之製備程序

【2805】 在-70°C下於 N_2 氛圍下向乙二醯二氯(74.38 mg，586.03 μmol，51.30 μL，2 當量)於 DCM (5 mL)中之溶液中逐滴添加 DMSO (91.58 mg，1.17 mmol，91.58 μL，4 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液。在-70°C下攪拌混合物 1 小時。此後，在-70°C下逐滴添加含(2*S*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2-甲基-丙-1-醇(100 mg，293.01 μmol，1 當量)之 DCM (2 mL)。在-70°C下攪拌溶液 1 小時。接著將 TEA (177.90 mg，1.76 mmol，244.70 μL，6 當量)添加至溶液中。在-70°C下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 0.5 小時，此後添加水(30 mL)，且用 EtOAc (10 mL × 2)萃取反

應物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之(*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丙醛(80 mg，粗物質)。

步驟 B. 3-(6-(4-((S)-3-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【2806】 向 3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(90.08 mg，247.59 μmol，1.2 當量，HCl)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$ (131.19 mg，618.98 μmol，3 當量)。接著將(*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丙醛(70 mg，206.33 μmol，1 當量)添加至混合物中，將其在 0°C下攪拌 1 小時。接著在 25°C下攪拌混合物 15 小時。過濾混合物且在真空下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 4/1 至 DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 3-(6-(4-((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(70 mg，107.59 μmol，52.14%產率)。

【2807】 **MS (ESI)** *m/z*: 650.1 $[M+H]^+$

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2808】 將 3-(6-(4-((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(70 mg，107.59 μmol，1 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(79.08 mg，129.10 μmol，1.2 當量)、H_2O (0.1 mL)、KF (18.75 mg，322.76 μmol，7.56 μL，3 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(7.84 mg，10.76 μmol，0.1 當量)於二噁烷(1 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 100°C下於 N_2 氛圍下

攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-25%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4- ((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，56.80 μmol，52.80%產率)。

【2809】 **MS (ESI)** *m/z*: 1056.7 $[M+H]^+$

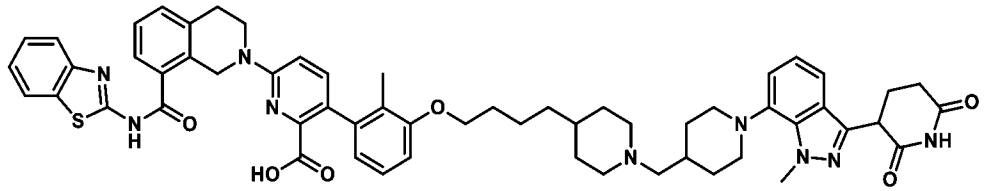
步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

【2810】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60.00 mg，56.80 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1.00 mL，237.78 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，獲得呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4- ((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (19.87 mg，18.78 μmol，33.07%產率，98.90%純度，FA)。

【2811】 **MS (ESI)** *m/z*: 1000.3 $[M+H]^+$

【2812】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ = 13.04 - 12.72 (m, 1H), 12.69 - 12.33 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 4H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.29 - 4.17 (m, 2H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.23 (s, 4H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.55 - 2.53 (m, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 2.21 - 2.05 (m, 6H), 1.87 (s, 3H), 1.86 - 1.70 (m, 4H), 1.44 - 1.32 (m, 4H), 1.04 - 0.96 (m, 2H), 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

實例 186. 製備化合物 285



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

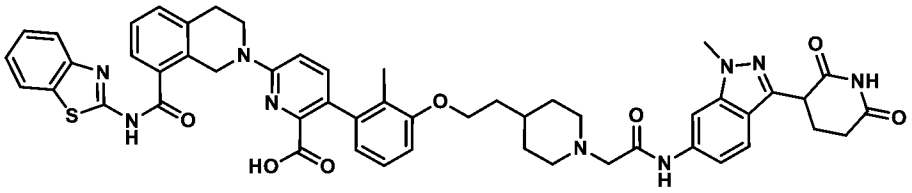
【2813】 在 25°C下向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(4-哌啶基)丁氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(158.28 mg，234.20 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)及 IPA (1 mL)中之溶液中添加 1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌啶-4-甲醛(83 mg，234.20 μmol，1 當量)持續 11 小時。在此溫度下攪拌混合物，接著在 0°C下添加 $NaBH(OAc)_3$ (148.91 mg，702.59 μmol，3 當量)。在 25°C下攪拌所得混合物 1 小時。濃縮混合物，得到殘餘物。

藉由逆相 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[[1-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(27.7 mg，26.2 μmol，11.2%產率，96.0%純度)。

【2814】 **MS (ESI)** m/z: 508.1 $[M/2+H]^+$。

【2815】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.29 (m, 6H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.21 - 3.19 (m, 2H), 3.00 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.87 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 4H), 2.33 (s, 1H), 2.23 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 5H), 1.84 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 3H), 1.65 - 1.59 (m, 2H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 1.38 - 1.21 (m, 5H), 1.19 - 1.07 (m, 2H)。

實例 187. 製備化合物 106



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-6-硝基-吲唑之製備程序

【2816】 向(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)硼酸(4.5 g，13.43 mmol，1 當量)及 3-碘-1-甲基-6-硝基-吲唑(4.48 g，14.77 mmol，1.1 當量)於二噁烷(45 mL)及 H_2O (4.5 mL)中之溶液中添加 Na_2CO_3 (4.27 g，40.28 mmol，3 當量)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (982.42

mg，1.34 mmol，0.1 當量)。在 100°C下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 5/1)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-6-硝基-吲唑(3.8 g，8.1 mmol，60.6%產率)。

MS (ESI) *m/z*: 467.1 $[M+H]^+$。

步驟 B. 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-胺之製備程序

【2817】 將 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-6-硝基-吲唑(3.8 g，8.15 mmol，1 當量)、Pd/C (900 mg，10%純度)、$Pd(OH)_2$ (900 mg，20%純度)於 EtOH (40 mL)及 THF (40 mL)中之混合物脫氣並用 H_2 吹掃且在 50°C下於 H_2 氛圍(50 psi)下攪拌 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 1/1)純化殘餘物。獲得呈粉紅色固體狀之化合物 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-胺(1.7 g，3.8 mmol，47.8%產率)。

【2818】 **MS (ESI)** *m/z*: 437.1 $[M+H]^+$。

【2819】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 4H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 4H), 6.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.42 - 6.37 (m, 2H), 5.42 (d, *J* = 10.4 Hz, 4H), 5.32 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)。

步驟 C. 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【2820】 向 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-胺(1.7 g，3.89 mmol，1 當量)於 THF (15 mL)及 EtOH (15 mL)中之溶液中添加 Pd/C (500 mg，10%純度)、$Pd(OH)_2$ (500 mg，20%純度)及乙酸(233.88 mg，3.89 mmol，222.74 μL，1 當量)。在 50°C下攪拌混合物 24 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，二氯甲烷:甲醇 = 100/1 至 10/1)純化殘餘物。獲得呈粉紅色固體狀之化合物 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(600 mg，2.3

mmol，59.6%產率)。

【2821】 **MS (ESI)** *m/z*: 259.1 $[M+H]^+$

【2822】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.93 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.24 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.54 - 2.45 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H)。

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2823】 向 2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]乙基]-1-哌啶基]乙酸(100 mg，131.25 μmol，1 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(40.68 mg，157.50 μmol，1.2 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 DIEA (50.89 mg，393.74 μmol，68.58 μL，3 當量)及 HATU (64.87 mg，170.62 μmol，1.3 當量)。在 25℃下攪拌混合物 2 小時。向反應混合物中添加 H_2O (10 mL)，接著過濾反應混合物。用 DCM (10 mL)溶解殘餘物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(200 mg，粗物質)。

【2824】 **MS (ESI)** *m/z*: 501.8 $[M+H]^+/2$

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

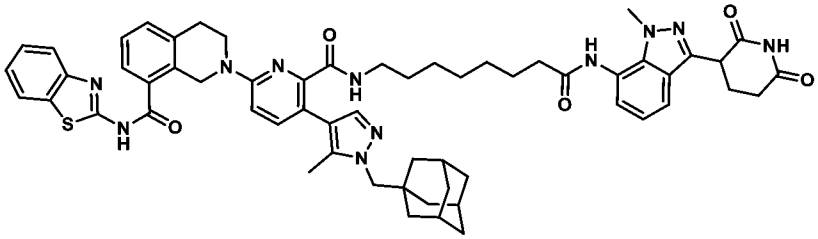
【2825】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-

哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(105.70 mg，105.47 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，128.06 當量)。在 40°C下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(26 mg，26.1 μmol，24.7%產率，95%純度)。

【2826】 **MS (ESI)** *m/z*: 946.4 $[M+H]^+$

【2827】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 9.96 - 9.68 (m, 1H), 8.08 - 7.92 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.64 (m, 2H), 7.68 - 7.32 (m, 6H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.92 (s, 5H), 3.24 - 3.08 (m, 1H), 3.06 - 3.01 (m, 3H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.28 - 2.12 (m, 4H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.76 - 1.68 (m, 4H), 1.60 - 1.52 (m, 1H), 1.48 - 1.29 (m, 3H)。

實例 188. 製備化合物 114



2-[5-[1-(1-金剛烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[[8-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-8-側氧基-辛基]胺甲醯基]-2-吡啶基]-N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-8-甲醯胺

步驟 A. 8-[[3-[1-(1-金剛烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]吡啶-2-羰基]胺基]辛酸甲酯之製備程序

【2828】 將 3-[1-(1-金剛烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]吡啶-2-甲酸(1 g，1.52 mmol，1 當量)、8-胺基辛酸甲酯(636.64 mg，3.04 mmol，2 當量，HCl)及 HATU (692.58 mg，1.82 mmol，1.2 當量)於 DMF (16 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，且在 25°C下攪拌混合物 5 分鐘。5 分鐘後，添加 DIEA (588.53 mg，4.55 mmol，793.17 µL，3 當量)，且在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。用水(40 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (50 mL × 3)萃取。用鹽水(30 mL × 4)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，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 1/1.5)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 8-[[3-[1-(1-金剛烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]吡啶-2-羰基]胺基]辛酸甲酯(710 mg，846.0 µmol，55.7%產率，97%純度)。

【2829】 **MS (ESI)** *m/z*: 814.3 $[M+H]^+$

步驟 B. 8-[[3-[1-(1-金剛烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]吡啶-2-羰基]胺基]辛酸之製備程序

【2830】 將 8-[[3-[1-(1-金剛烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]吡啶-2-羰基]胺基]辛酸甲酯(710 mg，872.19 µmol，1 當量)及 $LiOH•H_2O$ (109.80 mg，2.62 mmol，3 當量)於 THF (9.0 mL)及 H_2O (3.0 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 40°C下於 N_2 氛圍下攪拌 6 小時。在 25°C下用石油醚濕磨粗產物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 8-[[3-[1-(1-金剛烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]吡啶-2-羰基]胺基]辛酸(500 mg，593.7 µmol，68.1%產率，95%純度)。

【2831】 **MS (ESI)** *m/z*: 800.4 $[M+H]^+$

【2832】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.01 - 11.96 (m, 1H), 8.06 (t, *J* =

5.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7=8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 6H), 7.23 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.02-2.98 (m, 4H), 2.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.91 (s, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.69 - 1.60 (m, 4H), 1.58 - 1.50 (m, 10H), 1.44 - 1.39 (m, 2H), 1.30 - 1.25 (m, 2H), 1.16 - 1.06 (m, 6H)

步驟 C. 2-[5-[1-(1-金剛烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[[8-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-8-側氧基-辛基]胺甲醯基]-2-吡啶基]-N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-8-甲醯胺之製備程序

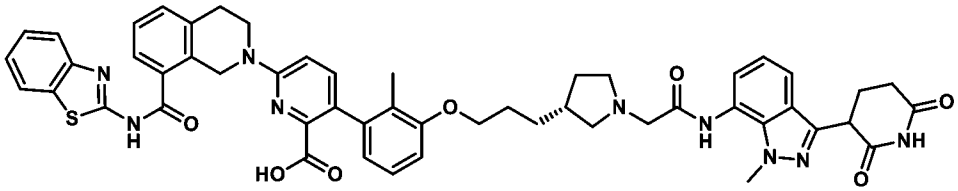
【2833】 將 8-[[3-[1-(1-金剛烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]吡啶-2-羰基]胺基]辛酸(40 mg，50.00 μmol，1 當量)、3-(7-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(15.50 mg，60.00 μmol，1.2 當量)及 DIPEA (26 mg，201.17 μmol，35.04 μL，4.02 當量)於 DMF (0.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 25°C下攪拌混合物 5 分鐘。5 分鐘後，將 HATU (22.81 mg，60.00 μmol，1.2 當量)添加至混合物中，且在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC 純化粗產物。獲得呈白色固體狀之化合物 2-[5-[1-(1-金剛烷基甲基)-5-甲基-吡唑-4-基]-6-[[8-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-8-側氧基-辛基]胺甲醯基]-2-吡啶基]-*N*-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-8-甲醯胺(26.2 mg，25.2 μmol，50.4%產率，100%純度)。

【2834】 **MS (ESI)** *m/z*: 1040.6 $[M+H]^+$

【2835】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.97 - 12.69 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.40 - 4.34 (m, 1H),

4.02 (s, 3H), 3.88 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.04 - 2.97 (m, 4H), 2.69 - 2.64 (m, 2H), 2.37 - 2.33 (m, 4H), 2.20 - 2.15 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.68 - 1.60 (m, 4H), 1.56 (s, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.33 - 1.06 (m, 10H)

實例 189. 製備化合物 240a



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2836】 將 2-[(3*R*)-3-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]吡咯啶-1-基]乙酸(120 mg，157.50 μmol，1 當量)、3-(7-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(48.81 mg，188.99 μmol，1.2 當量)、DIPEA (61.06 mg，472.49 μmol，82.30 μL，3 當量)及 HATU (59.88 mg，157.50 μmol，1.5 當量)於 DMF (3 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 40°C下於 N_2 氛圍下攪拌 6 小時。用水(3 mL)處理反應混合物，接著過濾，得到殘餘物，將其在減壓下乾燥。殘餘物未經純化即用於下一步驟中。獲得呈白色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，粗物質)。

【2837】 **MS (ESI)** *m/z*: 1002.7 $[M+H]^+$

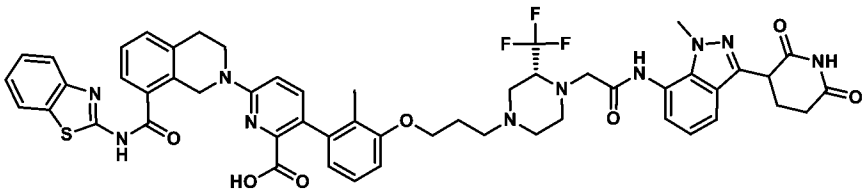
步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【2838】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150.00 mg，149.67 μmol，1 當量)於 TFA (3 mL)及 DCM (3 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]胺基]-2-側氧基-乙基]吡咯啶-3-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(30.8 mg，31.8 μmol，21.2%產率，97.8%純度)。

【2839】 **MS (ESI)** *m/z*: 946.4 $[M+H]^+$

【2840】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.90 - 12.82 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 10.02 - 9.94 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 16.8 Hz, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 6.97 - 6.95 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.39 - 4.36 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.01 - 3.96 (m, 2H), 3.93 - 3.91 (m, 2H), 3.61 - 3.41 (m, 4H), 3.04 - 3.02 (m, 2H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 2H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.76 - 1.74 (m, 2H), 1.60 - 1.52 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 1H)。

實例 190. 製備化合物 218a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2841】 將(R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)乙酸(75 mg，88.76 μmol，1 當量)、3-(7-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(27.51 mg，106.52 μmol，1.2 當量)及 DIEA (34.42 mg，266.29 μmol，46.38 μL，3 當量)於 DMF (1 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 25°C下攪拌 5 分鐘。5 分鐘後，添加 HATU (40.50 mg，106.52 μmol，1.2 當量)，且在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (20 mL × 3)萃取。用鹽水(20 mL × 6)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，得到呈棕色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。

【2842】 **MS (ESI)** *m/z*: 1085.8 $[M+H]^+$

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙

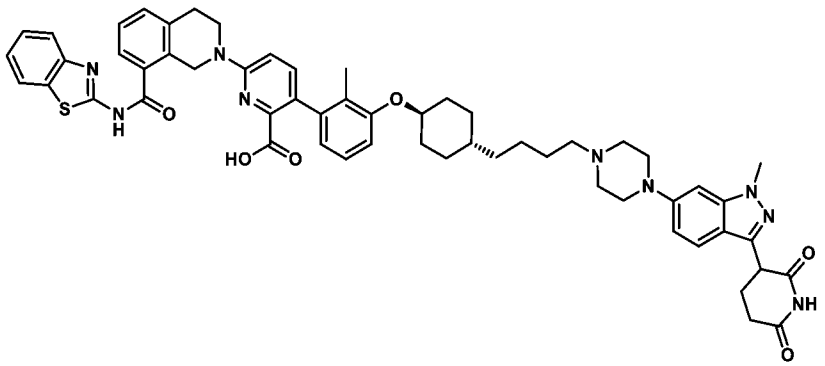
基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【2843】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，92.15 μmol，1 當量)於 TFA (0.5 mL)及 DCM (0.5 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 吹掃且在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(29.2 mg，26.6 μmol，28.9%產率，93.9%純度)。

【2844】 **MS (ESI)** *m/z*: 1029.4 $[M+H]^+$

【2845】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.03 - 12.32 (m, 2H), 10.90 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.38 (dd, *J* = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.01 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 3.51 -3.44 (m, 1H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 3H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 5H)。

實例 191. 製備化合物 161a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2846】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(4-側氧基丁基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(80 mg，116.14 μmol，1 當量)、3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(38.02 mg，116.14 μmol，1 當量)及 AcOH (6.97 mg，116.14 μmol，6.65 μL，1 當量)於 DCM (1 mL)中之混合物攪拌 1 小時。添加 $NaBH(OAc)_3$ (73.84 mg，348.42 μmol，3 當量)，接著在 25°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3- (((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【2847】 **MS (ESI)** *m/z*: 529.0 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁

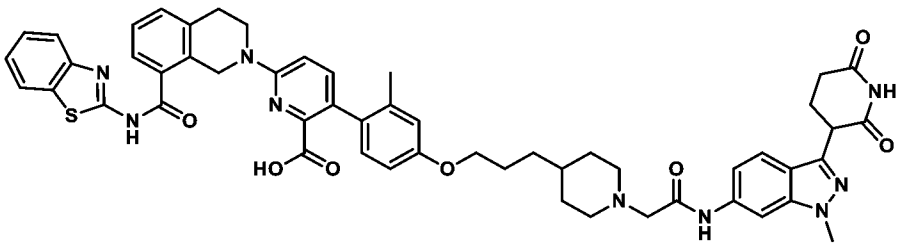
基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【2848】 在25℃下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，94.67 μmol，1當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之溶液攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(27.8 mg，26.0 μmol，27.5%產率，93.6%純度)。

【2849】 **MS (ESI)** *m/z*: 1000.6 $[M+H]^+$。

【2850】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.94 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.40 (m, 6H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.37 - 4.24 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.30 (s, 6H), 3.11 (t, *J* = 5.4 Hz, 3H), 2.72 - 2.66 (m, 2H), 2.48 - 2.32 (m, 4H), 2.29 - 2.05 (m, 4H), 1.96 (s, 3H), 1.86 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.56 - 1.29 (m, 10H), 1.20 - 1.07 (m, 2H)

實例 192. 製備化合物 184



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【2851】 將 4-(3-溴丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.00 g，13.06 mmol，1 當量)、4-溴-3-甲基苯酚(3.66 g，19.59 mmol，1.5 當量)及 K_2CO_3 (5.42 g，39.19 mmol，3.0 當量)於 CH_3CN (20 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。用水(100 mL)稀釋反應物且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。用鹽水(100 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(6.7 g，粗物質)。

【2852】 **MS (ESI)** *m/z*: 312.2 $[M+H-100]^+$。

步驟 B. 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌啶之製備程序

【2853】 將 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(6.7 g，16.25 mmol，1.0 當量)於 HCl/二噁烷(10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-4%二氯甲烷:甲醇醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌啶(2.5 g，8.0 mmol，49.2%產率)。

步驟 C. 2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【2854】 將 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]哌啶(2.5 g，7.17 mmol，1.0 當量，HCl)、2-溴乙酸乙酯(1.20 g，7.17 mmol，792.91 µL，1 當量)、K_2CO_3 (990.88 mg，7.17 mmol，1.0 當量)及 KI (238.02 mg，1.43 mmol，0.2 當量)於 CH_3CN (60 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-18%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(2.3 g，5.7 mmol，79.9%產率，99.3%純度)。

【2855】 **MS (ESI)** *m/z*: 398.2 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3- [1-

(2-乙氧基 2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2856】 將 2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(2.3 g，5.77 mmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(3.18 g，5.20 mmol，0.9 當量)、K_2CO_3 (1.5 M，11.55 mL，3.0 當量)及 Ad2nBuP Pd G3 (841.01 mg，1.15 mmol，0.2 當量)於二噁烷(20 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。接著在 80°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-59%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-(2-乙氧基 2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(3.2 g，3.9 mmol，68.9%產率)。

【2857】 **MS (ESI)** *m/z:* 804.5 $[M+H]^+$。

步驟 E. 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【2858】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-(2-乙氧基 2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(3.2 g，3.98 mmol，1.0 當量)及 $LiOH•H_2O$ (1 M，11.94 mL，3.0 當量)於 THF (20 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。接著將 HCl (1 M)添加至殘餘物中以將 pH 調節至 4-5。形成白色沈澱物，且藉由過濾收集固體並乾燥，得到呈白色固體狀之 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸(2.6 g，3.2 mmol，82.7%產率，98.3%純度)。

【2859】 **MS (ESI)** *m/z*: 776.5 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2860】 將 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸(50 mg，64 μmol，1 當量)溶解於 DCM (5 mL)中。向混合物中添加 HATU (27 mg，71 μmol，1.1 當量)，繼而添加 3-(6-胺基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(20 mg，77 μmol，1.2 當量)及 DIEA (25 mg，34μL，0.19 mmol，3 當量)。接著在 25°C下攪拌混合物隔夜。移除溶劑。所得殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

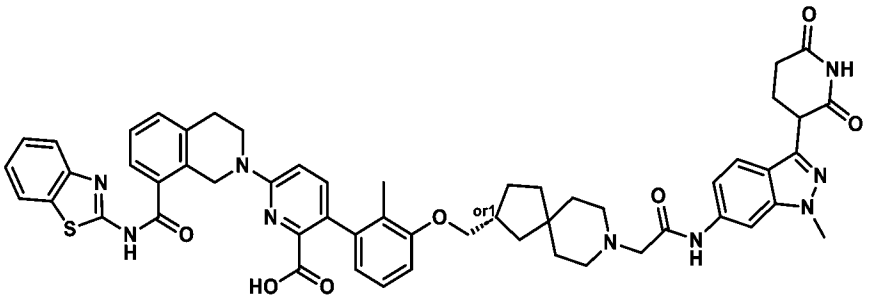
【2861】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(65 mg，64 μmol，1 當量)於 DCM (4 mL)中之溶液中添加 TFA (1 mL)。在 25°C下攪拌反應混合物隔夜。接著移除溶劑，且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(32 mg，33 μmol，52%產率)。

【2862】 **MS (ESI)** *m/z*: 960 $[M+H]^+$。

【2863】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.45 - 12.85 (m, 2H), 10.88 (s, 1H), 8.03 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m,

3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 - 6.80 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.75-6.70 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 7H), 3.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.65 - 2.63 (m, 2H), 2.51 - 2.48 (m, 4H), 2.38 - 2.29 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.76 - 1.73 (m, 4H), 1.39 (s, 5H)

實例 193. 製備化合物 262b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2*R*)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯之製備程序

【2864】 在 120°C下於 N_2 下將 3-(羥甲基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(1 g，3.71 mmol，1.2 當量)、3-溴-2-甲基-苯酚(578.60 mg，3.09 mmol，1 當量)及 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(1.49 g，6.19 mmol，2 當量)於甲苯(5 mL)中之混合物攪拌 12 小時。濃縮混合物以移除甲苯。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(1.1 g，2.3 mmol，74.6%產率，92%純度)。

【2865】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* =

8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.43 - 3.33 (m, 4H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.34 - 2.30 (m, 3H), 1.95 - 1.78 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.30 - 1.19 (m, 2H)

步驟 B. (3R)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯之製備程序

【2866】 藉由 SFC 分離 3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯之立體異構物，得到(3S)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(峰 1) (400 mg，912.41 μmol，36.36%產率)，獲得呈白色油狀之(3*R*)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(峰 2) (300 mg，684.3 μmol，27.2%產率)。

【2867】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.28 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.76 (dd, *J* = 8.0, 12.8 Hz, 1H), 1.53 - 1.45 (m, 3H), 1.38 (s, 13H), 1.19 (dd, *J* = 9.6, 12.4 Hz, 1H)

【2868】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 4H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 3H), 1.41 - 1.34 (m, 13H), 1.19 (dd, *J* = 9.2, 12.8 Hz, 1H)

步驟 C. (3R)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷之製備程序

【2869】 在 25°C下將(3*R*)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(300 mg，684.31 μmol，1 當量)於 HCl/二噁烷(1.5 mL)及 DCM (1.5 mL)中之溶液攪拌 0.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之(3R)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷(260 mg，粗物質)。

【2870】 **MS (ESI)** *m/z*: 337.8 $[M+H]^+$。

步驟 D. 2-[(3R)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]乙酸乙酯之製備程序

【2871】 在 60°C下將(3*R*)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷(260 mg，693.81 μmol，1 當量，HCl)、2-溴乙酸乙酯(104.28 mg，624.43 μmol，69.06 uL，0.9 當量)、KI (11.52 mg，69.38 μmol，0.1 當量)及 K_2CO_3 (287.67 mg，2.08 mmol，3 當量)於 CH_3CN (2.6 mL)中之混合物攪拌 0.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-22%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 2-[(3*R*)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]乙酸乙酯(220 mg，508.0 μmol，73.2%產率，98%純度)。

【2872】 **MS (ESI)** *m/z*: 424.2 $[M+H]^+$。

【2873】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.58 (d, *J* = 1.6 Hz, 4H), 2.49 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.82 (dd, *J* = 8.0, 12.8 Hz, 1H), 1.60 - 1.45 (m, 7H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (dd, *J* = 9.6, 13.2 Hz, 1H)

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[[(3R)-8-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2874】 將 2-[(3*R*)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]乙酸乙酯(120 mg，282.77 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(207.85 mg，339.33 μmol，1.2 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(20.59 mg，28.28 μmol，0.1 當量)及 KF (49.29 mg，848.32 μmol，19.87 uL，3 當量)在微波管中溶於 1,4-二噁烷(2.3 mL)及 H_2O (0.2

mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-13%二氯甲烷:甲醇之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[[(3R)-8-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(260 mg，粗物質)。

步驟 F. 2-[(3R)-3-[[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]乙酸之製備程序

【2875】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[[(3R)-8-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(260 mg，313.24 μmol，1 當量)於 THF (3 mL)及 H_2O (1 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (65.72 mg，1.57 mmol，5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。用水(6 mL)處理殘餘物，且藉由逐步添加稀 HCl (1M)將其 pH 調節至 3。過濾所得混合物，得到呈白色固體狀之 2-[(3*R*)-3-[[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]乙酸(170 mg，165.1 μmol，52.7%產率，77.9%純度)。

【2876】 **MS (ESI)** *m/z*: 802.3 $[M+H]^+$。

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[[(3R)-8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2877】 向 2-[(3*R*)-3-[[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]乙酸(170 mg，211.97 μmol，1 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-

二酮(65.70 mg，254.37 μmol，1.2 當量)於 DMF (1.7 mL)中之溶液中添加 HATU (120.90 mg，317.96 μmol，1.5 當量)及 DIEA (82.19 mg，635.92 μmol，110.76 μL，3 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。用水(10 mL)稀釋反應混合物且過濾，得到呈粉紅色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[[(3*R*)-8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(170 mg，117.4 μmol，55.4%產率，72%純度)。

【2878】 **MS (ESI)** *m/z*: 521.9 $[1/2M+H]^+$

步驟 H. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3- (((2R)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2*R*)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

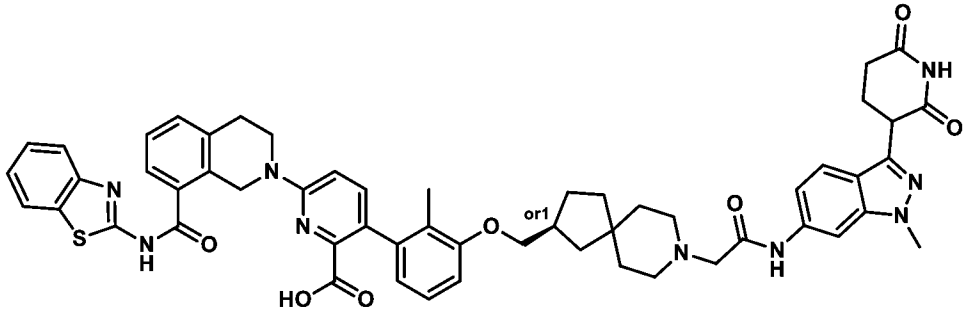
【2879】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[[(3*R*)-8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(170.00 mg，163.11 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (2 mL)中之溶液攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，獲得呈灰白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2*R*)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-

基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (36.2 mg，34.4 μmol，21.1%產率，93.9%純度)。

【2880】 **MS (ESI)** *m/z*: 986.4 $[M+H]^+$。

【2881】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 9.87 - 9.80 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.36 (d, *J* = 7.6, 10.2 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.91 - 3.83 (m, 3H), 3.13 (s, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.74 - 2.57 (m, 3H), 2.56 (s, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 7H), 1.26 - 1.20 (m, 1H)

實例 194. 製備化合物 262a



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2*S*)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. (3S)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷之製備程序

【2882】 在 25°C下將(3*S*)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(400 mg，912.41 μmol，1 當量)於 HCl/二噁烷(2 mL)及 DCM (2 mL)

中之溶液攪拌 0.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之(3*S*)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷(320 mg，粗物質)。

【2883】 **MS (ESI)** *m/z:* 338.0 $[M+H]^+$。

步驟 B. 2-[(3S)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]乙酸乙酯之製備程序

【2884】 在 60℃下將(3*S*)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷(320 mg，853.92 μmol，1 當量，HCl)、2-溴乙酸乙酯(128.34 mg，768.53 μmol，85.00 μL，0.9 當量)、KI (14.18 mg，85.39 μmol，0.1 當量)及 K_2CO_3 (354.05 mg，2.56 mmol，3 當量)於 CH_3CN (3.2 mL)中之混合物攪拌 2.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-22%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，獲得呈無色油狀之 2-[(3*S*)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]乙酸乙酯(230 mg，536.6 μmol，62.8%產率，99%純度)。

【2885】 **MS (ESI)** *m/z*: 426.2 $[M+H]^+$。

【2886】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.43 (d, *J* = 5.2, 10.4 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.84 - 1.77 (m, 1H), 1.72 (dd, *J* = 8.0, 12.8 Hz, 1H), 1.50 - 1.38 (m, 7H), 1.20 - 1.14 (m, 4H)

步驟 C. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[[(3S)-8-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2887】 將 2-[(3*S*)-3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]乙酸乙酯(230 mg，541.98 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(398.38 mg，650.37 μmol，1.2 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金

剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(39.47 mg，54.20 μmol，0.1 當量)及 KF (94.46 mg，1.63 mmol，38.09 μL，3 當量)在微波管中溶於 1,4-二噁烷(2.3 mL)及 H_2O (0.2 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-13%二氯甲烷:甲醇之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[[(3*S*)-8-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(480 mg，414.6 μmol，76.5%產率，71.7%純度)。

【2888】 **MS (ESI)** *m/z*: 426.0 $[M+H]^+$。

步驟 D. 2-[(3S)-3-[[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]乙酸之製備程序

【2889】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[[(3*S*)-8-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(200.00 mg，240.95 μmol，1 當量)於 THF (1 mL)及 H_2O (0.3 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (50.56 mg，1.20 mmol，5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。用水(6 mL)處理殘餘物。藉由逐步添加稀 HCl 將 pH 調節至約 3。過濾混合物，得到呈白色固體狀之 2-[(3*S*)-3-[[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]乙酸(100 mg，89.8 μmol，37.2%產率，72%純度)。

【2890】 **MS (ESI)** *m/z:* 802.6 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3- [[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2891】 向 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(38.65 mg，149.63 μmol，1.2 當量)、2-[(3*S*)-3-[[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]乙酸(100.00 mg，124.69 μmol，1 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 HATU (71.12 mg，187.04 μmol，1.5 當量)及 DIEA (48.35 mg，374.08 μmol，65.16 μL，3 當量)。在 25℃下攪拌混合物 16 小時。用水(10 mL)稀釋反應混合物且過濾，得到呈粉紅色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[[(3*S*)-8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(160 mg，89.3 μmol，71.6%產率，58.2%純度)。

【2892】 **MS (ESI)** *m/z*: 521.9 $[1/2M+H]^+$

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3- [[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2*S*)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

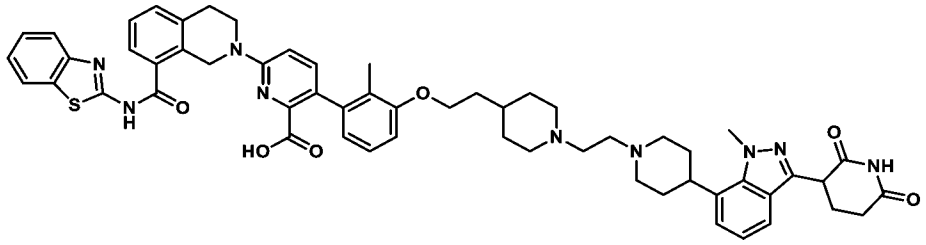
【2893】 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[[(3*S*)-8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(160.00 mg，153.51 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (2 mL)中之溶液。在 25℃下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，獲得呈灰白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-

2-側氧基-乙基]-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]甲氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3- (((2*S*)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (20.9 mg，20.5 μmol，13.3%產率，96.8%純度)。

【2894】 **MS (ESI)** *m/z*: 493.9 $[1/2M+H]^+$。

【2895】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8. 4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.91 - 3.84 (m, 3H), 3.17 (s, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 3H), 2.55 - 2.53 (m, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.60 - 1.45 (m, 7H), 1.23 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H)

實例 195. 製備化合物 249



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【2896】 將 7-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(3.0 g，6.00 mmol，1.0 當量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-

甲酸三級丁酯(1.85 g，6.00 mmol，1.0 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (436.63 mg，599.54 μmol，0.1 當量)及 K_3PO_4 (3.82 g，17.99 mmol，3.0 當量)於二噁烷(30 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 80°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。用 H_2O (120 mL)淬滅反應物且用乙酸乙酯(150 mL × 2)萃取。用鹽水(100 mL × 2)洗滌有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸三級丁酯(2.4 g，3.8 mmol，63.6%產率，95.0%純度)。

【2897】 **MS (ESI)** *m/z*: 603.4 $[M+H]^+$

【2898】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 8H), 7.09 (dd, *J* = 0.8, 6.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.44 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 7H), 3.63 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)。

步驟 B. 4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【2899】 將 4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸三級丁酯(2.4 g，3.98 mmol，1.0 當量)、Pd/C (2 g，10%純度，1.0 當量)、$Pd(OH)_2$ (2.0 g，2.85 mmol，20%純度)及 AcOH (717.37 mg，11.95 mmol，683.21 μL，3.0 當量)於 THF (15 mL)及 EtOH (15 mL)中之混合物脫氣且用 H_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 H_2 (15Psi)氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾混合溶液且在減壓下濃縮，得到呈紫色固體狀之 4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.6 g，粗物質)。

【2900】 **MS (ESI)** *m/z*: 427.3 $[M+H]^+$

步驟 C. 3-[1-甲基-7-(4-哌啶基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【2901】 4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.6 g，3.75 mmol，1.0 當量)於 HCl/二噁烷(10 mL)中之溶液。在 25℃下攪拌混合物 1 小時。過濾混合物，得到呈白色固體狀之 3-[1-甲基-7-(4-哌啶基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(1.1 g，粗物質)。

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-[1-(2-側氧基乙基)-4-哌啶基]乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【2902】 在 85℃下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-(2,2-二乙氧基乙基)-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(60 mg，73.17 μmol，1.0 當量)於 HCOOH (1 mL)中之溶液攪拌 1.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 HCOOH。用 H_2O (10 mL)稀釋殘餘物且用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。接著乾燥混合物，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-[1-(2-側氧基乙基)-4-哌啶基]乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(45 mg，粗物質)且其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【2903】 **MS (ESI)** *m/z*: 708.4 $[M+H_2O+H]^+$

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

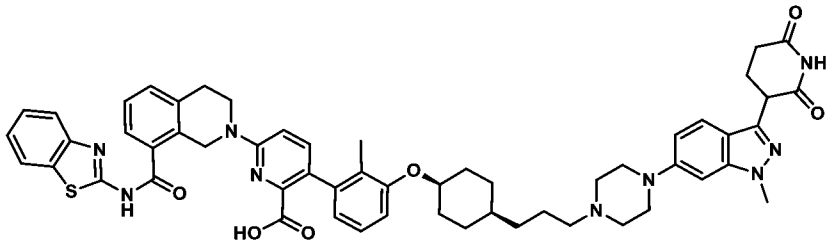
【2904】 在 0℃下攪拌 3-[1-甲基-7-(4-哌啶基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(14.19 mg，43.49 μmol，1.0 當量)及 $NaBH(OAc)_3$ (27.65 mg，130.47 μmol，3.0 當量)於 DCM (0.5 mL)及 IPA (0.5 mL)中之溶液。在 0℃下緩慢逐滴添加 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[2-[1-(2-側氧基乙基)-4-哌啶基]乙氧基]苯基]吡啶-2-甲酸(30 mg，43.49 μmol，1.0 當量)。添加後，在 0℃下攪拌混合物 1 小時，升溫至 25℃，且攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物

以移除 DCM (0.5 mL)。用 H_2O (10 mL)稀釋殘餘物且用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。接著過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-1-哌啶基]乙基]-4-哌啶基]乙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(7.3 mg，7.2 μmol，16.7%產率，99.2%純度)。

【2905】 **MS (ESI)** *m/z*: 500.5 $[M/2+H]^+$

【2906】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.92 - 10.86 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.28 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 3H), 3.91 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 6H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.75 - 2.61 (m, 5H), 2.23 - 2.14 (m, 3H), 2.09 - 1.95 (m, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.87 - 1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.76 (m, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 5H), 1.55 - 1.41 (m, 1H), 1.29 - 1.21 (m, 2H)

實例 196. 製備化合物 148b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙醛之製備程序

【2907】 在-70°C下於 N_2 氛圍下將 DMSO (95.50 mg，1.22 mmol，95.50 μL，

4 當量)於 DCM (5 mL)中之溶液逐滴添加至乙二醯二氯(77.57 mg，611.14 μmol，53.50 μL，2 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中。在-70°C下攪拌混合物 30 分鐘。此後，在-70°C下逐滴添加含 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙-1-醇(100 mg，305.57 μmol，1 當量)之 DCM (1 mL)。在-70°C下攪拌溶液 30 分鐘。接著將 TEA (185.52 mg，1.83 mmol，255.19 μL，6 當量)添加至溶液中。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 2 小時。在 25°C下藉由添加 H_2O (15 mL)淬滅反應混合物，接著用 DCM (20 mL × 3)萃取。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙醛(100 mg，粗物質)。

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2908】 將 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙醛(100 mg，307.47 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(188.34 mg，307.47 μmol，1 當量)、KF (53.59 mg，922.40 μmol，21.61 μL，3 當量)及 Ad2nBuP Pd G3 (cataCXium® A Pd G3) (22.39 mg，30.75 μmol，0.1 當量)在微波管中溶於二噁烷(1 mL)及 H_2O (0.1 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 60 分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-8%二氯甲烷/甲醇醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(110 mg，138.3 μmol，44.9%產率，91.9%純度)。

【2909】 **MS (ESI)** *m/z*: 731.6$[M+H]^+$。

步驟 C. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲

基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2910】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(110 mg，150.50 μmol，1 當量)及 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(60.23 mg，165.55 μmol，1.1 當量，HCl)於 DCM (1.1 mL)中之溶液中添加 AcOH (903.76 ug，15.05 μmol，0.861 μL，0.1 當量)。在 25℃下攪拌混合物 15.5 小時。接著添加 $NaBH(OAc)_3$ (95.69 mg，451.49 μmol，3 當量)。在 25℃下攪拌混合物 0.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%二氯甲烷/甲醇之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(110 mg，77.5 μmol，51.5%產率，73.5%純度)。

【2911】 MS (ESI) *m/z*: 521.9 $[1/2\ M+H]^+$。

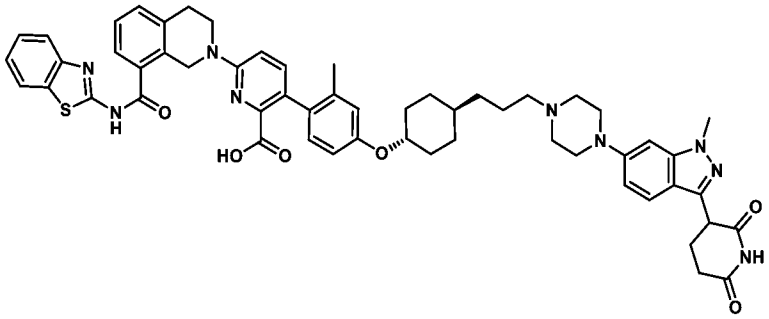
步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【2912】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(110 mg，105.54 μmol，1 當量)於 TFA (0.6 mL)中之溶液中添加 DCM (0.6 mL)。在 25℃下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(23.2 mg，23.0 μmol，21.8%產率，97.8%純度)。

【2913】 **MS (ESI)** *m/z*: 986.4 $[M+H]^+$。

【2914】 **1H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 4H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.25 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 5H), 3.21 (s, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.62 - 2.58 (m, 2H), 2.54 (s, 4H), 2.35 - 2.31 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.93 (s, 5H), 1.61 - 1.46 (m, 6H), 1.40 - 1.17 (m, 6H)

實例 197. 製備化合物 254a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己烷甲酸甲酯之製備程序

【2915】 向(1*s*,4*s*)-4-羥基環己烷甲酸甲酯(2.0 g，12.64 mmol，1.1 當量)於甲苯(20 mL)中之溶液中添加 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(3.33 g，13.79 mmol，1.2 當量)及 4-溴-3-甲基苯酚(2.15 g，11.49 mmol，1.0 當量)。在 120℃下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(1*r*,4*r*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己烷甲酸甲酯(2.4 g，粗物質)。

步驟 B. ((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己基)甲醇之製備程序

【2916】 向(1*r*,4*r*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己烷甲酸甲酯(2.4 g，7.33 mmol，1 當量)於 THF (25 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (278.38 mg，7.33 mmol，1 當量)。在 0°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。藉由添加 H_2O (0.3 mL)、15% NaOH (0.3 mL)及 H_2O (0.9 mL)淬滅反應混合物。將經合併之混合物與 Na_2SO_4 混合，接著過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物((1*r*,4*r*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己基)甲醇(1.3 g，4.3 mmol，59.2%產率)。

【2917】 **^{1}H NMR** (400 MHz) δ = 7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.75 - 6.67 (m, 1H), 4.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 3.23 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.77 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 2H), 1.11 - 0.98 (m, 2H)

步驟 C. (1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己烷甲醛之製備程序

【2918】 在-70°C下於 N_2 氛圍下將乙二醯二氯(1.10 g，8.69 mmol，760.68 μL，2 當量)於 DCM (20 mL)中之溶液逐滴添加至 DMSO (1.36 g，17.38 mmol，1.36 mL，4 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中。在-70°C下攪拌混合物 1 小時。此後，在-70°C下逐滴添加含((1*r*,4*r*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己基)甲醇(1.3 g，4.34 mmol，1 當量)之 DCM (2 mL)。在-70°C下攪拌溶液 1 小時。接著將 TEA (2.64 g，26.07 mmol，3.63 mL，6 當量)添加至溶液中。在-70°C下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 0.5 小時。添加 DCM (50 mL)及水(50 mL)，且分離各層。用 DCM (30 mL × 2)洗滌水相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之(1*r*,4*r*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己烷甲醛(1.2 g，4.0 mmol，92.9%產率)。

步驟 D. (*E*)-3-((1*r*,4*r*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己基)丙烯酸乙酯之製備程序

【2919】 向 2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(1.81 g，8.08 mmol，1.60 mL，2.0 當量)於 THF (15 mL)中之溶液中添加 NaH (339.15 mg，8.48 mmol，60%純度，2.1

當量)。在 0℃下攪拌混合物 1 小時。接著將(1*r*,4*r*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己烷甲醛(1.2 g，4.04 mmol，1 當量)添加至混合物中且在 25℃下於 N_2 下攪拌 0.5 小時。在 0℃下藉由添加水(10 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。用水(10mL × 3)洗滌經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 0/1 至 10/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(*E*)-3-((1*r*,4*r*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己基)丙烯酸乙酯(1 g，2.7 mmol，67.4%產率)。

【2920】 **^{1}H NMR** (400 MHz) δ = 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.76 - 6.70 (m, 1H), 6.16 - 6.07 (m, 1H), 5.74 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.39 - 1.28 (m, 4H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

步驟 E. 3-((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己基)丙酸乙酯之製備程序

【2921】 在 H_2 氛圍(15 psi)下向(*E*)-3-((1*r*,4*r*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己基)丙烯酸乙酯(1 g，2.72 mmol，1 當量)於 EtOH (10 mL)中之溶液中添加 PtO_2 (61.83 mg，272.27 μmol，0.1 當量)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到濾餅，用 EtOH 沖洗。在減壓下乾燥濾餅，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 10/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己基)丙酸乙酯(700 mg，1.7 mmol，65.2%產率，93.7%純度)。

【2922】 **^{1}H NMR** (400 MHz) δ = 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.74 - 6.67 (m, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 2H), 2.34 - 2.22 (m, 5H), 2.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.74 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 2H), 1.34 - 1.22 (m, 3H), 1.21 - 1.15 (m, 3H), 1.11 - 0.98 (m, 2H)

步驟 F. 3-((1r,4s)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己基)丙-1-醇之製備程序

【2923】 向 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己基)丙酸乙酯(500 mg，1.35 mmol，1 當量)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (51.38 mg，1.35 mmol，1 當量)。在 0°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。藉由添加 H_2O (0.1 mL)、15% NaOH (0.1 mL)及 H_2O (0.3 mL)淬滅反應混合物。將經合併之混合物與 Na_2SO_4 混合，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-((1*r*,4*s*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己基)丙-1-醇(400 mg，1.2 mmol，90.2%產率)。

【2924】 **^{1}H NMR** (400 MHz) δ = 7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 1H), 4.34 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.79 - 1.72 (m, 2H), 1.47 - 1.38 (m, 2H), 1.34 - 1.25 (m, 2H), 1.24 - 1.16 (m, 3H), 1.10 - 0.96 (m, 2H)

步驟 G. 3-((1r,4r)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己基)丙醛之製備程序

【2925】 在-70°C下於 N_2 氛圍下將乙二醯二氯(310.29 mg，2.44 mmol，213.99 μL，2.0 當量)於 DCM (20 mL)中之溶液逐滴添加至 DMSO (381.99 mg，4.89 mmol，381.99 μL，4.0 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中。在-70°C下攪拌混合物 1 小時。此後，在-70°C下逐滴添加含 3-((1*r*,4*s*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己基)丙-1-醇(400 mg，1.22 mmol，1 當量)之 DCM (2 mL)。在-70°C下攪拌溶液 1 小時。接著將 TEA (742.10 mg，7.33 mmol，1.02 mL，6 當量)添加至溶液中。在-70°C下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 0.5 小時。添加 DCM (50 mL)及水(50 mL)，且分離各層。用 DCM (30 mL × 2)萃取水層。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機萃取物，過濾，且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己基)丙醛(270 mg，830.1 μmol，67.9%產率)。

步驟 H. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-4-(((1r,4r)-4-(3-側氧基丙基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2926】 向 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-溴-3-甲基苯氧基)環己基)丙醛(270 mg，830.16 μmol，1.0 當量)於二噁烷(5 mL)中之溶液中添加 KF (1.5 M，1.66 mL，3.0 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(508.51 mg，830.16 μmol，1.0 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(60.46 mg，83.02 μmol，0.1 當量)。在 100°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由急驟矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-側氧基丙基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(230 mg，314.6 μmol，37.9%產率)。

【2927】 **MS (ESI)** *m/z*: 731.5 $[M+H]^+$

步驟 I. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2928】 向 3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(59.73 mg，164.18 μmol，1.2 當量)於 DCM (0.5 mL)中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$ (86.99 mg，410.45 μmol，3.0 當量)。接著在 0°C下將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-側氧基丙基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，136.82 μmol，1.0 當量)添加至混合物中。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，115.1 μmol，84.1%產率)。

【2929】 **MS (ESI)** *m/z*: 1042.4 $[M+H]^+$

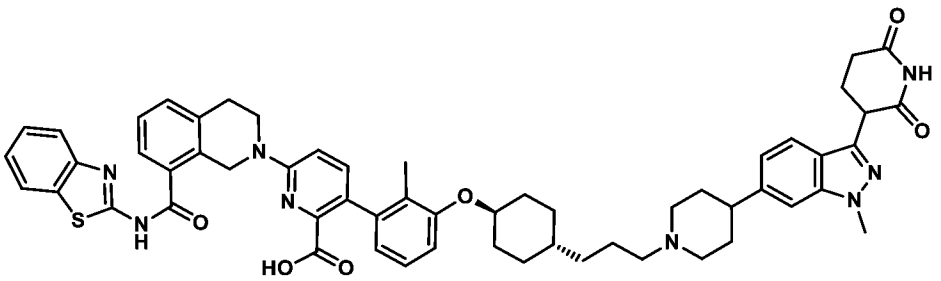
步驟 J. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【2930】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，115.13 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，117.31 當量)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(43.4 mg，43.7 μmol，37.9%產率，99.2%純度)。

【2931】 **MS (ESI)** *m/z*: 986.4 $[M+H]^+$

【2932】 **^{1}H NMR** (400 MHz) δ = 12.92 - 12.82 (m, 1H), 12.67 - 12.46 (m, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.55 - 9.43 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.01 - 6.94 (m, 3H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 - 4.21 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 - 3.89 (m, 2H), 3.62 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 4H), 3.09 - 3.01 (m, 4H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 2H), 2.34 - 2.31 (m, 1H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 2.09 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 1.38 - 1.22 (m, 5H), 1.16 - 1.04 (m, 2H)

實例 198. 製備化合物 269a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙-1-醇之製備程序

【2933】 在 0°C下向 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙酸乙酯(600 mg，1.62 mmol，1 當量)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (55.50 mg，1.46 mmol，0.9 當量)。在 0°C下攪拌混合物 1.5 小時。藉由添加 H_2O (0.05 mL)、15% NaOH (0.05 mL)、H_2O (15mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯 30 mL (10 mL × 3)萃取。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物未經純化即用於下一步驟中。獲得呈白色固體狀之化合物 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙-1-醇(500 mg，1.5 mmol，94.0%產率)。

【2934】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.14 - 7.02 (m, 3H), 4.23 - 4.21 (m, 1H), 3.37 - 3.36 (m, 3H), 3.34 -3.35 (m, 1H), 2.26 - 2.24 (m, 1H), 2.21 -2.19 (m, 2H), 2.06 - 2.04 (m, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 2H), 1.41 - 1.42 (m, 2H), 1.40 - 1.39 (m, 2H), 1.38 - 1.36 (m, 2H), 1.20 - 1.15 (m, 3H), 1.03 - 0.99(m, 2H)。

步驟 B. 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙醛之製備程序

【2935】 在-70°C下於 N_2 氛圍下將 $(COCl)_2$ (167.23 mg，1.41 mmol，101.97 µL，2 當量)於 DCM (30 mL)中之溶液逐滴添加至 DMSO (219.65 mg，2.81 mmol，219.65 µL，4 當量)於 DCM (30 mL)中之溶液中。在-70°C下攪拌混合物 1 小時。此後，在-70°C下逐滴添加含 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙-1-醇(230 mg，

702.81 μmol，1 當量)之 DCM (30 mL)。在-70°C下攪拌溶液 1 小時。接著將 TEA (426.70 mg，4.22 mmol，586.94 μL，6 當量)添加至溶液中。在-70°C下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-43%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙醛(200 mg，467.3 μmol，66.5%產率，76%純度)。

步驟 C. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2936】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(414.34 mg，676.42 μmol，1.1 當量)、3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙醛(200 mg，614.93 μmol，1 當量)、KF (1.5 M，614.93 μL，1.5 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (134.35 mg，184.48 μmol，0.3 當量)於 1,4-二噁烷(15 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。接著在 100°C下於微波下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-37%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(300 mg，410.4 μmol，66.7%產率)。

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2937】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(50 mg，68.41 μmol，1 當量)及 3-[1-甲基-6-(4-哌啶基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(33.49 mg，102.61

μmol，1.5 當量)於 DCM (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。接著在 25℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 10 小時。接著將 $NaBH(OAc)_3$ (29.00 mg，136.82 μmol，2 當量)添加至混合物中，將其在 25℃下攪拌 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(60 mg，57.6 μmol，84.2%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【2938】 **MS (ESI)** *m/z:* 986.4 $[M+H-56]^+$

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

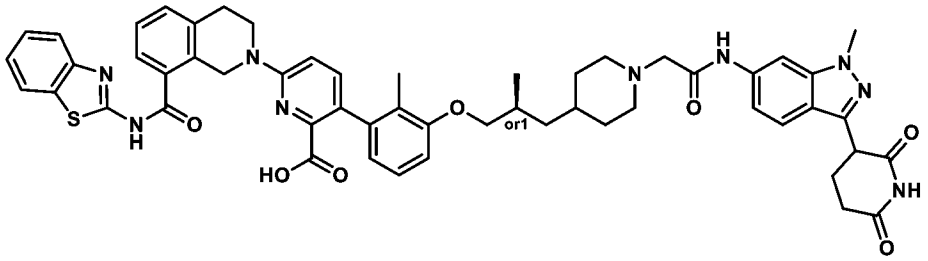
【2939】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-1-哌啶基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(50 mg，48.02 μmol，1 當量)於 DCM (0.2 mL)中之溶液中添加 TFA (769.98 mg，6.75 mmol，499.99 μL，140.64 當量)。在 25℃下攪拌混合物 0.5 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(16.6 mg，16.2 μmol，33.7%產率，95.9%純度)。

【2940】 **MS (ESI)** *m/z*: 986.4 $[M+H-56]^+$

【2941】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.91 - 10.74 (m, 1H), 8.30 (s, 2H), 7.99 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 6.91

(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.85 - 6.81 (m, 2H), 6.69 - 6.67 (m, 1H), 5.04 - 4.91 (m, 2H), 4.26 - 4.24 (m, 1H), 3.91 - 3.89 (m, 5H), 3.22- 3.20 (m, 4H), 3.02 - 3.00 (m, 4H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.35 - 2.29 (m, 4H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 2.09 - 2.07 (m, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.82 - 1.80 (m, 2H), 1.49 - 1.47 (m, 2H), 1.39 - 1.33 (m, 2H), 1.27 - 1.16 (m, 4H), 1.10 - 1.03 (m, 2H)。

實例 199. 製備化合物 263b



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(2S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 2-[4-[(2S)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【2942】 藉由 SFC 分離 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯之立體異構物(1 g，2.43 mmol，1.00 當量)，得到呈無色油狀之 2-[4-[(2*S*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(0.3 g，727.5 μmol，30.0%產率)。

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(2S)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2943】 將 2-[4-[(2*S*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(150.00 mg，363.76 μmol，1.00 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(222.82 mg，363.76 μmol，1.00 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (26.49 mg，36.38 μmol，0.10 當量)及 K_3PO_4 (231.64 mg，1.09 mmol，3.00 當量)於二噁烷(2 mL)及 H_2O (0.2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。接著在 80°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)純化殘餘物，獲得呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(2*S*)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(140 mg，171.1 μmol，47.0%產率)。

【2944】 **MS (ESI)** *m/z*: 409.9 $[M/2+H]^+$。

步驟 C. 2-[4-[(2S)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【2945】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(2*S*)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(140 mg，171.14 μmol，1.00 當量)於 THF (2 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (21.55 mg，513.43 μmol，3.00 當量)。在 25°C下攪拌混合物 3 分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之粗物質 2-[4-[(2*S*)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(100 mg，126.5 μmol，73.9%產率)。

【2946】 **MS (ESI)** *m/z* 790.4 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(2S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2947】 向 2-[4-[(2*S*)-3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(80 mg，101.27 μmol，1.00 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(28.77 mg，111.40 μmol，1.10 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 HATU (46.21 mg，121.52 μmol，1.20 當量)及 TEA (30.74 mg，303.81 μmol，42.29 μL，3.00 當量)。在 40°C下攪拌混合物 16 小時。接著將溶液傾倒至水(2 mL)中且過濾，得到呈粉紅色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(2*S*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(80 mg，77.6 μmol，76.6%產率)。

【2948】 **MS (ESI)** *m/z*: 516.0 $[M/2+H]^+$。

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[(2S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

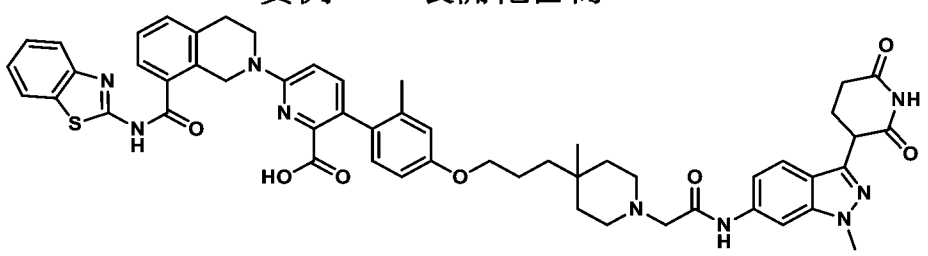
【2949】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(2S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(80 mg，77.65 μmol，1.00 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (616.00 mg，5.40 mmol，

400.00 μL，69.57 當量)。在 40°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[(2*S*)-3- [1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (18.8 mg，17.8 μmol，22.9%產率，96.4%純度)。

【2950】 **MS (ESI)** *m/z*: 488.0 $[M/2+H]^+$

【2951】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 9.90 - 9.75 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 - 7.97 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.01 - 4.94 (m, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 5H), 3.83 - 3.74 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 2H), 2.19 - 2.14 (m, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.94 - 1.89 (m, 3H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 2H), 1.32 - 1.13 (m, 4H), 1.03 - 0.98 (m, 3H)

實例 200. 製備化合物 264



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【2952】 向 4-(3-羥丙基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(250 mg，971.37 μmol，1.0 當量)於甲苯(3 mL)及 4-溴-3-甲基-苯酚(218.01 mg，1.17 mmol，1.2 當量)中之溶液中添加 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(351.67 mg，1.46 mmol，1.5 當量)。在 120°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 10/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(300 mg，703.5 μmol，72.4%產率)。

步驟 B. 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-哌啶之製備程序

【2953】 在 25°C下將 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(300 mg，703.59 μmol，1.0 當量)於 HCl/二噁烷(3 mL)中之溶液攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-哌啶(180 mg，551.6 μmol，78.4%產率)。

步驟 C. 2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【2954】 向 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-哌啶(180 mg，551.69 μmol，1.0 當量)及 2-溴乙酸乙酯(92.13 mg，551.69 μmol，61.01 μL，1.0 當量)於 CH_3CN (2 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (228.74 mg，1.66 mmol，3.0 當量)。在 60°C 下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(190 mg，460.7 μmol，83.5%產率)。

【2955】 **MS (ESI)** *m/z*: 412.0 $[M+H]^+$

【2956】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74 - 6.68 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 3.92 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (s,

2H), 2.46 - 2.37 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.41 - 1.25 (m, 7H), 1.20 - 1.16 (m, 3H), 0.86 (s, 3H)。

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2957】 將 2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(190 mg，460.76 μmol，1.0 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(338.69 mg，552.92 μmol，1.2 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(33.56 mg，46.08 μmol，0.1 當量)及 KF (1.5 M，921.53 μL，3.0 當量)在微波管中溶於二噁烷(3 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 1/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(230 mg，281.1 μmol，61.0%產率)。

【2958】 **MS (ESI)** *m/z*: 818.4 $[M+H]^+$

步驟 E. 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-4-甲基-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【2959】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(230 mg，281.16 μmol，1.0 當量)於 THF (1 mL)及 H_2O (1 mL)中之溶液中添加 $LiOH.H_2O$ (67.34 mg，2.81 mmol，10.0 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1

小時。用 HCl (1 M)將反應混合物之 pH 調節至 3-4，且用 DCM (2 mL × 3)萃取。在減壓下濃縮經合併之有機層，得到呈白色固體狀之 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-4-甲基-1-哌啶基]乙酸(200 mg，253.1 μmol，90.0%產率)。

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2960】 向 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-4-甲基-1-哌啶基]乙酸(100 mg，126.59 μmol，1.0 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39.23 mg，151.90 μmol，1.2 當量)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加 EDCI (36.40 mg，189.88 μmol，1.5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。藉由添加水(5 mL)淬滅反應混合物，接著過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，97.0 μmol，76.6%產率)。

【2961】 **MS (ESI)** *m/z*: 516.0 $[M/2+H]^+$

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

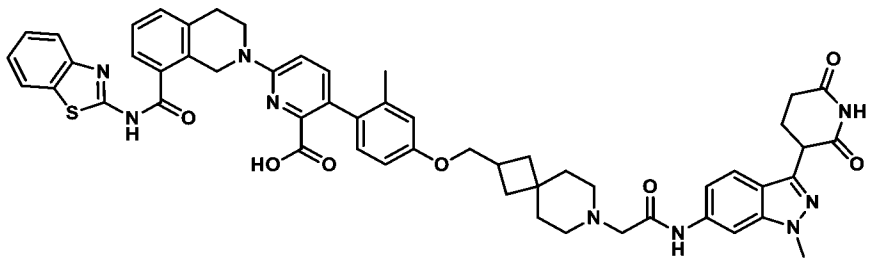
【2962】 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，97.06 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)中之溶液。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在

減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(37.8 mg，37.4 μmol，38.6%產率，96.6%純度)。

【2963】 **MS (ESI)** *m/z*: 974.4 $[M+H]^+$

【2964】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.86 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.74 - 6.66 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 7H), 3.17 - 3.15 (m, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.66 - 2.55 (m, 6H), 2.35 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 1.44 - 1.35 (m, 4H), 0.92 (s, 3H)。

實例 201. 製備化合物 265



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((7-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 2-((4-溴-3-甲基苯氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯之製備程序

【2965】 將 2-(羥甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(600 mg，2.35 mmol，1 當量)、4-溴-3-甲基-苯酚(571.31 mg，3.06 mmol，1.3 當量)及 2-(三丁基

-λ^5-亞磷烷基)乙腈(850.66 mg，3.53 mmol，1.5 當量)於甲苯(12 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。接著在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 5 小時。用水(10 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (25 mL × 3)萃取。用鹽水(25 mL × 3)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，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-((4-溴-3-甲基苯氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(693 mg，1.6 mmol，69.4%產率)。

步驟 B. 2-[(4-溴-3-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷之製備程序

【2966】 將 2-((4-溴-3-甲基苯氧基)甲基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸三級丁酯(693 mg，1.63 mmol，1 當量)於 HCl/二噁烷(6 mL)及 DCM (6 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之 2-[(4-溴-3-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷(1.54 g，粗物質)。

【2967】 **^{1}HNMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.42 - 9.36 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.18 - 3.12 (m, 2H), 3.12 - 3.05 (m, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 2.02 - 1.99 (m, 2H), 1.94 - 1.88 (m, 2H), 1.81 - 1.75 (m, 2H)

步驟 C. 2-[2-[(4-溴-3-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基]乙酸乙酯之製備程序

【2968】 將 2-[(4-溴-3-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷(1.54 g，4.27 mmol，1 當量，HCl)、2-溴乙酸乙酯(712.97 mg，4.27 mmol，472.17 μL，1 當量)及 K_2CO_3 (1.77 g，12.81 mmol，3 當量)於 DMF (23 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。接著在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。用水(25 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (25 mL × 3)萃取。用鹽水(25 mL)洗滌經合併之有機層且經

無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 2-[2-[(4-溴-3-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基]乙酸乙酯(252 mg，614.1 μmol，14.3%產率)。

【2969】 **MS (ESI)** *m/z*: 410.2 $[M+H]^+$

【2970】 **^{1}HNMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 3.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 1H), 3.35 - 3.10 (m, 2H), 2.76 - 2.61 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.01 - 1.95 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.67 - 1.64 (m, 2H), 1.64 - 1.60 (m, 2H), 1.36 - 1.34 (m, 1H), 1.35 (s, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((7-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2971】 將 2-[2-[(4-溴-3-甲基-苯氧基)甲基]-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基]乙酸乙酯(100 mg，243.70 μmol，1 當量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(149.28 mg，243.70 μmol，1 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (17.75 mg，24.37 μmol，0.1 當量)及 KF (1.5 M，487.40 μL，3 當量)在微波管中溶於二噁烷(1 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。用水(25 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (25 mL × 3)萃取。用鹽水(25mL)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，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-((7-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(147 mg，180.1 μmol，73.9%產率)。

【2972】 **MS (ESI)** *m/z*: 816.3 $[M+H]^+$

【2973】 **^{1}HNMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* =11.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.71 - 6.67 (m, 1H), 5.07 - 4.98 (m, 2H), 4.28 - 4.14 (m, 2H), 4.11 - 4.08 (m, 2H), 3.93 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 3.10 - 3.05 (m, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.76 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 1.74 - 1.68 (m, 2H), 1.32 - 1.29 (m, 1H), 1.32 - 1.29 (m, 1H), 1.28 - 1.26 (m, 2H), 1.25 (s, 2H), 1.19 (s, 9H), 1.09 (s, 2H)

步驟 E. 2-[2-[[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]甲基]-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基]乙酸之製備程序

【2974】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-((7-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(147 mg，180.14 μmol，1 當量)及 $LiOH•H_2O$ (37.80 mg，900.72 μmol，5 當量)於 THF (1.5 mL)及 H_2O (1.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。向此殘餘物中緩慢逐滴添加 HCl (1 M，1 mL)直至 pH=3-4，此時黃色固體沈澱出且藉由過濾收集。將黃色固體溶解於 DCM (10 mL)中且在減壓下濃縮，得到 2-[2-[[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]甲基]-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基]乙酸(101 mg，粗物質)。

【2975】 **^{1}HNMR** (400 MHz, DMSO) δ = 13.18 - 12.53 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.43

(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.856 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.92 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.87 - 3.82 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.94 - 1.89 (m, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.06 - 0.99 (m, 9H)

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((7-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2976】 將 2-[2-[[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]甲基]-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基]乙酸(101 mg，128.18 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39.73 mg，153.81 μmol，1.2 當量)及 DIEA (49.70 mg，384.54 μmol，66.98 μL，3 當量)於 DMF (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 25°C下攪拌混合物 5 分鐘。5 分鐘後，添加 HATU (73.11 mg，192.27 μmol，1.5 當量)，且在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。向混合物中逐滴添加水(2 mL)，且粉紅色固體沈澱出且藉由過濾收集。將粉紅色固體溶解於 DCM (10 mL)中且在減壓下濃縮，得到 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-((7-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(116 mg，粗物質)。

【2977】 **MS (ESI)** *m/z*: 1028.6 $[M+H]^+$

【2978】 **^{1}HNMR** (400 MHz, DMSO) δ = 12.90 - 12.79 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 10.53 - 10.18 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.43 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H),

7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* =9.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 3.87- 3.84 (m, 2H), 3.05- 3.02 (m, 2H), 2.66 (dd, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 2H), 2.39 - 2.33 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.94 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.23 (s, 2H), 1.20 - 1.14 (m, 2H), 1.04 (s, 9H)

步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((7-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

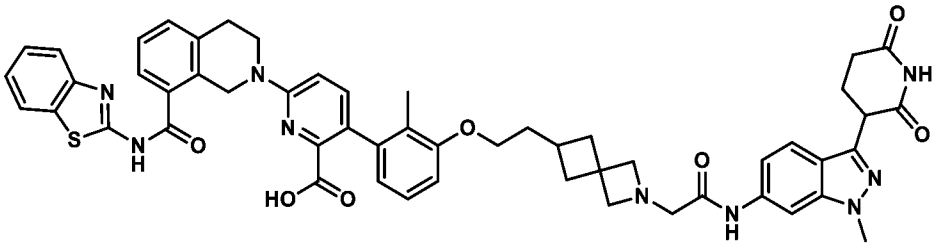
【2979】 將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-((7-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(116 mg，112.82 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-((7-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(31.3 mg，32.2 μmol，28.5%產率)。

【2980】 **MS (ESI)** *m/z*: 487.1 $[M/2+H]^+$

【2981】 **^{1}HNMR** (400 MHz, DMSO) δ = 10.87 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 8.024 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 8H), 3.01 (t, *J* = 9.6 Hz，2H), 2.68

- 2.64 (m, 2H), 2.64 - 2.60 (m, 2H), 2.43 - 2.37 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.92 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.66 - 1.72 (m, 2H), 1.63 - 1.57 (m, 4H)

實例 202. 製備化合物 277



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(2-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2982】 向 2-(2-(三級丁氧基羰基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙酸(500 mg，1.96 mmol，1 當量)及 Cs_2CO_3 (765.71 mg，2.35 mmol，1.2 當量)於 DMF (1 mL)中之混合物中添加 MeI (333.57 mg，2.35 mmol，146.30 uL，1.2 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時，用水(10 mL)稀釋，且用 EtOAc (5 mL × 3)萃取。用鹽水(5 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-36%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(400 mg，1.4 mmol，75.8%產率)。

【2983】 **MS (ESI)** *m/z*: 214.2 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-(2-羥乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2984】 將 6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(400 mg，1.49 mmol，1 當量)、$LiAlH_4$ (67.63 mg，1.78 mmol，1.2 當量)於 THF (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 0°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物

1 小時。藉由添加 H_2O (0.135 mL)、15% NaOH (0.405 mL)及 H_2O (0.135 mL)淬滅反應混合物。接著用水(3 mL)稀釋所得混合物且用乙酸乙酯(2 mL × 3)萃取。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-8% DCM/MeOH 之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(2-羥乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(350 mg，1.4 mmol，97.6%產率)。

【2985】 **MS (ESI)** *m/z*: 186.3 $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【2986】 向 6-(2-羥乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(350 mg，1.45 mmol，1 當量)及 3-溴-2-甲基-苯酚(325.51 mg，1.74 mmol，1.2 當量)於甲苯(15 mL)中之溶液中添加 2-(三丁基-λ^5-亞磷烷基)乙腈(700.08 mg，2.90 mmol，2 當量)。在 120°C下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-18%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(300 mg，731.0 μmol，50.4%產率)。

【2987】 **MS (ESI)** *m/z*: 354.9 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷之製備程序

【2988】 在 25°C下將 6-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(200 mg，487.40 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (3 mL)中之溶液攪拌 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-68%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色油狀之 6-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷(250 mg，粗物質)。

【2989】 **MS (ESI)** *m/z:* 310.0 $[M+H]^+$。

步驟 E. 2-(6-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)乙酸乙酯之製備

程序

【2990】 將 6-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷(250 mg，805.86 μmol，1 當量)及 2-側氧基乙酸乙酯(98.72 mg，967.03 μmol，1.2 當量)於 DCM (4 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 8 小時。將 $NaBH(OAc)_3$ (170.79 mg，805.86 μmol，1 當量)添加至混合物中，將其在 25°C下攪拌 1 小時。過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-67%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色油狀之 2-(6-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)乙酸乙酯(250 mg，630.8μmol，78.2%產率)。

【2991】 **MS (ESI)** *m/z:* 396.2 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(2-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2992】 將 2-(6-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)乙酸乙酯(210 mg，529.88 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(421.95 mg，688.84 μmol，1.3 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1^+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(38.59 mg，52.99 μmol，0.1 當量)及 K_2CO_3 (1.5 M，529.88 μL，1.5 當量)於二噁烷(3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下在微波下攪拌混合物 1 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-65%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(2-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(200 mg，249.3 μmol，47.0%產率)。

【2993】 **MS (ESI)** *m/z*: 802.3 $[M+H]^+$。

步驟 G. 2-(6-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)乙酸之製備程序

【2994】 在25℃下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(2-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(200 mg，249.38 μmol，1 當量)及 $LiOH•H_2O$ (52.32 mg，1.25 mmol，5 當量)於 THF (2 mL)及 H_2O (1 mL)中之混合物攪拌 12 小時。用 H_2O (5 mL)稀釋反應混合物且濃縮成混濁液體。接著用 1 N HCl (5 mL)將混濁液體之 pH 調節至 3，且用 DCM/MEOH (20:1)萃取殘餘物。過濾經合併之有機層且濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈黃色固體狀之化合物 2-(6-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)乙酸(196 mg，粗物質)。

【2995】 **MS (ESI)** *m/z*: 774.3 $[M+H]^+$。

步驟 H. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(2-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【2996】 在 25℃下將 2-(6-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)乙酸(176 mg，227.41 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(70.48 mg，272.89 μmol，1.2 當量)及 EDCI (65.39 mg，341.11 μmol，1.5 當量)於吡啶(1 mL)中之混合物攪拌 2 小時。用 H_2O (10 mL × 3)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(8 mL × 3)萃取。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈黃色油狀之化合物 6-

(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(2- (2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(150 mg，147.9 μmol，65.0%產率)。

【2997】 **MS (ESI)** *m/z*: 1014.3 $[M+H]^+$。

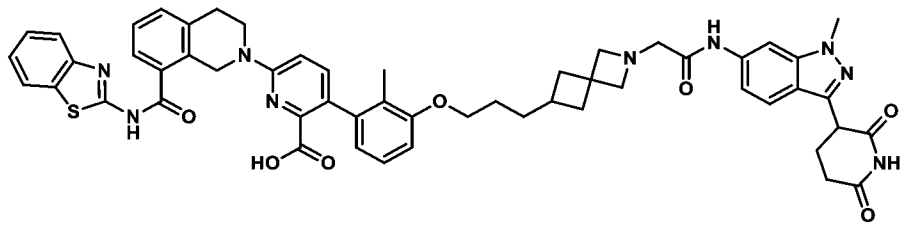
步驟I. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(2- (2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【2998】 在25℃下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(2-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(150 mg，147.90 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之混合物攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(2-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(11.8 mg，12.3 μmol，8.3%產率，99.6%純度)。

【2999】 **MS (ESI)** *m/z*: 958.3 $[M+H]^+$。

【3000】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 2H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.47 - 7.32 (m, 5H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 2H), 6.69 - 6.59 (m, 1H), 5.04 - 4.93 (m, 2H), 4.31 (dd, *J* = 4.8, 9.6 Hz, 1H), 3.92 - 3.89 (m, 6H), 3.23 - 3.21 (m, 4H), 3.04 - 3.00 (m, 2H), 2.69 - 2.62 (m, 4H), 2.34 - 2.27 (m, 4H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.85 - 1.78 (m, 4H)

實例 203. 製備化合物 286



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[2-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 6-[(E)-3-乙氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3001】 在-78°C下於 N_2 氛圍下向 6-甲醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(300 mg，1.33 mmol，1 當量)於 THF (1 mL)中之混合物中添加 LiHMDS (1 M，1.60 mL，1.2 當量)持續 0.5 小時，接著在-78°C下逐滴添加含 2-二乙氧基磷醯基乙酸乙酯(358.25 mg，1.60 mmol，317.04 µL，1.2 當量)之 THF (0.5 mL)。在 20°C下於 N_2 氛圍下攪拌所得混合物 1.5 小時。在 0°C下藉由添加飽和 NH_4Cl (5 mL)淬滅反應混合物，用 EtOAc (1 mL)稀釋，且用(1 mL × 3)萃取。用 H_2O (3 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 6-[(E)-3-乙氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(230 mg，778.6 µmol，58.4%產率)。

【3002】 **MS (ESI)** *m/z:* 240.1 $[M-56+H]^+$。

步驟 B. 6-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3003】 在 25°C下於 H_2 氛圍下將 6-[(*E*)-3-乙氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(230 mg，778.68 µmol，1 當量)、Pd/C (50 mg，80%純度)於 MeOH (2 mL)中之混合物攪拌 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，

得到呈無色油狀之 6-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(300 mg，粗物質)。

【3004】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85 - 3.66 (m, 4H), 2.22 - 2.14 (m, 4H), 2.03 (d, J = 7.6, 15.4 Hz, 1H), 1.76 - 1.69 (m, 2H), 1.60 - 1.52 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 C. 6-(3-羥丙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3005】 向 6-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(300 mg，1.01 mmol，1 當量)於 THF (3 mL)中之混合物中添加 $LiAlH_4$ (32.54 mg，857.46 μmol，0.85 當量)。在 0°C下攪拌反應混合物 2 小時且在 0°C及 N_2 氛圍下藉由添加 Na_2SO_4•$10H_2O$ (1 g)進行淬滅。過濾所得混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。接著藉由急驟矽膠層析(0-40%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 6-(3-羥丙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(210 mg，822.3 μmol，81.5%產率)。

【3006】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.85 - 3.68 (m, 4H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.33 - 1.28 (m, 4H)

步驟 D. 6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3007】 在 120°C下將 6-(3-羥丙基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(210.00 mg，822.3 μmol，1.2 當量)、3-溴-2-甲基-苯酚(128.18 mg，685.33 μmol，1 當量)及 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(248.11 mg，1.03 mmol，1.5 當量)於甲苯(1 mL)中之混合物攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化混合物，得到呈無色油狀之 6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(290 mg，

683.3 μmol，99.7%產率)。

【3008】 **MS (ESI)** *m/z*: 446.0[M+23]$^+$。

步驟 E. 6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷之製備程序

【3009】 在 25°C下將 6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(290 mg，683.36 μmol，1 當量)於 TFA (0.5 mL)及 DCM (1.5 mL)中之混合物攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷(200 mg，616.8 μmol，90.2%產率，粗物質)。

【3010】 **MS (ESI)** *m/z:* 325.0[M+H]$^+$ (^{80}Br)。

步驟 F. 2-[6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]乙酸乙酯之製備程序

【3011】 在 25°C下將 6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷(180 mg，555.12 μmol，1 當量)及 2-側氧基乙酸乙酯(136.01 mg，666.14 μmol，50%純度，1.2 當量)於 DCM (2 mL)中之混合物攪拌 2 小時。向混合物中添加 $NaBH(OAc)_3$ (352.96 mg，1.67 mmol，3 當量)。接著在 25°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 2-[6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]乙酸乙酯(200 mg，粗物質)。

【3012】 **MS (ESI)** *m/z*: 411.0[M+H]$^+$ (^{80}Br)

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[2-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3013】 將 2-[6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]乙酸乙酯(35 mg，85.29 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(73.76 mg，102.35 μmol，1.2 當量)、KF (14.87 mg，255.88 μmol，5.99 μL，3 當

量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(12.42 mg，17.06 μmol，0.2 當量)在微波管中溶於二噁烷(0.3 mL)及 H_2O (0.03 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO2，石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[2- (2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(50 mg，53.8 μmol，63.1%產率，87.9%純度)。

【3014】 **MS (ESI)** *m/z*: 816.3$[M+H]^+$。

【3015】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 3H), 7.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 - 6.88 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.12 - 4.07 (m, 2H), 3.94 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.73 - 1.67 (m, 3H), 1.29 - 1.24 (m, 6H), 1.14 (s, 9H), 0.93 - 0.79 (m, 2H), 0.07 (s, 6H)

步驟 H. 2-[6-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]乙酸之製備程序

【3016】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[2-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(50 mg，61.27 μmol，1 當量)於 THF (1 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (12.86 mg，306.37 μmol，5 當量)及 H_2O (0.3 mL)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。用水(6 mL)處理殘餘物。藉由逐步添加稀 HCl (1M)將所得混合物之 pH 調節至約 3。過濾混合物，得到呈

黃色固體狀之 2-[6-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]乙酸(25 mg，30.6 μmol，50.0%產率，96.7%純度)。

【3017】 **MS (ESI)** *m/z*: 788.6 $[M+H]^+$。

步驟 I. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[2-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3018】 向 2-[6-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]乙酸(20 mg，25.38 μmol，1 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(7.87 mg，30.46 μmol，1.2 當量)於吡啶(0.3 mL)中之溶液中添加 EDCI (5.84 mg，30.46 μmol，1.2 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。用水(10 mL)稀釋殘餘物且過濾，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[2-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(20 mg，17.0 μmol，67.1%產率，87.6%純度)。

【3019】 **MS (ESI)** *m/z*: 514.9 $[1/2M+H]^+$。

步驟 J. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[2-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

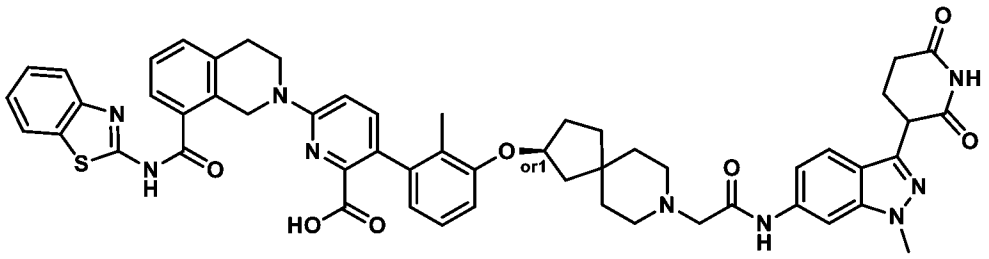
【3020】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[2-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(20 mg，

19.45 μmol，1 當量)於 TFA (0.2 mL)及 DCM (1 mL)中之溶液攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[2-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(7.9 mg，7.7 μmol，39.5%產率，94.4%純度)。

【3021】 **MS (ESI)** *m/z*: 486.8 $[M/2+H]^+$。

【3022】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.95 - 10.80 (m, 1H), 9.89 - 9.77 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 7.17 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 6.82 (dd, *J* = 4.0, 8.4 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.31 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.22 (d, *J* = 10.4 Hz, 4H), 3.00 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.70 - 2.55 (m, 3H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 4H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 2H)

實例 204. 製備化合物 268a



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜

螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 3-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯之製備程序

【3023】 在 0°C下向 3-側氧基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(1 g，3.95 mmol，1 當量)於 EtOH (10 mL)中之溶液中添加 $NaBH_4$ (179.20 mg，4.74 mmol，1.2 當量)。在 20°C下攪拌混合物 2 小時。在 0°C下藉由添加飽和 NH_4Cl (5 mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(1 mL)稀釋且用 3 mL (1 mL × 3)萃取。用 H_2O (3 mL)洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈白色油狀之化合物 3-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(1 g，粗物質)。

步驟 B. 3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯之製備程序

【3024】 在 120°C下將 3-溴-2-甲基-苯酚(610.38 mg，3.26 mmol，1 當量)、3-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(1 g，3.92 mmol，1.2 當量)及 2-(三丁基-λ^5-亞磷烷基)乙腈(1.18 g，4.89 mmol，1.5 當量)於甲苯(10 mL)中之混合物攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(600 mg，1.3 mmol，39.9%產率，92%純度)。

【3025】 **MS (ESI)** *m/z*: 367.9 $[M-56+H]^+$。

【3026】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.88 - 4.84 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.94 - 1.88 (m, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.69 - 1.63 (m, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.48 - 1.45 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)

步驟 C. (S)-2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯之製備程序

【3027】 藉由製備型 HPLC 純化 3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-

甲酸三級丁酯殘餘物，得到呈無色油狀之(*R*)-2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，471.29 μmol，33.33%產率)及(*S*)-2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(220 mg，518.4 μmol，36.7%產率)。

【3028】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.14 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.88 - 4.84 (m, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.93 - 1.88 (m, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.69 - 1.63 (m, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 4H), 1.38 (s, 10H)

【3029】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.14 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.88 - 4.84 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 1.93 - 1.88 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.69 - 1.63 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 4H), 1.38 (s, 10H)

步驟 D. (S)-2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷之製備程序

【3030】 在 25℃下將(*S*)-2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，471.29 μmol，1 當量)於 HCl/二噁烷(2 mL)中之溶液攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈無色油狀之化合物(*S*)-2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷(150 mg，粗物質)。

【3031】 **MS (ESI)** *m/z*: 324.1 $[M+H]^+$

步驟 E. (S)-2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙酸乙酯之製備程序

【3032】 在 60℃下將(*S*)-2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷(140 mg，431.76 μmol，1 當量)、2-溴乙酸乙酯(72.10 mg，431.76 μmol，47.75 μL，1 當量)、K_2CO_3 (179.01 mg，1.30 mmol，3 當量)及 KI (35.84 mg，215.88 μmol，0.5 當量)於 CH_3CN (2 mL)中之混合物攪拌 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-40%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得

到呈黃色油狀之(*S*)-2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙酸乙酯(110 mg，268.0 μmol，62.0%產率)。

【3033】 **MS (ESI)** *m/z*: 410.0[M+H]$^+$ **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.14 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.87 - 4.82 (m, 1H), 4.09 - 4.04 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.88 - 1.83 (m, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 5H), 1.45 - 1.43 (m, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

步驟 F. (S)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((8-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3034】 將(*S*)-2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙酸乙酯(100 mg，243.70 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(179.13 mg，292.44 μmol，1.2 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(35.50 mg，48.74 μmol，0.2 當量)及 K_2CO_3 (1.5 M，487.40 uL，3 當量)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於 N_2 氛圍下在微波下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-52%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化混合物，得到呈黃色油狀之(*S*)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-((8-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(152 mg，186.2 μmol，76.4%產率)。

【3035】 **MS (ESI)** *m/z*: 816.3 [M+H]$^+$

步驟 G. (S)-2-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙酸之製備

程序

【3036】 在 25℃下將(*S*)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-((8-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(142 mg，174.02 μmol，1 當量)及 $LiOH•H_2O$ (36.51 mg，870.08 μmol，5 當量)於 THF (2 mL)及 H_2O (1 mL)中之混合物攪拌 16 小時。用 H_2O (5 mL)稀釋反應混合物且濃縮成混濁液體。接著用 1 N HCl (5 mL)將混濁液體之 pH 調節至 3，且用 DCM/MeOH (20:1)萃取殘餘物。過濾經合併之有機層且濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈黃色固體狀之化合物(*S*)-2-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙酸(140 mg，粗物質)。

【3037】 **MS (ESI)** *m/z:* 788.3 $[M+H]^+$

步驟 H. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3038】 在 25℃下將(*S*)-2-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙酸(100 mg，126.91 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39.33 mg，152.29 μmol，1.2 當量)及 EDCI (36.49 mg，190.36 μmol，1.5 當量)於吡啶(1 mL)中之混合物攪拌 2 小時。用 H_2O mL (10 mL × 3)稀釋混合物且用乙酸乙酯 24 mL (8 mL × 3)萃取。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((2S)- 8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺

[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，97.2 μmol，76.6%產率)。

【3039】 **MS (ESI)** *m/z*: 1028.4 $[M+H]^+$。

步驟 I. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

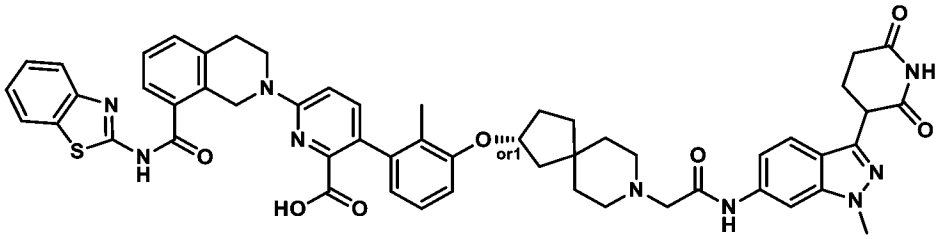
【3040】 在25°C下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((2*S*)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(90 mg，87.53 μmol，1 當量)於 TFA (0.8 mL)及 DCM (0.8 mL)中之溶液攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2S)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (24.2 mg，24.1 μmol，27.5%產率，96.0%純度)。

【3041】 **MS (ESI)** *m/z*: 972.3$[M+H]^+$

【3042】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.95 - 10.82 (m, 1H), 9.89 - 9.79 (m, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H),

6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.79 - 4.70 (m, 1H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 5H), 3.13 (s, 2H), 3.06 - 2.99 (m, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 4H), 2.54 (s, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.71 - 1.63 (m, 4H), 1.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H)

實例 205. 製備化合物 268b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基-胺甲醯基)-3,4 二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. (3R)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷之製備程序

【3043】 在 25°C下將(3*R*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯(200 mg，471.29 μmol，1 當量)於 HCl/二噁烷(2 mL)中之混合物攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物未經純化即用於下一步驟中。獲得呈白色固體狀之化合物(3*R*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷(150 mg，粗物質)。

【3044】 **MS (ESI)** *m/z*: 325.9 $[M+H]^+$

步驟 B. (R)-2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙酸乙酯之製備程序

【3045】 在 60°C下將(3*R*)-3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷(150 mg，

462.60 μmol，1 當量)、2-溴乙酸乙酯(77.25 mg，462.60 μmol，51.16 μL，1 當量)、K_2CO_3 (191.80 mg，1.39 mmol，3 當量)及 KI (38.40 mg，231.30 μmol，0.5 當量)於 CH_3CN (2 mL)中之溶液攪拌 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。接著藉由急驟矽膠層析(0-40%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*R*)-2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙酸乙酯(150 mg，365.5 μmol，79.0%產率)。

【3046】 **MS (ESI)** *m/z*: 411.9 $[M+H]^+$

【3047】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 2.8, 6.0 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.46 - 2.39 (m, 4H), 2.21 - 2.16 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.65 - 1.59 (m, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 4H), 1.47 - 1.42 (m, 2H), 1.19 - 1.15 (m, 3H)

步驟 C. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[[(3R)-8-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3048】 將(*R*)-2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙酸乙酯(150 mg，365.55 μmol，1 當量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(268.70 mg，438.66 μmol，1.2 當量)、K_2CO_3 (1.5 M，731.09 μL，3 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(53.24 mg，73.11 μmol，0.2 當量)於二噁烷(1.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C 下於 N_2 氛圍下在微波下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-52%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[[(3*R*)-8-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]氧基]-2-甲基-苯基]

吡啶-2-甲酸三級丁酯(200 mg，242.6 μmol，66.3%產率，99%純度)。

【3049】 **MS (ESI)** *m/z:* 816.7 $[M+H]^+$。

步驟 D. (R)-2-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙酸之製備程序

【3050】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[[(3*R*)-8-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基]氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(140 mg，171.57 μmol，1 當量)、$LiOH•H_2O$ (36.00 mg，857.83 μmol，5 當量)於 THF (2 mL)及 H_2O (1 mL)中之混合物攪拌 16 小時。用 H_2O (5 mL)稀釋反應混合物且濃縮成混濁液體。接著用 1 N HCl (5 mL)將混濁液體之 pH 調節至 3，用 DCM/MeOH (20:1)萃取殘餘物，過濾經合併之有機層且濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈黃色固體狀之化合物(*R*)-2-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙酸(200 mg，粗物質)。

【3051】 **MS (ESI)** *m/z*: 788.4 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1h)-基)-3-(3-(((2r)- 8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1h-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3052】 在 25°C下將(*R*)-2-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙酸(120 mg，152.29 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(47.20 mg，182.75 μmol，1.2 當量)及 EDCI (43.79 mg，228.44 μmol，1.5 當量)於吡啶(1.2 mL)中之混合物攪拌 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈黃色油狀之化合

物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1h)-基)-3-(3-(((2r)- 8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1h-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。

【3053】 **MS (ESI)** *m/z*: 1028.4 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基-胺甲醯基)-3,4 二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]**之製備程序**

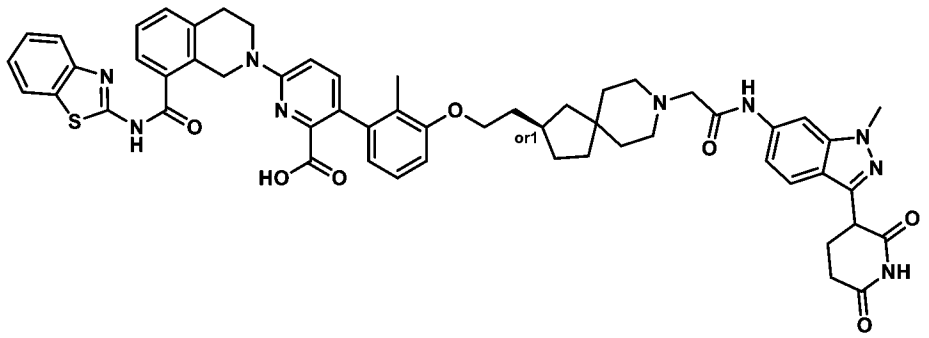
【3054】 在 25°C下將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1h)-基)-3-(3-(((2r)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1h-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(90 mg，87.53 μmol，1 當量)於 DCM (0.8 mL)及 TFA (0.8 mL)中之混合物攪拌 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基-胺甲醯基)-3,4 二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((2*R*)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]。

【3055】 **MS (ESI)** *m/z*: 972.5 $[M+H]^+$。

【3056】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.90 - 10.84 (m, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H),

7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.35 (td, *J* = 8.0, 10.4 Hz, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.94 (*J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 6.64 - 6.60 (m, 1H), 5.01 - 4.95 (m, 2H), 4.86 - 4.80 (m, 1H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 5H), 3.29 - 3.23 (m, 4H), 3.13 (s, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.68 - 2.63 (m, 2H), 2.40 - 2.28 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.75 - 1.63 (m, 4H), 1.65 - 1.47 (m, 4H)

實例 206. 製備化合物 272b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-異喹啉-2(1h)-基)-3-(3-(2-((2r)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1h-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2R)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. (R)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(8-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3057】 將(*R*)-2-(2-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙酸乙酯(97.81 mg，159.67 μmol，1.4 當量)、2-[(3*R*)-3-[2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基]-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]乙酸乙酯(50 mg，114.05 μmol，1 當量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環

戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(16.61 mg，22.81 μmol，0.2 當量)及 K_2CO_3 (1.5 M，114.05 μL，1.5 當量)於二噁烷(0.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在100℃下於微波下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈無色油狀之化合物(*R*)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(8-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(95 mg，112.5 μmol，98.6%產率)。

【3058】 **MS (ESI)** *m/z*: 844.4 $[M+H]^+$

步驟 B. (r)-2-(2-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1h)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙酸之製備程序

【3059】 在 25℃下將(*R*)-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(8-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(95 mg，112.55 μmol，1 當量)及 $LiOH·H_2O$ (14.17 mg，337.65 μmol，3 當量)於 THF (3 mL)及 H_2O (1 mL)中之混合物攪拌 10 小時。濃縮混合物且將 pH 調節至 3，接著濕磨且過濾，獲得殘餘物。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈白色固體狀之化合物(r)-2-(2-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1h)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙酸(80 mg，98.0 μmol，87.1%產率)。

【3060】 **MS (ESI)** *m/z*: 816.4 $[M+H]^+$

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2R)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3061】 將(r)-2-(2-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1h)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)乙酸(80.00 mg，98.04 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(30.38 mg，117.64 μmol，1.2 當量)及 EDCI (28.19 mg，147.06 μmol，1.5 當量)於吡啶(1mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟中。獲得呈無色油狀之化合物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-((2R)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(80 mg，75.7 μmol，77.2%產率)。

【3062】 **MS (ESI)** *m/z:* 1056.4 $[M+H]^+$

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-異喹啉-2(1h)-基)-3-(3-(2-((2r)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1h-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2R)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

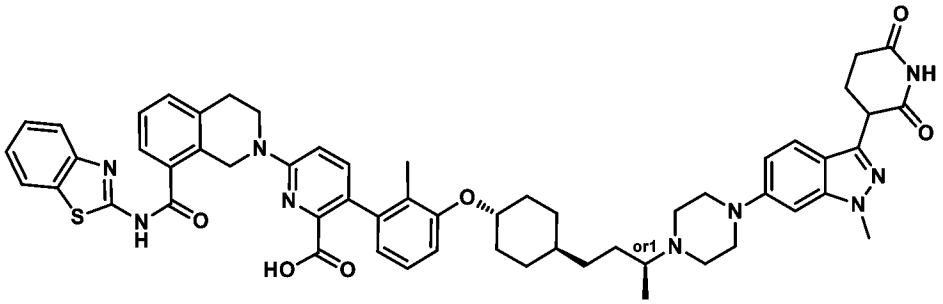
【3063】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2*R*)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(80 mg，75.74 μmol，1 當量)於 DCM (0.8 mL)及 TFA (0.8 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-異喹啉-2(1h)-基)-3-(3-(2- ((2r)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1h-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)

乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-((2R)-8-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-8-氮雜螺[4.5]癸-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](22.69 mg，22.5 μmol，29.7%產率，99.1%純度)。

【3064】 **MS (ESI)** *m/z:* 1000.4 $[M+H]^+$。

【3065】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.91 - 12.81 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.89 - 9.75 (m, 1H), 8.02 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 7H), 3.30 - 3.28 (m, 4H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 4H), 2.37 - 2.31 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 7H), 1.42 - 1.42 (m, 1H), 1.64 - 1.42 (m, 5H), 1.35 - 1.19 (m, 1H), 1.19 - 1.18 (m, 1H), 1.10 - 1.03 (m, 1H)

實例 207. 製備化合物 281a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. ((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)甲醇之製備程序

【3066】 在 0℃下向(1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲酸甲酯(40 g，48.90 mmol，40%純度，1 當量)於 THF (350 mL)中之混合物中緩慢添加 LAH (1.95 g，51.34 mmol，1.05 當量)，接著在 25℃下攪拌混合物 2 小時。用 $Na_2SO_4.10\ H_2O$ (3 g)淬滅混合物。將溶液緩慢傾倒至冰水(300 mL)中且用 1 M HCl 將 pH 酸化至 pH 4-5，用 EtOAc 900 mL (300 mL × 3)萃取，用鹽水(400 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟矽膠層析(0-12%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)甲醇(20.5 g，67.0 mmol，45.6%產率)。

【3067】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (dd, *J* = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.78 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.58 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.40 - 1.34 (m, 5H)

步驟 B. (1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲醛之製備程序

【3068】 在-78℃下向$(COCl)_2$ (8.48 g，66.84 mmol，5.85 mL，2 當量)於 DCM (80 mL)中之混合物中添加 DMSO (10.45 g，133.69 mmol，10.45 mL，4 當量)且攪拌混合物 0.5 小時。向溶液中添加含((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)甲醇(10 g，33.42 mmol，1 當量)之 DCM (200 mL)且在-78℃下攪拌混合物 1 小時。接著向混合物中添加 TEA (20.29 g，200.53 mmol，27.91 mL，6 當量)且將混合物升溫至 25℃且在 N_2 氛圍下攪拌 0.5 小時。用 H_2O (150 mL)稀釋反應混合物且用 DCM 300 mL (100 mL × 3)萃取。用飽和 NaCl (200 mL)洗滌經合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之(1*s*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲醛(33.2 g，粗物質)。

【3069】 **MS (ESI)** *m/z*: 296.9 $[M+H]^+$。

【3070】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.61 (s, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 2.39 - 2.33 (m, 1H), 2.25 - 2.20 (m, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 4H), 1.60 - 1.55 (m, 2H), 1.46 (d, J = 9.6 Hz, 2H)

步驟 C. (E)-3-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙烯酸乙酯之製備程序

【3071】 將 NaH (4.95 g，123.83 mmol，60%純度，1.6 當量)於 THF (200 mL)中之混合物用 N_2 吹掃三次且在 0°C下緩慢添加 2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(24.29 g，108.35 mmol，21.50 mL，1.4 當量)，且在 N_2 氛圍下攪拌混合物 1.5 小時。在 0°C下向溶液中添加(1*s*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲醛(23 g，77.39 mmol，1 當量)，將混合物升溫至 25°C，且在 N_2 氛圍下攪拌 1.5 小時。在 0°C下藉由添加飽和 NH_4Cl (150 mL)淬滅反應混合物。用 DCM 300 mL (100 mL × 3)萃取混合物。用鹽水 200 mL (100 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-13%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*E*)-3-((1*s*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙烯酸乙酯(11.3 g，30.7 mmol，39.7%產率)。

步驟 D. 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸乙酯之製備程序

【3072】 將(*E*)-3-((1*s*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙烯酸乙酯(11 g，29.95 mmol，1 當量)及 PtO_2 (3.40 g，14.98 mmol，0.5 當量)於 EtOH (200 mL)中之混合物脫氣且用 H_2 吹掃三次，接著在 20°C下於 H_2 氛圍下攪拌混合物 23 小時。用 EtOH (50 mL)過濾混合物且在減壓下濃縮，得到呈灰色油狀之 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸乙酯(9.1 g，20.1 mmol，67.3%產率，81.8%純度)。

【3073】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (dd, J = 2.8, 12.4 Hz, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.46 (q,

J = 7.2 Hz, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 2H), 1.27 - 1.20 (m, 1H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.10 - 0.99 (m, 2H)

步驟 E. 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸之製備程序

【3074】 在 25°C下將 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸乙酯(3 g，8.12 mmol，1 當量)及 $LiOH•H_2O$ (1 M，8.12 mL，1 當量)於 THF (30 mL)中之混合物攪拌 18 小時。濃縮混合物且用 H_2O (20 mL)稀釋，接著用 1 M HCl 將混合物之 pH 調節至 3。接著過濾混合物且濃縮，得到呈無色油狀之 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸(2.5 g，6.8 mmol，83.6%產率，92.4%純度)。

【3075】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.27 - 11.77 (m, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 2.25 - 2.21 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.07 - 2.00 (m, 2H), 1.75 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.43 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 2H), 1.25 (td, *J* = 3.6, 7.2 Hz, 1H), 1.09 - 0.98 (m, 2H)

步驟 F. 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-N-甲氧基-N-甲基丙醯胺之製備程序

【3076】 向 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸(2.4 g，7.03 mmol，1 當量)及 N,O-二甲基羥胺(1.29 g，21.10 mmol，3 當量)於 THF (24 mL)中之混合物中添加 HATU (8.02 g，21.10 mmol，3 當量)及 TEA (2.14 g，21.10 mmol，2.94 mL，3 當量)且在 25°C下攪拌 18 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-26%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-N-甲氧基-N-甲基丙醯胺(2.5 g，6.4 mmol，91.8%產率，99.2%純度)。

【3077】 **MS (ESI)** *m/z*: 384.0 $[M+H]^+$

【3078】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.15 - 7.12 (m, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 1H), 4.22 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.38

(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.77 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.46 - 1.39 (m, 2H), 1.39 - 1.30 (m, 2H), 1.30 - 1.25 (m, 1H), 1.11 - 0.99 (m, 2H)

步驟 G. 4-((1r,4r)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丁-2-酮之製備程序

【3079】 在-78℃下向 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-N-甲氧基-N-甲基丙醯胺(2.3 g，5.98 mmol，1 當量)於 THF (23 mL)中之溶液中添加溴(甲基)鎂(3 M，3.99 mL，2 當量)。在 25℃下攪拌混合物 18 小時。在 0℃下藉由添加飽和 NH_4Cl (25 mL)淬滅反應混合物。用 DCM 90 mL (30 mL × 3)萃取混合物。用鹽水 60 mL (30 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之 4-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丁-2-酮(2.05 g，粗物質)。

【3080】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 2.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 2H), 1.41 - 1.36 (m, 2H), 1.35 - 1.27 (m, 2H), 1.22 - 1.15 (m, 1H), 1.09 - 0.99 (m, 2H)

步驟 H. 4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-2-醇之製備程序

【3081】 在 0℃下向 4-((1r,4r)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丁-2-酮(1.97 g，5.81 mmol，1 當量)於 THF (20 mL)中之混合物中緩慢添加 LAH (220.50 mg，5.81 mmol，1 當量)，接著在 25℃下攪拌混合物 2 小時。用 3 g $Na_2SO_4.10\ H_2O$ 淬滅混合物。將溶液緩慢傾倒至冰水(50 mL)中且用 1 M HCl 將 pH 酸化至 pH 4-5，用 EtOAc 150 mL (50 mL × 3)萃取，用鹽水 80 mL 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之 4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-2-醇(1.7 g，粗物質)。

步驟 I. (R)-4-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-2-醇之製備程序

【3082】 藉由製備型 HPLC 純化 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-2-

醇，得到(*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-2-醇及(*R*)-4-((1*r*,4*S*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-2-醇。

【3083】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.41 - 1.25 (m, 6H), 1.21 - 1.16 (m, 1H), 1.08 - 0.98 (m, 5H)

【3084】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.14 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 4.35 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 3.53 (td, *J* = 5.5, 11.1 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.39 - 1.23 (m, 6H), 1.19 - 1.15 (m, 1H), 1.06 - 0.98 (m, 5H)

步驟 J. 4-甲基苯磺酸(R)-4-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-2-基酯之製備程序

【3085】 在 0°C下向(*R*)-4-((1*r*,4*S*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-2-醇(360 mg，1.05 mmol，1 當量)、TEA (320.22 mg，3.16 mmol，440.46 µL，3 當量)及DMAP (19.33 mg，158.23 µmol，0.15 當量)於 DCM (5 mL)中之混合物中添加 TsCl (301.65 mg，1.58 mmol，1.5 當量)，接著在 40°C下攪拌混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-17%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 4-甲基苯磺酸(*R*)-4-((1*r*,4*S*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-2-基酯(488 mg，984.9 µmol，93.3%產率)。

步驟 K. 3-(6-(4-((S)-4-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3086】 向 4-甲基苯磺酸(*R*)-4-((1*r*,4*S*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-2-基酯(200 mg，403.66 µmol，1 當量)於 ACN (4 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (167.36 mg，1.21 mmol，3 當量)、KI (67.01 mg，403.66 µmol，1 當量)及 3-(1-甲基-6-哌

嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(161.55 mg，444.02 μmol，1.1 當量，HCl)。在60°C下攪拌混合物 10 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 10/1 至 0/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(6-(4-((S)-4-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(120 mg，184.4 μmol，45.6%產率)。

【3087】 **MS (ESI)** *m/z*: 682.4 $[M+H]^+$。

步驟 L. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3088】 將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，163.25 μmol，1 當量)、3-(6-(4-((S)-4-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(106.22 mg，163.25 μmol，1 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(11.89 mg，16.33 μmol，0.1 當量)及 KF (28.46 mg，489.76 μmol，11.47 μL，3 當量)於二噁烷(4 mL)及 H_2O (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，二氯甲烷:甲醇 = 100/1 至 30/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(110 mg，104.1 μmol，63.7%產率)。

【3089】 **MS (ESI)** *m/z*: 1056.5 $[M+H]^+$。

步驟 M. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-

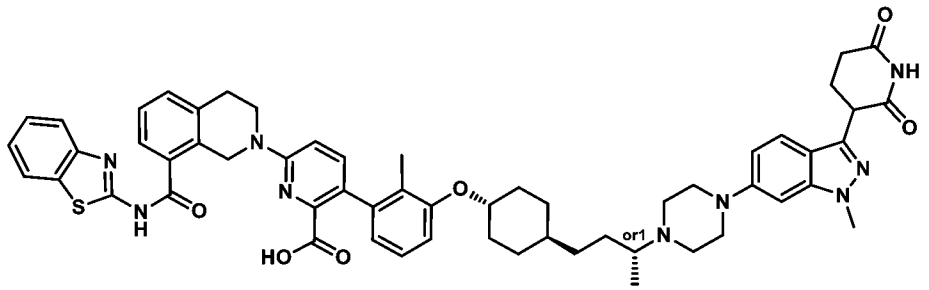
基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

【3090】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100.09 mg，94.76 μmol，1當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，142.54 當量)。在 40°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (16.5 mg，15.1 μmol，16.0%產率，95.6%純度)。

【3091】 **MS (ESI)** *m/z*: 1000.4 $[M+H]^+$。

【3092】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 4H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.28 - 4.24 (m, 1H), 4.20 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.21 (s, 4H), 3.03 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 5H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.83 - 1.77 (m, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 1H), 1.40 - 1.33 (m, 2H), 1.31 - 1.22 (m, 4H), 1.12 - 1.04 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

實例 208. 製備化合物 281b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 4-甲基苯磺酸[(1S)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-1-甲基-丙基]酯之製備程序

【3093】 在 25°C下向(2*S*)-4-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丁-2-醇(300 mg，879.04 μmol，1 當量)於 DCM (3 mL)中之溶液中添加 4-甲基苯磺醯氯(184.34 mg，966.94 μmol，1.1 當量)、TEA (444.75 mg，4.40 mmol，611.76 μL，5 當量)及 DMAP (10.74 mg，87.90 μmol，0.1 當量)。在 60°C下攪拌反應混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 4-甲基苯磺酸[(1S)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-1-甲基-丙基]酯(167 mg，322.2 μmol，36.6%產率，95.6%純度)。

【3094】 **MS (ESI)** *m/z*: 517.1 $[M + Na]^+$。

【3095】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H),

4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (dd, J = 2.8, 12.4 Hz, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.66 - 1.60 (m, 1H), 1.55 - 1.49 (m, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.22 - 1.10 (m, 3H), 1.00 - 0.87 (m, 2H)

步驟 B. 3-(6-(4-((R)-4-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3096】 在 25°C下向 4-甲基苯磺酸[(1*S*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-1-甲基-丙基]酯(80 mg，161.46 μmol，1 當量)於 CH_3CN (1 mL)中之溶液中添加 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(63.43 mg，193.76 μmol，1.2 當量)、K_2CO_3 (66.95 mg，484.39 μmol，3 當量)及 KI (26.80 mg，161.46 μmol，1 當量)。在 60°C下攪拌反應物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 3-(6-(4-((R)-4-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(36 mg，51.8 μmol，32.1%產率，93.7%純度)。

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3097】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(37.28 mg，60.86 μmol，1.1 當量)、3-(6-(4-((R)-4-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(36 mg，55.33 μmol，1 當量)、KF (9.64 mg，165.99 μmol，3.89 μL，3 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(8.06 mg，11.07 μmol，0.2 當量)在微波管中溶於二噁烷(2 mL)及 H_2O (0.2 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。過

濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(69 mg，29.4 μmol，53.1%產率，45%純度)。

【3098】 **MS (ESI)** *m/z*: 1156.4 $[M+H]^+$。

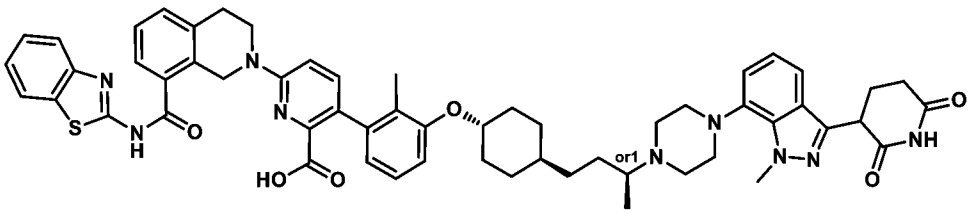
步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

【3099】 在25℃下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-((4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(69 mg，29.42 μmol，45%純度，1 當量)於 DCM (0.5 mL)及 TFA (0.5 mL)中之溶液攪拌 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](13.0 mg，12.2 μmol，41.5%產率，93.6%純度)。

【3100】 **MS (ESI)** *m/z*: 1000.4 $[M+H]^+$。

【3101】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.95 - 12.39 (m, 2H), 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 4H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.30 - 4.17 (m, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.69 - 2.56 (m, 5H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.22 - 2.04 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.59 - 1.00 (m, 14H)

實例 209. 製備化合物 283a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 3-(7-(4-((S)-4-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3102】 向 4-甲基苯磺酸[(1*R*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-1-甲基-丙基]酯(200 mg，403.66 μmol，1 當量)於 CH_3CN (4 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (167.36 mg，1.21 mmol，3 當量)、KI (67.01 mg，403.66 μmol，1 當量)及 3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(161.55 mg，444.03 μmol，1.1 當量，HCl)。在 60°C下攪拌混合物 10 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 10/1 至 0/1)純化殘餘物，獲得呈黃色油狀之 3-

(7-(4-((S)-4-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(120 mg，184.4 μmol，45.6%產率)。

【3103】 **MS (ESI)** *m/z*: 650.3 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3S)-3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3104】 將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(110 mg，179.58 μmol，1 當量)、3-(7-(4-((S)-4-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(116.84 mg，179.58 μmol，1 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(13.08 mg，17.96 μmol，0.1 當量)及 KF (31.30 mg，538.74 μmol，12.62 μL，3 當量)於二噁烷(4 mL)及 H_2O (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，二氯甲烷:甲醇 = 100/1 至 30/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4- [(3*S*)-3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，94.6 μmol，52.7%產率)。

【3105】 **MS (ESI)** *m/z*: 1056.5 $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之

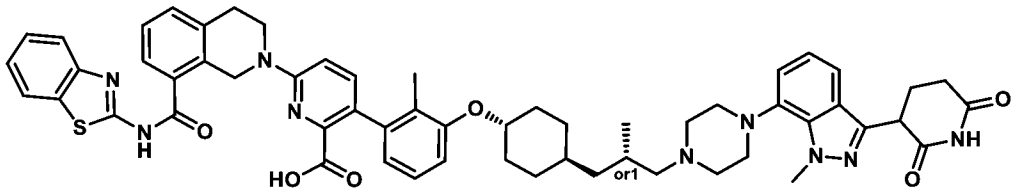
製備程序

【3106】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3*S*)-3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，94.67 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，142.67 當量)且在 40℃下攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)- 4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (58.3 mg，55.0 μmol，58.1%產率，98.7%純度)。

【3107】 **MS (ESI)** *m/z*: 1000.4 $[M+H]^+$。

【3108】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.05 - 12.61 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.42 - 7.33 (m, 3H), 7.11 - 7.00 (m, 3H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.37 - 4.32 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.21 (s, 1H), 3.92 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.27 - 3.23 (m, 4H), 3.03 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 4H), 2.66 - 2.54 (m, 3H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 2.09 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 1.33 - 1.22 (m, 4H), 1.17 - 1.08 (m, 2H), 1.07 (s, 3H)

實例 210. 製備化合物 284a



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S**)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. (S)-3-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丙醛之製備程序

【3109】 在-70°C下於 N_2 氛圍下將乙二醯二氯(74.38 mg，586.03 μmol，51.30 μL，2 當量)於 DCM (5 mL)中之溶液逐滴添加至 DMSO (91.58 mg，1.17 mmol，91.58 μL，4 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中。在-70°C下攪拌混合物 1 小時。此後，在-70°C下逐滴添加含(2*S*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2-甲基-丙-1-醇(100 mg，293.01 μmol，1 當量)之 DCM (2 mL)。在-70°C下攪拌溶液 1 小時。接著將 TEA (177.90 mg，1.76 mmol，244.70 μL，6 當量)添加至溶液中。在-70°C下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 0.5 小時。接著添加水(30 mL)且用 EtOAc 20 mL (10 mL × 2)萃取，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之(*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丙醛(80 mg，粗物質)。

步驟 B. 3-(7-(4-((S)-3-((1r,4S)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3110】 向 3-(1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(102.95 mg，282.96 μmol，1.2 當量，HCl)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$ (149.93 mg，707.41 μmol，3 當量)，接著將(*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-

2-甲基丙醛(80 mg，235.80 μmol，1 當量)添加至混合物中且在 0℃下攪拌 1 小時。接著在 25℃下攪拌混合物 15 小時。過濾混合物且在真空下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 4/1 至 DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(7-(4-((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(40 mg，61.4 μmol，26.0%產率)。

【3111】 **MS (ESI)** *m/z*: 650.2 $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3112】 將 3-(7-(4-((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(40 mg，61.48 μmol，1 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(45.19 mg，73.77 μmol，1.2 當量)、KF (10.71 mg，184.43 μmol，4.32 μL，3 當量)、H_2O (0.1 mL)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(4.48 mg，6.15 μmol，0.1 當量)於二噁烷(1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 3/1，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(30 mg，28.4 μmol，46.2%產率)。

【3113】 **MS (ESI)** *m/z*: 1056.4 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序**

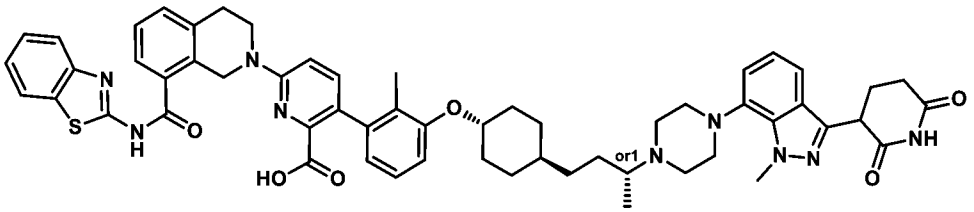
【3114】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(30 mg，28.40 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (770.00 mg，6.75 mmol，0.5 mL，237.78 當量)。在 25°C下攪拌混合物 8 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S**)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (15.4 mg，14.4 μmol，50.7%產率，97.6%純度)。

【3115】 **MS (ESI)** *m/z*: 1000.5 $[M+H]^+$

【3116】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ = 10.87 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 6H), 7.07 - 6.98 (m, 3H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.01 - 4.94 (m, 2H), 4.36 - 4.31 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 8H), 2.21 - 2.04 (m, 6H), 1.88 (s, 3H), 1.84 -

1.72 (m, 3H), 1.49 - 1.24 (m, 5H), 1.14 - 1.07 (m, 1H), 1.03 - 0.96 (m, 2H), 0.91 - 0.85 (m, 3H)

實例 211. 製備化合物 283b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 3-[7-[4-[(1R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-1-甲基-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3117】 在 25°C下向 4-甲基苯磺酸[(1*S*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-1-甲基-丙基]酯(80 mg，161.46 μmol，1 當量)於 CH_3CN (1 mL)中之溶液中添加 3-(1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(63.43 mg，193.75 μmol，1.2 當量)、K_2CO_3 (66.95 mg，484.38 μmol，3 當量)及 KI (26.80 mg，161.46 μmol，1 當量)。在 60°C下攪拌反應物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物 3-[7-[4-[(1*R*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-1-甲基-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(68 mg，101.1 μmol，62.6%產率，96.8%純度)。

【3118】 **MS (ESI)** m/z: 650.2 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-

[(3R)-3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3119】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(70.42 mg，114.96 μmol，1.1 當量)、3-[7-[4-[(1R)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-1-甲基-丙基]哌嗪-1-基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(68 mg，104.51 μmol，1 當量)、KF (18.22 mg，313.53 μmol，7.35 μL，3 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(15.22 mg，20.90 μmol，0.2 當量)在微波管中溶於二噁烷(2 mL)及 H_2O (0.2 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 60 分鐘。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3R)-3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，53.9 μmol，51.6%產率，57%純度)。

【3120】 **MS (ESI)** *m/z:* 1056.4 $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

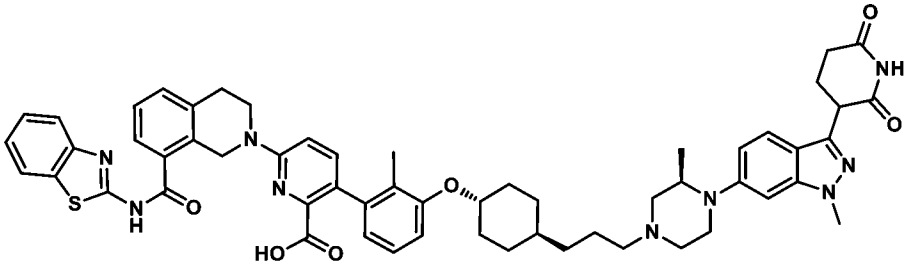
【3121】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[(3*R*)-3-[4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]哌嗪-1-基]丁基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，53.96 μmol，57%純

度，1 當量)於 DCM (0.5 mL)及 TFA (0.5 mL)中之溶液攪拌 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，獲得呈灰白色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](17.5 mg，15.9 μmol，29.5%產率，90.7%純度)。

【3122】 **MS (ESI)** *m/z:* 1000.4 $[M+H]^+$。

【3123】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 3H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 15.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.35 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 4H), 3.91 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.75 - 2.52 (m, 5H), 2.44 - 2.23 (m, 2H), 2.23 - 2.04 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (s, 2H), 1.65 - 0.86 (m, 15H)

實例 212. 製備化合物 278a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲酸甲酯之製備程序

【3124】 向 4-羥基環己烷甲酸甲酯(16 g，101.14 mmol，1.0 當量)及 3-溴-2-甲基-苯酚(20.81 g，111.26 mmol，1.1 當量)於甲苯(500 mL)中之溶液中添加 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(29.29 g，121.37 mmol，1.2 當量)。在 120℃下攪拌混合物 12 小時。接著在減壓下濃縮反應混合物，獲得呈黑色油狀之化合物 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲酸甲酯(125 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 B. [4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]甲醇之製備程序

【3125】 在 0℃下向 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲酸甲酯(28 g，34.23 mmol，40%純度，1.0 當量)於 THF (300 mL)中之混合物中緩慢添加 LAH (1.36 g，35.94 mmol，1.05 當量)。接著在 0℃下攪拌混合物 1 小時。用 2.5 g $Na_2SO_4.10H_2O$ 淬滅混合物。將溶液緩慢傾倒至冰水(250 mL)中且用 1 M HCl 將 pH 調節至 pH 4-5，用 EtOAc 600 mL (200 mL×3)萃取，用鹽水 300 mL (150 mL×2)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟矽膠層析(0-18%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈棕色油狀之化合物[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]甲醇(10 g，32.3 mmol，47.2%產率，96.7%純度)。

步驟 C. 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲醛之製備程序

【3126】 在-78℃下向 DMSO (5.22 g，66.84 mmol，5.22 mL，4 當量)於 DCM (200 mL)中之溶液中添加$(COCl)_2$ (4.24 g，33.42 mmol，2.93 mL，2 當量)與 DCM 之混合物且攪拌 1 小時。接著將[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]甲醇(5 g，16.71 mmol，1.0 當量)添加至混合物中且攪拌 1 小時。接著將 TEA (10.15 g，100.27 mmol，13.96 mL，6.0 當量)添加至混合物中且在-70℃下攪拌 1 小時。用 H_2O (200 mL)稀釋反應混合物且用 DCM 60 mL (30 mL × 2)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲醛(17 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 D. (E)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙-2-烯酸乙酯之製備程序

【3127】 將 4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己烷甲醛(17 g，57.20 mmol，1.0 當量)、2-二乙氧基磷醯基乙酸乙酯(17.95 g，80.08 mmol，15.89 mL，1.4 當量)及 NaH (3.66 g，91.52 mmol，60%純度，1.6 當量)於 THF (200 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 0°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。在 25°C下藉由添加 NH_4Cl (50 mL)淬滅反應混合物，接著用 NH_4Cl (50 mL)稀釋且用乙酸乙酯 300 mL (100 mL × 3)萃取。接著經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之化合物(*E*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙-2-烯酸乙酯(8 g，21.78mmol，38.0%產率)。

【3128】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 6.8, 15.8 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 1.2, 15.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.82 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 2H), 1.37 - 1.26 (m, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

步驟 E. 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙酸乙酯之製備程序

【3129】 將(*E*)-3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙-2-烯酸乙酯(8 g，21.78 mmol，1 當量)及 PtO_2 (4.95 g，21.78 mmol，1.0 當量)於 EtOH (100 mL)中之混合物脫氣且用 H_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 H_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。獲得呈棕色油狀之化合物 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙酸乙酯(8 g，粗物質)。

步驟 F. 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙-1-醇之製備程序

【3130】 在 0°C下向 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙酸乙酯(8 g，21.66 mmol，1.0 當量)於 THF (100 mL)中之混合物中緩慢添加 LAH (986.65 mg，26.00

mmol，1.2 當量)，接著在 0°C下攪拌混合物 1.5 小時。用 2.0 g Na_2SO_4.10 H_2O 淬滅混合物。將溶液緩慢傾倒至冰水(80 mL)中且用 1 M HCl 將 pH 酸化至 pH 4-5。用 EtOAc 180 mL (60 mL×3)萃取混合物，用鹽水 100 mL (50 mL×2)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之化合物 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙-1-醇(5 g，粗物質)。

【3131】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 4.36 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.21 (m, J = 4.4, 10.6 Hz, 1H), 3.39 - 3.37 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.07 - 2.01 (m, 2H), 1.78 - 1.72 (m, 2H), 1.41 (dd, J = 7.2, 14.7 Hz, 3H), 1.37 - 1.29 (m, 2H), 1.22 - 1.18 (m, 2H), 1.07 - 0.97 (m, 2H)

步驟 G. 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙醛之製備程序

【3132】 在-78°C下向 DMSO (2.39 g，30.56 mmol，2.39 mL，4.0 當量)於 DCM (40 mL)中之溶液中添加$(COCl)_2$ (1.94 g，15.28 mmol，1.34 mL，2.0 當量)且攪拌 1 小時。接著將 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙-1-醇(2.5 g，7.64 mmol，1.0 當量)添加至混合物中且攪拌 1 小時。接著將 TEA (4.64 g，45.84 mmol，6.38 mL，6.0 當量)添加至混合物中且在-70°C下攪拌 1 小時。用 H_2O (30 mL)稀釋反應混合物，用 DCM 30 mL (15 mL × 2)萃取，經硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之化合物 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙醛(2.5 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【3133】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.67 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 2.45 (m, J = 1.6, 7.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.40 - 1.30 (m, 2H), 1.30 - 1.23 (m, 1H), 1.10 - 0.97 (m, 2H)

步驟 H. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3134】 將 3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]丙醛(500 mg，1.54 mmol，1.0 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(847.51 mg，1.38 mmol，0.9 當量)、K_2CO_3 (318.70 mg，2.31 mmol，1.5 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (75 mg，102.98 μmol，0.2 當量)於二噁烷(5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於微波下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮以移除溶劑。藉由急驟矽膠層析(0-35%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(700 mg，957.7 μmol，31.1%產率)。

【3135】 **MS (ESI)** *m/z*: 731.4 $[M+H]^+$

步驟 I. (3R)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3136】 將 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1.5 g，3.00 mmol，1.0 當量)、(3*R*)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.20 g，6.00 mmol，2.0 當量)、1,3-雙[2,6-雙(1-丙基丁基)苯基]-4,5-二氯-2*H*-咪唑-1-鎓-2-鹽;3-氯吡啶;二氯鈀(291.61 mg，299.77 μmol，0.1 當量)及 Cs_2CO_3 (2.93 g，8.99 mmol，3 當量)於 2-甲基-2-丁醇(20 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮以移除溶劑。藉由急驟矽膠層析(0-35%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色油狀之化合物(3*R*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(580 mg，935.8 μmol，31.2%產率)。

【3137】 **MS (ESI)** *m/z*: 620.4 $[M+H]^+$

步驟 J. (3R)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸

三級丁酯之製備程序

【3138】 將(3*R*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(580 mg，935.86 μmol，1.0 當量)、Pd/C (200 mg，10%純度，1.0 當量)、$Pd(OH)_2$ (200 mg，1.42 mmol，1.52 當量)及 AcOH (168.60 mg，2.81 mmol，160.57 μL，3.0 當量)於 EtOH (5 mL)及 THF (5 mL)中之混合物脫氣且用 H_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 H_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。過濾混合物，用 THF (30 mL)洗滌，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之化合物(3*R*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(480 mg，粗物質)。

【3139】 **MS (ESI)** *m/z*: 442.3 $[M+H]^+$

步驟 K. 3-[1-甲基-6-[(3S)-3-甲基-4-哌啶基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3140】 將(3*R*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(480 mg，858.85 μmol，79%純度，1.0 當量)於 HCl/EtOAc (7 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。獲得呈棕色固體狀之化合物 3-[1-甲基-6-[(3*S*)-3-甲基-4-哌啶基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(470 mg，粗物質)。

【3141】 **MS (ESI)** *m/z:* 342.2 $[M+H]^+$

步驟 L. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(3R)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3142】 在 25°C下向 3-[1-甲基-6-[(3*S*)-3-甲基-4-哌啶基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(100 mg，293.76 μmol，1 當量)於 DCM (3 mL)中之溶液中添加 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150.30 mg，205.63 μmol，0.7 當量)與乙酸

之混合物。攪拌混合物 11 小時。將 $NaBH(OAc)_3$ (186.78 mg，881.27 μmol，3.0 當量)添加至混合物中且攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由急驟矽膠層析(0-87%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之化合物 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(3*R*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(140 mg，132.5 μmol，45.1%產率)。

【3143】 **MS (ESI)** *m/z*: 529.1 $[M/2+H]^+$

步驟 M. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

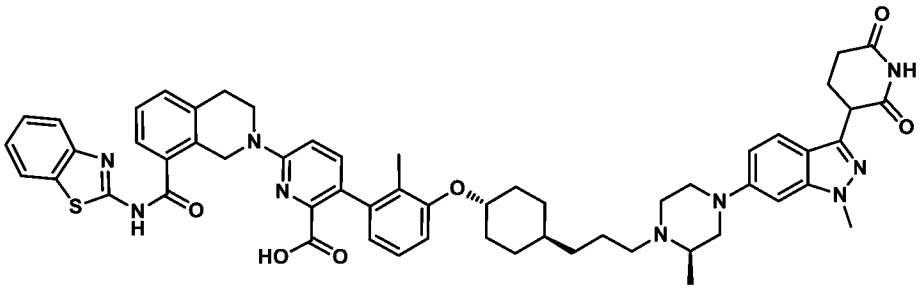
【3144】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(3*R*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(140 mg，132.54 μmol，1.0 當量)於 DCM (1.5 mL)及 TFA (1.5 mL)中之溶液攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之化合物 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(20.2 mg，19.0 μmol，14.3%產率，94.2%純度)。

【3145】 **MS (ESI)** *m/z*: 501.1 $[M/2+H]^+$

【3146】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.86 (s, 1H), 10.90 - 10.84 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.08 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 4H), 6.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.49 (d, *J* = 2.0 Hz,

1H), 4.25 (s, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 4H), 3.73 - 3.49 (m, 3H), 3.19 - 3.12 (m, 3H), 3.03 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.54 (s, 4H), 2.33 (s, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 3H), 1.89 - 1.80 (m, 5H), 1.45 - 1.31 (m, 3H), 1.24 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H)

實例 213. 製備化合物 273a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (2R)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3147】 將 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1.5 g，3.00 mmol，1 當量)、(2*R*)-2-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.80 g，8.99 mmol，3 當量)、RuPhos (279.77 mg，599.54 μmol，0.2 當量)、$Pd_2(dba)_3$ (274.50 mg，299.77 μmol，0.1 當量)及 Cs_2CO_3 (2.93 g，8.99 mmol，3 當量)於甲苯(2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 110°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(2*R*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(900 mg，1.2 mmol，42.6%產率，88%純度)。

【3148】 **MS (ESI)** *m/z*: 620.5 $[M+H]^+$。

步驟 B. (2R)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3149】 在 N_2 氛圍下向(2*R*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.05 g，1.69 mmol，1 當量)於 EtOH (10 mL)及 THF (10 mL)中之溶液中添加 Pd/C (300 mg，1.69 mmol，10%純度，1.00 當量)、$Pd(OH)_2$ (300 mg，213.62 μmol，10%純度，1.26e-1 當量)及 AcOH (101.74 mg，1.69 mmol，96.90 μL，1 當量)。將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃三次。接著在 25°C下於 H_2 (15 Psi)下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且用 THF (50 mL)洗滌。濃縮濾液，得到呈黑棕色油狀之(2*R*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(630 mg，粗物質)，且未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 C. 3-[1-甲基-6-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3150】 向(2*R*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(630 mg，1.43 mmol，1 當量)於二噁烷(8 mL)中之溶液中添加 HCl/二噁烷(4 M，8 mL，22.43 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物，得到呈黑棕色固體狀之 3-[1-甲基-6-[(3*R*)-3-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(400 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(2R)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3151】 向 3-[1-甲基-6-[(3*R*)-3-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(84.08 mg，246.27 μmol，1.2 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，205.22 μmol，1 當量)。在 25°C下攪拌混

合物 1 小時，接著添加 $NaBH(OAc)_3$ (130.49 mg，615.67 μmol，3 當量)且在 25℃下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在真空下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%甲醇/二氯甲烷之溶離劑)純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(2*R*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(80 mg，72.7 μmol，35.4%產率，96%純度)。

【3152】 **MS (ESI)** *m/z:* 1056.5 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

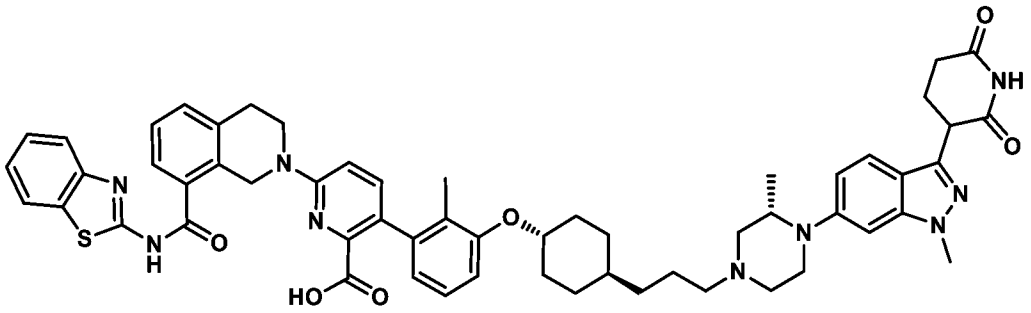
【3153】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(2*R*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(70 mg，66.27 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，203.82 當量)。在 25℃下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(27.8 mg，27.6 μmol，41.6%產率，99.1%純度)。

【3154】 **MS (ESI)** *m/z*: 500.9 $[M/2+H]^+$。

【3155】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.84 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.65 - 6.58 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.29 - 4.15 (m, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 5H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.05 - 3.00 (m,

2H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 2H), 2.33 - 2.31 (m, 3H), 2.10 - 2.07 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.81 - 1.78 (m, 2H), 1.46 - 1.20 (m, 10H), 1.13 - 1.05 (m, 5H)

實例 214. 製備化合物 278b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (3S)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3156】 將 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1.2 g，2.40 mmol，1.0 當量)、(3*S*)-3-甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.92 g，9.59 mmol，4.0 當量)、Cs_2CO_3 (2.34 g，7.19 mmol，3.0 當量)及 1,3-雙[2,6-雙(1-丙基丁基)苯基]-4,5-二氯-2*H*-咪唑-1-鎓-2-鹽;3-氯吡啶;二氯鈀(200.00 mg，205.60 μmol，0.085 當量)於 2-甲基-2-丁醇(30 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(3*S*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，1.8 mmol，76.8%產率，95.2%純度)。

【3157】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 5H), 7.32 - 7.25 (m, 3H), 6.85 - 6.78

(m, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.84 - 3.65 (m, 2H), 3.30 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.10 - 2.98 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

步驟 B. (3S)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3158】 在 N_2 氛圍下向(3*S*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，1.94 mmol，1.0 當量)於 THF (5 mL)及 EtOH (5 mL)中之溶液中添加 Pd/C (300 mg，10%純度)、$Pd(OH)_2$ (300 mg，2.14 mmol，1.10 當量)及 AcOH (11.63 mg，193.63 μmol，11.07 μL，0.1 當量)。將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃三次。接著在 25°C下於 H_2 (15 Psi)下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且用 THF (50 mL)洗滌。濃縮濾液，得到呈黑棕色固體狀之(3*S*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(930 mg，1.90 mmol，97.9%產率，90%純度)。

步驟 C. 3-[1-甲基-6-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3159】 向(3*S*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸三級丁酯(927.88 mg，2.10 mmol，1.0 當量)於 DCM (5 mL)中之混合物中添加 HCl/二噁烷(4 M，9.98 mL，18.99 當量)。在 25°C下攪拌反應物 2 小時。接著過濾反應物，得到呈白色固體狀之 3-[1-甲基-6-[(2*S*)-2-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(600 mg，1.4 mmol，70.1%產率，92.8%純度)。

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(3S)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3160】 在 25°C下將 3-[1-甲基-6-[(2*S*)-2-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(270 mg，714.54 μmol，3.48 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二

氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(3-側氧基丙基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，205.22 μmol，1.0 當量)及 $NaBH(OAc)_3$ (260.97 mg，1.23 mmol，6.0 當量)於 DCM (2 mL)中之混合物攪拌 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 15:1)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(3*S*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(60 mg，55.2 μmol，26.9%產率，97.3%純度)。

【3161】 **MS (ESI)** *m/z*: 529.1 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

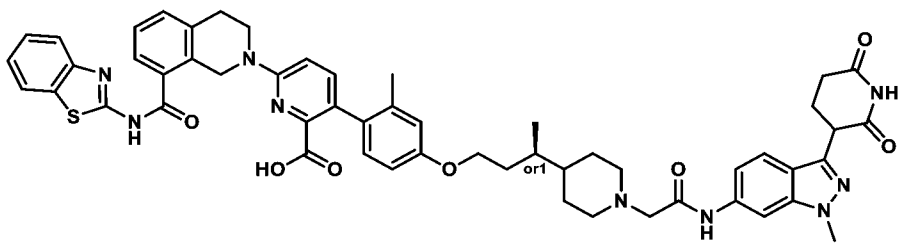
【3162】 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[3-[(3*S*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙基]環己氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(60 mg，56.80 μmol，1 當量)於 TFA (2 mL)及 DCM (2 mL)中之溶液。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(16.5 mg，14.9 μmol，26.2%產率，89.0%純度)。

【3163】 **MS (ESI)** *m/z:* 500.8 $[M/2+H]^+$。

【3164】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.84 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 4H),

7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 5H), 3.02 (m, 3H), 2.87 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.72 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 4H), 2.19 - 2.06 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H), 1.41 - 1.22 (m, 6H), 1.15 - 1.05 (m, 2H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

實例 215. 製備化合物 266a



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((3R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3165】 向 4-(3-羥基-1-甲基-丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.2 g，8.55 mmol，1.0 當量)及 4-溴-3-甲基-苯酚(1.76 g，9.40 mmol，1.1 當量)於甲苯(20 mL)中之溶液中添加 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(2.48 g，10.26 mmol，1.2 當量)。在 120°C 下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC 純化殘餘物，得到呈棕色油狀之 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.7 g，6.1 mmol，72.1%產率，97.4%純度)。

【3166】 **MS (ESI)** *m/z*: 448.2 $[M+23]^+$

【3167】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* =

2.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 4H), 2.72 - 2.54 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 4H), 1.38 (s, 10H), 1.15 - 0.97 (m, 2H), 0.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

步驟 B. 4-[(1S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3168】 藉由製備型 HPLC 純化化合物 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.4 g，3.28 mmol，1.0 當量)，得到呈棕色油狀之 4-[(1*R*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(430 mg，1.00 mmol，30.51%產率，99.32%純度)及呈棕色油狀之 4-[(1*S*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(380 mg，865.7 μmol，26.3%產率，97.1%純度)。

【3169】 **MS (ESI)** m/z: 448.2 $[M+23]^+$

【3170】 **MS (ESI)** m/z: 448.2 $[M+23]^+$

步驟 C. 4-[(1S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶之製備程序

【3171】 在 25°C下將 4-[(1*S*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(430 mg，1.01 mmol，1.0 當量)及 HCl/EtOAc (4 M，5 mL，19.83 當量)之混合物攪拌 1 小時。在減壓下濃縮混合物，得到呈棕色固體狀之 4-[(1*R*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶(380 mg，粗物質)。

【3172】 **MS (ESI)** *m/z*: 328.2 $[M+H]^+$ (^{80}Br)。

步驟 D. 2-[4-[(1S)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【3173】 向 4-[(1*R*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶(380 mg，1.05 mmol，1.0 當量，HCl)及 2-溴乙酸乙酯(157.46 mg，942.85 μmol，104.28 μL，0.9 當量)於 CH_3CN (4 mL)及 DMF (0.5 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (434.36 mg，3.14 mmol，3.0 當量)。在 60°C下攪拌混合物 1 小時。接著過濾混合物，得到濾液，

將其在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 至 4/1)純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀之 2-[4-[(1*R*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(370 mg，892.1 μmol，85.1%產率，99.4%純度)。

【3174】 **MS (ESI)** *m/z*: 414.2 $[M+2+H]^+$ (^{80}Br)。

【3175】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.03 - 3.90 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.56 - 1.43 (m, 4H), 1.33 - 1.21 (m, 2H), 1.21 - 1.15 (m, 4H), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[(3R)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3176】 將 2-[4-[(1*R*)-3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(150 mg，363.76 μmol，1.0 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(222.82 mg，363.76 μmol，1.0 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (26.49 mg，36.38 μmol，0.1 當量)及 KF (63.40 mg，1.09 mmol，25.56 μL，3.0 當量)在微波管中溶於二噁烷(2 mL)及 H_2O (0.2 mL)中。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 至 2/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[(3*R*)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(170 mg，179.1 μmol，49.2%產率，86.1%純度)。

【3177】 **MS (ESI)** *m/z*: 818.5 $[M+H]^+$

【3178】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.98 - 12.70 (m, 1H), 8.01 (d, *J* =

7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.28 (m, 5H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83 - 6.80 (m, 1H), 6.72 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.06 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.03 - 3.91 (m, 2H), 3.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.97 (m, 3H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.56 - 1.45 (m, 4H), 1.26 - 1.22 (m, 2H), 1.20 - 1.15 (m, 4H), 1.07 - 0.99 (m, 9H), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

步驟 F. 2-[4-[(1R)-3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【3179】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[(3*R*)-3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(170 mg，207.82 μmol，1.0 當量)於 THF (1.5 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之溶液中添加 LiOH•H_2O (26.16 mg，623.45 μmol，3.0 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮混合物以移除 THF，用 H_2O (5 mL)稀釋，添加 HCl (1 M)至 pH = 2，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 2-[4-[(1*R*)-3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(160 mg，粗物質)。

【3180】 **MS (ESI)** *m/z:* 790.5 $[M+H]^+$

【3181】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.15 - 12.50 (m, 1H), 8.08 - 7.96 (m, 1H), 7.86 - 7.70 (m, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 1H), 7.53 - 7.24 (m, 5H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 6.76 - 6.69 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.06 - 3.93 (m, 3H), 3.88 - 3.84 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 2.02 - 1.98 (m, 3H), 1.84 - 1.77 (m, 1H), 1.72 - 1.67 (m, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 4H), 1.23 (s, 2H), 1.03 (s, 9H), 0.87 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3182】 向 2-[4-[(1*R*)-3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]-1-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸(160 mg，202.54 μmol，1.0 當量)及 HATU (92.41 mg，243.04 μmol，1.2 當量)於 DMF (1.5 mL)中之溶液中添加 DIEA (78.53 mg，607.61 μmol，105.83 μL，3.0 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(62.77 mg，243.04 μmol，1.2 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。將混合物添加至 H_2O (10 mL)中，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈粉紅色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[(3*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(140 mg，粗物質)。

【3183】 **MS (ESI)** *m/z*: 1030.6 $[M+H]^+$

【3184】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.13 - 12.25 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 6.76 - 6.70 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.08 - 3.89 (m, 5H), 3.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.04 - 3.01 (m, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.65 - 1.44 (m, 6H), 1.41 - 1.33 (m, 2H), 1.17 (s, 2H), 1.03 (s, 9H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)

步驟 H. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-

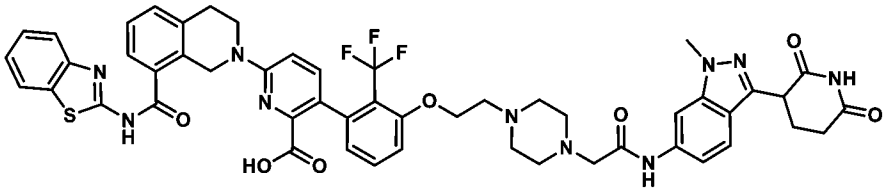
哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((3R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

【3185】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[(3*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(140 mg，135.89 μmol，1.0 當量)於 DCM (0.7 mL)中之溶液中添加 TFA (1.08 g，9.45 mmol，0.7 mL，69.57 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮混合物以移除 DCM。藉由製備型 HPLC 純化混合物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[(3*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((3R)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (26.1 mg，24.8 μmol，18.3%產率，92.5%純度)。

【3186】 **MS (ESI)** *m/z*: 974.5 $[M+H]^+$

【3187】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.99 - 12.74 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.10 - 7.94 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 6.99 - 6.88 (m, 2H), 6.82 - 6.78 (m, 1H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 5H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.66 - 2.62 (m, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 4H), 2.20 - 2.15 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.74 - 1.41 (m, 7H), 1.31 - 1.11 (m, 2H), 0.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

實例 216. 製備化合物 126



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 1-溴-3-(2-溴乙氧基)-2-(三氟甲基)苯之製備程序

【3188】 將 3-溴-2-(三氟甲基)苯酚(601 mg，1 當量，2.49 mmol)、1,2-二溴乙烷(4.68 g，2.15 mL，10 當量，24.9 mmol)及碳酸鉀(431 mg，1.25 當量，3.12 mmol)於 DMF (10 mL)中合併且在 50°C下加熱隔夜。用乙酸乙酯(100 mL)及鹽水(25 mL)稀釋反應混合物。分離各層，且經無水硫酸鎂乾燥有機層，過濾，且濃縮成油狀物，將其藉由矽膠層析(庚烷/乙酸乙酯梯度)進行純化。合併且濃縮含產物之級分，得到 1-溴-3-(2-溴乙氧基)-2-(三氟甲基)苯(602 mg，1.73 mmol，69.4%產率)。

【3189】 **MS (ESI)** *m/z*: 429.0 [M+H_2Br]+。

步驟 B. 2-(哌嗪-1-基)乙酸甲酯鹽酸鹽之製備程序

【3190】 將 4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.0 g，1 當量，3.9 mmol)及 HCl (0.71 g，4.8 mL，4 莫耳濃度，5 當量，19 mmol) (於二噁烷中之溶液形式)於 DCM (20 mL)中合併。在周圍溫度下攪拌反應物隔夜。接著將反應混合物濃縮至乾，在乙醚與己烷之混合物中濕磨固體，且再濃縮，得到 2-(哌嗪-1-基)乙酸甲酯鹽酸鹽(0.733 g，3.77 mmol，97%產率)。

【3191】 **MS (ESI)** *m/z*: 159.1 [M+H]+。

步驟 C. 2-(4-(2-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯之製備程序

【3192】 將 2-(哌嗪-1-基)乙酸甲酯鹽酸鹽(281 mg，1 當量，1.44 mmol)、1-溴-3-(2-溴乙氧基)-2-(三氟甲基)苯(602 mg，1.2 當量，1.73 mmol)及碳酸鉀(598 mg，3 當量，4.33 mmol)於 DMF (8 mL)中合併且在 50°C下加熱隔夜。用乙酸乙酯(100 mL)及鹽水(25 mL)稀釋反應混合物。分離各層，且經無水硫酸鎂乾燥有機層，過濾，且濃縮成油狀物，將其藉由矽膠層析(二氯甲烷/甲醇梯度)進行純化。合併且濃縮含產物之級分，得到 2-(4-(2-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(398 mg，936 μmol，64.9%產率)。

【3193】 **MS (ESI)** *m/z*: 426.9 $[M+H]^+$。

步驟 D. 2-(4-(2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯之製備程序

【3194】 將 2-(4-(2-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(398 mg，1 當量，936 μmol)、雙(頻哪醇合)二硼(404 mg，1.7 當量，1.59 mmol)及 $PdCl_2$(dppf) (76.4 mg，0.1 當量，93.6 μmol)於 1,4-二噁烷(5 mL)中合併。添加乙酸鉀(276 mg，3 當量，2.81 mmol)且在 90°C下攪拌反應混合物隔夜。接著用 125 mL 乙酸乙酯、25 mL 水及 25 mL 鹽水稀釋反應混合物。分離各層且再用 50 mL 鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾。在矽膠上用己烷/乙酸乙酯純化殘餘物。合併含產物之級分，濃縮，且在真空下乾燥，得到 2-(4-(2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(328 mg，694 μmol，74.2%產率)。

【3195】 **MS (ESI)** *m/z*: 473.2 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3196】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-溴

吡啶甲酸三級丁酯(327 mg，1.0 當量，579 μmol)及 2-(4-(2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(328 mg，1.2 當量，694 μmol)於 1,4-二噁烷(4.0 mL)中合併。添加磷酸三鉀(369 mg，1.16 mL，1.5 莫耳濃度，3 當量，1.74 mmol)及 cataCXium® Pd G3 (21.1 mg，0.05 當量，28.9 μmol)之水溶液。使用微波加熱在 100℃下攪拌反應物 45 分鐘，接著冷卻至周圍溫度。用 125 mL 乙酸乙酯、25 mL 水及 25 mL 鹽水稀釋反應混合物。分離各層且再用 50 mL 鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾。藉由矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。合併含產物之級分且濃縮，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(82 mg，99 μmol，17%產率)。

【3197】 **MS (ESI)** *m/z*: 831.3 [M+H]+。

步驟 F. 2-(4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸之製備程序

【3198】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯溶解於 THF (12 mL)、甲醇(3 mL)及水(3 mL)之混合物中。添加氫氧化鋰(24 mg，10 當量，0.99 mmol)且在周圍溫度下攪拌反應物隔夜。用 1N HCl 水溶液將反應物之 pH 調節至約 9-10 且在減壓下移除揮發物。藉由逆相 HPLC (ACN/水，含 0.1%甲酸)純化殘餘物。將經合併之含產物之級分凍乾隔夜，得到 2-(4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸(50 mg，61 μmol，62%產率)。

【3199】 **MS (ESI)** *m/z*: 817.1 [M+H]+。

步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3200】 將 2-(4-(2-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙酸(50 mg，1 當量，61 μmol)溶解於 DMF (5 mL)與 DIEA (40 mg，53 μL，5 當量，0.31 mmol)之混合物中。添加 HATU (28 mg，1.2.當量，73 μmol)且在周圍溫度下攪拌反應物數分鐘。接著添加 3-(6-胺基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(16 mg，1 當量，61 μmol)且在周圍溫度下攪拌反應物隔夜。用乙酸乙酯(125 mL)及鹽水(30 mL)稀釋反應混合物。分離各層，且經無水硫酸鎂乾燥有機層，過濾且濃縮，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(65 mg，61 μmol，假定定量產率)。

【3201】 **MS (ESI)** *m/z*: 1057.0 $[M+H]^+$。

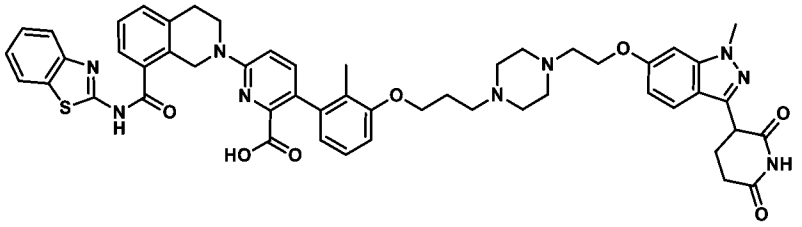
步驟 H. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3202】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(65 mg，1 當量，61 μmol)溶解於 DCM (10 mL)與三氟乙酸(3.5 g，2.4 mL，500 當量，31 mmol)之混合物中。在周圍溫度下攪拌反應物約 60 小時。在減壓下移除揮發物且藉由逆相 HPLC

純化物質。將含產物之級分凍乾隔夜，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸(40 mg，40 μmol，兩個步驟 65%產率)。^{1}H NMR 與結構一致。

【3203】 **MS (ESI)** *m/z:* 501.2 $[M+2H/2]^+$

實例 217. 製備化合物 136



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷之製備程序

【3204】 將 3-溴-2-甲基苯酚(2.00 g，1 當量，10.7 mmol)、(3-溴丙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷(3.39 g，1.25 當量，13.4 mmol)及碳酸鉀(2.22 g，1.50 當量，16.0 mmol)於 DMF 中合併且在 50°C下加熱隔夜。用乙酸乙酯(100 mL)及鹽水(25 mL)稀釋反應混合物。分離各層且經無水硫酸鎂乾燥有機層，過濾，且濃縮成油狀物，將其藉由矽膠層析(庚烷/乙酸乙酯梯度)進行純化。合併且濃縮含產物之級分，得到(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷(3.49 g，9.71 mmol，90.8%產率)。^{1}H NMR 與結構一致。

步驟 B. 三級丁基二甲基(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)丙氧基)矽烷之製備程序

【3205】 將(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷(1.00 g，1 當量，2.78 mmol)、雙(頻哪醇合)二硼(1.20 g，1.7 當量，4.73 mmol)及 $PdCl_2$(dppf)

(227 mg，0.1 當量，278 μmol)於 1,4-二噁烷(15 mL)中合併。添加乙酸鉀(819 mg，3 當量，8.35 mmol)且在 90℃下攪拌混合物隔夜。用 125 mL 乙酸乙酯、25 mL 水及 25 mL 鹽水稀釋反應混合物。分離各層且再用 50 mL 鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾。藉由矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。合併含產物之級分，濃縮，且在減壓下乾燥，得到三級丁基二甲基(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)丙氧基)矽烷(0.862 g，2.12 mmol，76.2%產率)。^{1}H NMR 與結構一致。

【3206】 **MS (ESI)** *m/z:* 407.4 [M+H]+。

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3207】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-溴吡啶甲酸三級丁酯(662 mg，1 當量，1.17 mmol)及三級丁基二甲基(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)丙氧基)矽烷(571 mg，1.2 當量，1.40 mmol)於 1,4-二噁烷(8.0 mL)中合併。將磷酸鉀(745 mg，2.34 mL，1.5 莫耳濃度，3 當量，3.51 mmol)及 cataCXium® Pd G3 (42.6 mg，0.05 當量，58.5 μmol)添加至混合物中。在 100℃下於微波中攪拌反應物 40 分鐘，接著冷卻至周圍溫度隔夜。接著用 125 mL 乙酸乙酯、25 mL 水及 25 mL 鹽水稀釋反應混合物。分離各層且再用 50 mL 鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾。藉由矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。合併含產物之級分，濃縮，且在減壓下乾燥，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(530 mg，693 μmol，59.2%產率)。

【3208】 **MS (ESI)** *m/z:* 765.3 [M+H]+。

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-羥基

丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3209】 將 TBAF (217 mg，831 µL，1.0 莫耳濃度，1.2 當量，831 µmol)之 1N 溶液於 THF 中與溶解於 THF (10.0 mL)中之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(530 mg，1 當量，693 µmol)合併。在周圍溫度下攪拌反應混合物隔夜。再添加一份 TBAF (217 mg，831 µL，1.0 莫耳濃度，1.2 當量，831 µmol)且在周圍溫度下再次攪拌反應物隔夜。接著用 125 mL 乙酸乙酯、25 mL 水及 25 mL 鹽水稀釋反應混合物。分離各層且再用 50 mL 鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾。藉由矽膠(己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。合併含產物之級分，濃縮，用乙醚與己烷之混合物濕磨，且再濃縮，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-羥基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(322 mg，495 µmol，71.4%產率)。

【3210】 **MS (ESI)** *m/z:* 651.2 [M+H]+。

步驟 E. 4-(2-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3211】 將 4-(2-羥乙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(920.5 mg，2 當量，3.997 mmol)及 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1000 mg，1 當量，1.998 mmol)溶解於二噁烷(15 mL)中。向此溶液中添加 tBuBrettPhos Pd G3 (85.38 mg，0.05 當量，99.92 µmol)，繼而添加三級丁醇鉀(269.1 mg，2.398 mL，1.0 莫耳當量，於 THF 中，1.2 當量，2.398 mmol)。接著在周圍溫度下攪拌反應物約 60 小時。用 125 mL 乙酸乙酯、25 mL 水及 25 mL 鹽水稀釋反應混合物。分離各層且再用 50 mL 鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾。藉由矽膠層析(庚烷/乙酸乙酯，含有 10% 7N NH_3 之 MeOH 溶液)純化殘餘物。濃縮含產物之級分，得到 4-(2-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-

基)氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(821 mg，1.26 mmol，63.2%產率)。

【3212】 **MS (ESI)** *m/z:* 650.3 [M+H]+。

步驟 F. 4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3213】 將 4-(2-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(821 mg，1 當量，1.26 mmol)溶解於乙酸乙酯(10 mL)中。添加鈀/碳(672 mg，10 重量%，0.25 當量，316 μmol)且將反應物在真空下脫氣，接著在周圍溫度下於 H_2 氛圍下攪拌隔夜。經預濕潤之矽藻土墊過濾反應物，在減壓下濃縮成油狀物，且再溶解於乙酸乙酯中。接著添加鈀/碳(672 mg，10 重量%，0.25 當量，316 μmol)且將反應物再次脫氣且在周圍溫度下於氫氣氛圍下攪拌約 60 小時。經預濕潤之矽藻土墊過濾反應物，且在減壓下濃縮成油狀物，得到 4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(596 mg，1.26 mmol，假定定量產率)。

【3214】 **MS (ESI)** *m/z:* 472.3 [M+H]+。

步驟 G. 3-(1-甲基-6-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽之製備程序

【3215】 將 4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(594 mg，1 當量，914 μmol)溶解於 DCM (50 mL)中，且添加含 4N HCl 之二噁烷(667 mg，4.57 mL，4.0 莫耳濃度，20 當量，18.3 mmol)。在周圍溫度下攪拌反應混合物隔夜。接著在減壓下濃縮反應物，且在乙醚及己烷之混合物中濕磨。再濃縮物質，得到 3-(1-甲基-6-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(306 mg，750 μmol，82.1%產率)。

【3216】 **MS (ESI)** *m/z:* 372.3 [M+H]+。

步驟 H. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-氯丙

氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3217】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-羥基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(322 mg，1 當量，495 μmol)溶解於 DCM (10 mL)中。添加亞硫醯氯(118 mg，72.2 μL，2 當量，990 μmol)且在周圍溫度下攪拌反應混合物隔夜。再用 DCM 及飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物。分離各層，且經無水硫酸鎂乾燥有機層，過濾，且在真空下濃縮至乾。藉由矽膠層析用己烷/乙酸乙酯純化殘餘物。合併含產物之級分，濃縮，用乙醚與己烷之混合物濕磨，且再濃縮，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(163 mg，244 μmol，49.2%產率)。

【3218】 **MS (ESI)** *m/z:* 669.1 [M+H]+。

步驟 I. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3219】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(75 mg，1 當量，0.11 mmol)及 3-(1-甲基-6-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(62 mg，1.5 當量，0.17 mmol)溶解於 DMF (0.5 mL)中。添加 DIEA (72 mg，98 μL，5 當量，0.56 mmol)且在 60°C下攪拌反應物隔夜。再添加一定量之 DIEA (72 mg，98 μL，5 當量，0.56 mmol)且在 60°C下再次攪拌反應物隔夜。藉由逆相 HPLC (ACN/水，含 0.1%甲酸)純化反應物。濃縮含產物之級分，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(110 mg，0.11 mmol，假定定量產率)。

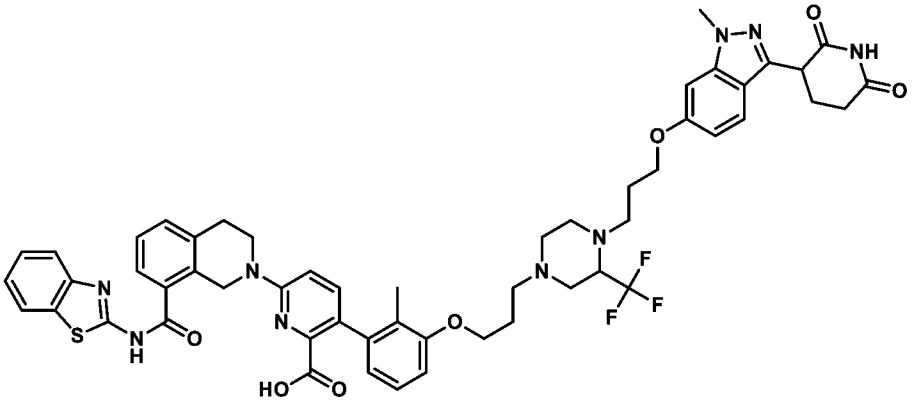
【3220】 **MS (ESI)** *m/z:* 1004.2 [M+H]+。

步驟 J. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3221】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(110 mg，1 當量，110 μmol)溶解於 DCM (30 mL)及含 HCl 之二噁烷(2.00 g，13.7 mL，4.0 莫耳濃度，500 當量，54.8 mmol)之混合物中。將反應物濃縮至乾且將殘餘物再溶解於 DMSO 中。藉由逆相 HPLC (ACN/水，含 0.1%甲酸)純化物質。合併含產物之級分且凍乾隔夜，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4- (2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(10.2 mg，10.4 μmol，兩個步驟 9.46%產率)。^{1}H NMR 與結構一致。

【3222】 **MS (ESI)** *m/z:* 948.2 [M+H]+。

實例 218. 製備化合物 165



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 4-烯丙基-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3223】 將 3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(500 mg，1 當量，1.97 mmol)、烯丙基溴(1.19 g，851 µL，5 當量，9.83 mmol)及 DIEA (2.54 g，3.43 mL，10 當量，19.7 mmol)於乙腈(8 mL)中合併且在 60°C下加熱隔夜。添加最初使用量之 1/2 的溴化物及 DIEA 且在 60°C下再繼續加熱一夜。用乙酸乙酯(100 mL)及鹽水(25 mL)稀釋反應混合物。分離各層，且經無水硫酸鎂乾燥有機層，過濾，且濃縮成油狀物，將其藉由矽膠層析(庚烷/乙酸乙酯梯度)進行純化。合併且濃縮含產物之級分，得到 4-烯丙基-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(533 mg，1.81 mmol，92.1%產率)。

【3224】 **MS (ESI)** *m/z:* 948.2 [M+H]+。

步驟 B. 4-(3-羥丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3225】 將 4-烯丙基-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(400 mg，1 當量，1.36 mmol)及 9-硼雜雙環[3.3.1]壬烷(199 mg，3.26 mL，0.5 莫耳濃度，1.2 當量，1.63 mmol)於 THF (10 mL)中合併且在周圍溫度下攪拌隔夜。將水(10 mL)添加至反應物中，繼而添加過硼酸鈉四水合物(627 mg，3 當量，4.08 mmol)且在周圍溫度下攪拌兩相混合物數小時。接著用乙酸乙酯(125 mL)、水(30 mL)及鹽水(30 mL)稀釋反應混合物。分離各層且經無水硫酸鎂乾燥有機層，過濾且藉由矽膠層析(乙酸乙酯/己烷)進行純化。合併且濃縮含產物之級分，得到 4-(3-羥丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(371 mg，1.19 mmol，87.4%產率)。

【3226】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 4.37 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.82 - 3.52 (m, 2H), 3.49 - 3.36 (m, 2H), 3.24 (s, 1H), 3.05 (d, J = 65.8 Hz, 1H), 2.85 - 2.60 (m, 4H), 1.57 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H)。

步驟 C. 4-(3-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3227】 將 4-(3-羥丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(370 mg，2 當量，

1.43 mmol)及 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(358 mg，1 當量，716 μmol)溶解於二噁烷(10 mL)中。向此混合物中添加 tBuBrettPhos Pd G3 (30.6 mg，0.05 當量，35.8 μmol)，繼而添加三級丁醇鉀(96.4 mg，859 μL，1.0 莫耳濃度，1.2 當量，859 μmol)且在周圍溫度下攪拌反應物隔夜。接著用乙酸乙酯及鹽水稀釋反應物。分離各層且再用乙酸乙酯萃取水層。經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機層，過濾，且藉由矽膠層析(乙酸乙酯/庚烷)進行純化。在真空下經週末乾燥經合併之含產物之級分，得到 4-(3-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(524 mg，假定定量產率)。

【3228】 **MS (ESI)** *m/z:* 338.8 [M+2H/2]+。

步驟 D. 4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3229】 將 4-(3-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(433 mg，1 當量，639 μmol)溶解於 EtOAc (15 mL)中。向此溶液中添加 Pd/C (340 mg，10 重量%，0.5 當量，319 μmol)。將所得混合物抽空且用氫氣球(3X)回充。在周圍溫度下於氫氣球下攪拌混合物隔夜。經矽藻土過濾反應混合物，且用乙酸乙酯沖洗濾餅。在減壓下將物質濃縮至乾且藉由矽膠層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到 4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(120 mg，217 μmol，33.9%產率)。

【3230】 **MS (ESI)** *m/z:* 554.3 [M+H]+。

步驟 E. 3-(1-甲基-6-(3-(2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽之製備程序

【3231】 將 4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙

基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(120 mg，1 當量，217 μmol)溶解於 DCM (10 mL)中。向此溶液中添加含 HCl 之二噁烷(158 mg，1.08 mL，4.0 莫耳濃度，20 當量，4.34 mmol)且在周圍溫度下攪拌反應物隔夜。在減壓下將反應物濃縮成固體，將其用乙醚/己烷濕磨，再濃縮，且在真空下乾燥隔夜，得到 3-(1-甲基-6-(3-(2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(136 mg，假定定量產率)。

【3232】 **MS (ESI)** *m/z:* 454.1 [M+H]+。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3233】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，1.0 當量，149 μmol)及 3-(1-甲基-6-(3-(2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(68 mg，1.0 當量，0.15 mmol)溶解於 NMP (1.0 mL)中。添加 DIEA (97 mg，0.13 mL，5 當量，0.75 mmol)及碘化鈉(22 mg，1 當量，0.15 mmol)且在 60°C下攪拌反應物隔夜。藉由逆相 HPLC (ACN/水，含 0.1%甲酸)純化反應物。凍乾含產物之級分，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4- (3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(16 mg，15 μmol，9.8%產率)。

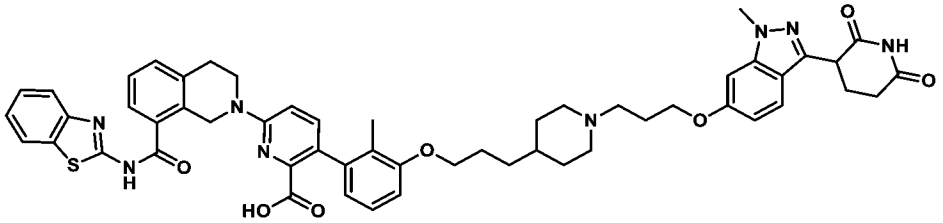
【3234】 **MS (ESI)** *m/z:* 544.0 [M+2H/2]+。

步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3235】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(16 mg，1 當量，15 μmol)溶解於 DCM (5.0 mL)中。添加三氟乙酸(1.7 g，1.1 mL，1000 當量，15 mmol)且在周圍溫度下攪拌反應物隔夜。在減壓下將反應混合物濃縮至乾且藉由逆相 HPLC (ACN/水，含 0.1%甲酸)純化所得殘餘物。合併含產物之級分且凍乾，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4- (3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(16.8 mg，14.7 μmol，100%產率)。^{1}H NMR 與結構一致。

【3236】 **MS (ESI)** *m/z:* 1030.4 [M+H]+。

實例 219. 製備化合物 172



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)丙氧基)-1-甲基-1H-吲唑之製備程序

【3237】 將 3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-1-醇(100 mg，2 當量，525 μmol)及 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(131 mg，1 當量，263 μmol)溶解於二噁烷(4 mL)中。向此混合物中添加 tBuBrettPhos Pd G3 (11.2 mg，0.05 當量，13.1 μmol)，繼而添加三級丁醇鉀(35.4 mg，315 μL，1.0 M，於

THF 中，1.2 當量，315 μmol)且在周圍溫度下混合反應物隔夜。用乙酸乙酯及鹽水稀釋反應混合物。分離各層且再用乙酸乙酯洗滌經萃取之水層。經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機層，過濾，且藉由矽膠層析(乙酸乙酯/庚烷)進行純化。合併含產物之級分，得到 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)丙氧基)-1-甲基-1H-吲唑(160 mg，假定定量產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 610.4 [M+H]+。

步驟 B. 3-(6-(3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)丙氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3238】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)丙氧基)-1-甲基-1H-吲唑(30 mg，1 當量，49 μmol)溶解於乙酸乙酯(10 mL)中。添加鈀/碳(52 mg，10 重量%，1 當量，49 μmol)且將反應混合物抽空並用氫氣(氣球)回充。將此過程重複兩次，在周圍溫度下於氫氣氛圍下攪拌混合物隔夜。接著經矽藻土床過濾反應混合物且濃縮，得到 3-(6-(3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)丙氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(21 mg，假定定量產率)，其未經進一步純化即使用。**MS (ESI)** *m/z:* 432.3 [M+H]+。

步驟 C. 3-(6-(3-羥基丙氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3239】 將 3-(6-(3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)丙氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(363 mg，1 當量，841 μmol)溶解於 THF (10 mL)中。添加 TBAF (264 mg，1.01 mL，1.0 M，於 THF 中，1.2 當量，1.01 mmol)且在周圍溫度下攪拌反應物隔夜。接著在減壓下將反應混合物濃縮至乾且藉由逆相 HPLC (ACN/水，含 0.1%甲酸)進行純化。合併含純產物之級分且在減壓下濃縮，得到 3-(6-(3-羥基丙氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(115 mg，0.36 mmol，43.1%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 318.0 [M+H]+。

步驟 D. 3-(6-(3-氯丙氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3240】 將 3-(6-(3-羥基丙氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(143 mg，1 當量，451 μmol)溶解於 DCM (10 mL)中。添加亞硫醯氯(107 mg，65.8 μL，2 當量，901 μmol)且在周圍溫度下攪拌反應物隔夜。再添加一當量之亞硫醯氯且在周圍溫度下攪拌反應物隔夜。再用 DCM 及飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物。分離各層，且經無水硫酸鎂乾燥有機層，過濾，且在減壓下濃縮至乾，得到 3-(6-(3-氯丙氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(143 mg，451 μmol，39.7%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 336.1 [M+H]+。

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

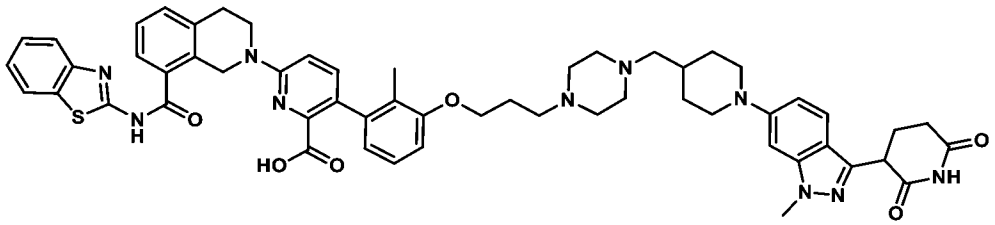
【3241】 將 3-(6-(3-氯丙氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(30 mg，1 當量，89 μmol)及 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(64 mg，1 當量，89 μmol)溶解於 NMP (1 mL)中。將 DIEA (58 mg，78 μL，5 當量，0.45 mmol)及碘化鈉(13 mg，1 當量，89 μmol)添加至反應混合物中且在 60°C下攪拌反應物隔夜。藉由逆相 HPLC (ACN/水，含 0.1%甲酸)純化反應混合物。合併且濃縮含產物之級分，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(91 mg，假定定量產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1017.5 [M+H]+。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3242】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-

(3-(1-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(90 mg，1 當量，88 μmol)溶解於 DCM (20 mL)中。添加鹽酸於二噁烷中之 4.0 M 溶液(0.16 g，1.1 mL，4.0 莫耳濃度，50 當量，4.4 mmol)且在周圍溫度下攪拌反應物隔夜。在減壓下將反應物濃縮至乾，再溶解於 ACN 與水之混合物中，且凍乾物質，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(3-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(10.6 mg，10.7 μmol，12%產率)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 17.5, 8.1 Hz, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 4H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.19 - 7.05 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.82 - 6.70 (m, 1H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.31 (dd, J = 9.3, 5.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 2H), 4.03 - 3.86 (m, 7H), 3.22 (s, 2H), 2.94 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.77 - 2.58 (m, 2H), 2.26 (d, J = 55.2 Hz, 4H), 1.83 (d, J = 58.1 Hz, 10H), 1.57 (s, 1H), 1.54 - 1.29 (m, 5H), 1.24 (d, J = 4.6 Hz, 3H)。**MS (ESI)** *m/z:* 961.4 [M+H]+。

實例 220. 製備化合物 189



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)

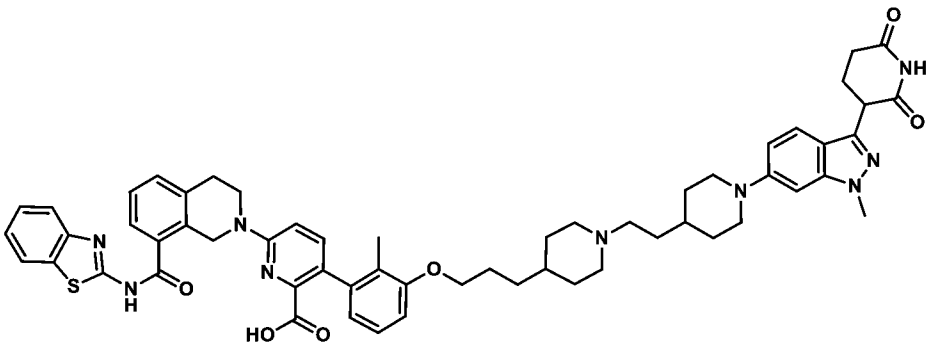
丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3243】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(83 mg，1 當量，0.12 mmol)溶解於 NMP (1 mL)中。向混合物中添加 3-(1-甲基-6-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(57 mg，1 當量，0.12 mmol)及碘化鈉(19 mg，1 當量，0.12 mmol)，繼而添加 DIEA (80 mg，0.11 mL，5 當量，0.62 mmol)。接著在 60°C下加熱混合物隔夜。藉由逆相 HPLC (ACN/水，含 0.1%甲酸)純化反應混合物。合併含產物之級分且凍乾，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(40 mg，0.038 mmol，31%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 529.5 [M+2H/2]+。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3244】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(40 mg，1 當量，38 μmol)溶解於 DCM (2.4 mL)中。向混合物中添加 0.6 mL TFA，接著在周圍溫度下攪拌反應混合物兩夜。在減壓下濃縮反應混合物且將殘餘物再懸浮於 ACN/水中並凍乾，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4- ((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸二-三氟乙酸鹽(51 mg，41 μmol，定量產率)。^{1}H NMR 與結構一致。**MS (ESI)** *m/z:* 1000.7 [M+H]+。

實例 221. 製備化合物 192



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(4-(2-(苯甲氧基)乙基)哌啶-1-基)-3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑之製備程序

【3245】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0 g，1 當量，2.0 mmol)懸浮於 1,4-二噁烷(15 mL)中。向混合物中添加 4-(2-(苯甲氧基)乙基)哌啶鹽酸鹽(0.61 g，1.2 當量，2.4 mmol)，繼而添加甲烷磺酸(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (RuPhos Pd G3, 0.17 g，0.1 當量，0.20 mmol)及 2-甲基丙-2-醇鈉(0.58 g，3.0 mL，2.0 M，於 THF 中，3 當量，6.0 mmol)。接著將混合物用 N_2 吹掃且在 100°C下加熱 2 小時。冷卻混合物，接著用乙酸乙酯及水稀釋。分離有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾。藉由 RP-HPLC 純化殘餘物。合併所需級分且在減壓下濃縮，得到 6-(4-(2-(苯甲氧基)乙基)哌啶-1-基)-3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑(0.65 g，1.0 mmol，51%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 661.5 [M+Na]+。

步驟 B. 3-(6-(4-(2-羥乙基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3246】 將 6-(4-(2-(苯甲氧基)乙基)哌啶-1-基)-3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑(650 mg，1 當量，1.02 mmol)溶解於乙酸乙酯(15 mL)中。向

混合物中添加 Pd/C (541 mg，10 重量%，0.5 當量，509 μmol)。將混合物抽空且用 H_2 (3X)回充。接著在周圍溫度下於 H_2 氛圍(氣球壓力)下攪拌混合物。過濾反應混合物且用乙酸乙酯洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，接著藉由逆相 HPLC (ACN/水，含 0.1%甲酸)純化所得粗物質，得到 3-(6-(4-(2-羥乙基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(101 mg，273 μmol，26.8%)。^{1}H NMR 與結構一致。**MS (ESI)** *m/z:* 371.3 [M+H]+。

步驟 C. 2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙醛之製備程序

【3247】 將 3-(6-(4-(2-羥乙基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(40 mg，1 當量，0.11 mmol)溶解於 DCM (4 mL)中。向混合物中添加戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane) (50 mg，37 μL，1.1 當量，0.12 mmol)。接著在周圍溫度下攪拌混合物約 1 小時。將數滴甲醇添加至反應混合物中，接著將其在減壓下濃縮，得到呈粗物質形式之 2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙醛(40 mg，假定定量產率)，其未經進一步純化即使用。**MS (ESI)** *m/z:* 369.3 [M+H]+。

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

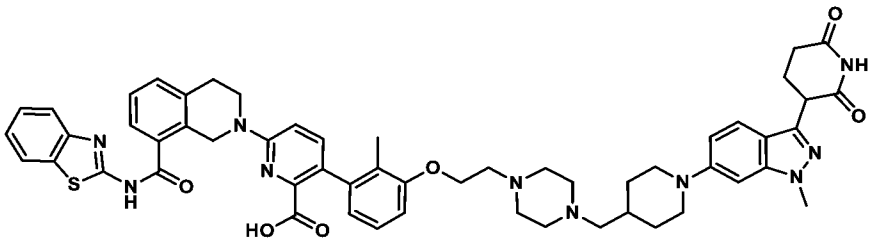
【3248】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，1 當量，84 μmol)及 2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙醛(40 mg，1.3 當量，0.11 mmol)懸浮於乙醇(8 mL)中。向混合物中添加氰基硼氫化鈉(26 mg，5 當量，0.42 mmol)，繼而添加乙酸(15 mg，14 μL，3 當量，0.25 mmol)。接著在周圍溫度下攪拌混合物隔夜。在減壓下蒸發混合物，接著藉由逆相 HPLC (ACN/

水，含 0.1%甲酸)純化殘餘物，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(51 mg，48 μmol，57%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 536.0 [M+2H/2]+。

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3249】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(30 mg，1 當量，28 μmol)溶解於 DCM (2.4 mL)中。向混合物中添加 0.6 mL TFA。接著在周圍溫度下攪拌混合物兩夜。在減壓下移除溶劑且藉由逆相 HPLC (ACN/水，含 0.1%甲酸)純化殘餘物。合併所需級分且在減壓下濃縮，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(24 mg，24 μmol，84%產率)。^{1}H NMR 與結構一致。**MS (ESI)** *m/z:* 1014.8 [M+H]+。

實例 222. 製備化合物 198



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-

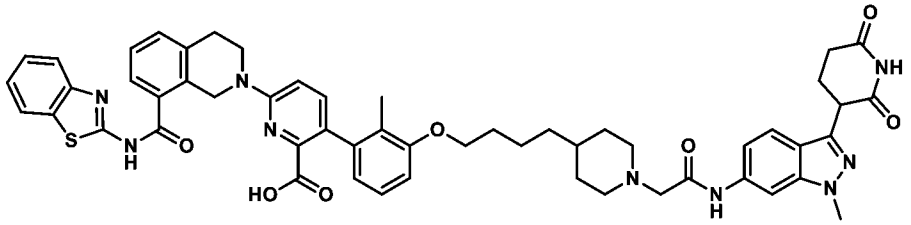
((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3250】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-氯乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，1 當量，153 μmol)、3-(1-甲基-6-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(70.4 mg，1 當量，153 μmol)及碘化鈉(27.5 mg，1.2 當量，183 μmol)合併。向此混合物中添加 DIEA (98.6 mg，133 μL，5 當量，763 μmol)。在 60°C下加熱所得混合物隔夜，冷卻，接著藉由逆相 HPLC (ACN/水，含 0.1%甲酸)直接進行純化，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(33 mg，32 μmol，21%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 522.5 [M+2H/2]+。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3251】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(33 mg，1 當量，32 μmol)溶解於 DCM (2.4 mL)中。向混合物中添加 0.6 mL TFA。接著在周圍溫度下攪拌混合物兩夜。在減壓下濃縮反應物，再懸浮於 ACN/水中，且凍乾隔夜，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4- ((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸二氟乙酸酯(40 mg，33 μmol，定量產率)。^{1}H NMR 與結構一致。**MS (ESI)** *m/z:* 987.6 [M+H]+。

實例 223. 製備化合物 203



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

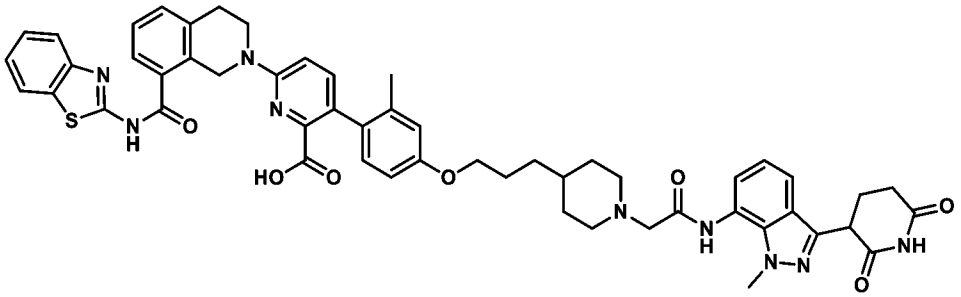
【3252】 向 2-(4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丁基)哌啶-1-基)乙酸(60 mg，1 當量，76 μmol)於 DCM (5 mL)中之溶液中添加 HATU (32 mg，1.1 當量，84 μmol)，繼而添加 3-(6-胺基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(22 mg，1.1 當量，84 μmol)及二異丙基乙胺(29 mg，40 μL，3 當量，0.23 mmol)。接著在室溫下攪拌反應溶液。16 小時後，過濾反應溶液且濃縮，得到粗物質 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續使用。**MS (ESI)** *m/z:* 1029.6 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3253】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-

(4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(78 mg，76 μmol，1 當量)於DCM (4 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1 mL)，且在室溫下攪拌反應溶液。16 小時後，濃縮反應溶液，溶解於 DMSO 中，且藉由逆相 HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(30 mg，31 μmol，41%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 974 $[M+H]^+$。^{1}H NMR 與結構一致。

實例 224. 製備化合物 236



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

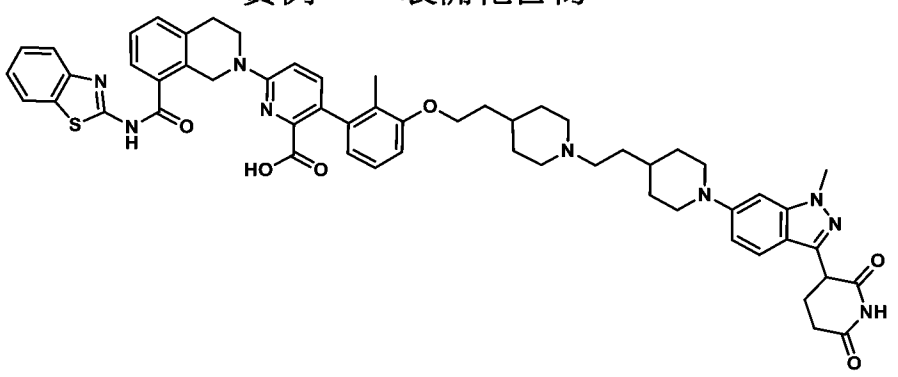
【3254】 將 2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(37 mg，1 當量，48 μmol)、3-(7-胺基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(15 mg，1.2 當量，57 μmol)、*N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒-六氟磷酸鹽(16 mg，1.2 當量，57 μmol)及 1-甲基咪唑(14 mg，13 μL，3.5 當量，0.17 mmol)之混合物懸浮於 MeCN (5 mL)

中且在室溫下攪拌反應溶液。16 小時後，濃縮反應溶液，再懸浮於乙酸乙酯及水中，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續使用。**MS (ESI)** *m/z:* 1016.6 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3255】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(49 mg，48 μmol，1 當量)於 DCM (4 mL)中之溶液中添加 1 mL 三氟乙酸且在室溫下攪拌反應溶液。12 小時後，濃縮反應溶液，將物質再懸浮於 DMSO 中，且藉由逆相 HPLC 純化物質，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(21 mg，22 μmol，46%)。**MS (ESI)** *m/z:* 960.5 $[M+H]^+$。^{1}H NMR 與結構一致。

實例 225. 製備化合物 223



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

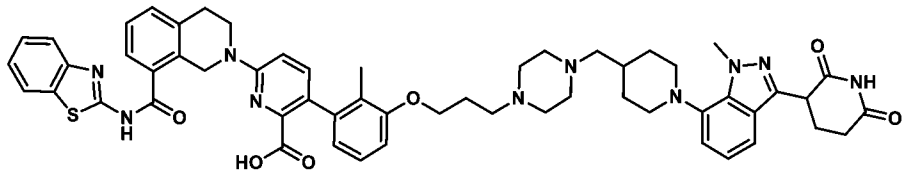
【3256】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(2-(哌啶-4-基)乙氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(77 mg，1 當量，0.11 mmol)於 DCM (5 mL)中之溶液中添加 2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙醛(41 mg，1 當量，0.11 mmol)，繼而添加氰基硼氫化鈉(35 mg，32 μL，5 當量，0.55 mmol)及乙酸(20 mg，19 μL，3 當量，0.33 mmol)。在室溫下攪拌反應溶液。14 小時後，濃縮反應溶液，再懸浮於 DMSO 中，且藉由逆相 HPLC 進行純化，得到呈灰白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(40 mg，38 μmol，34%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 529.0 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3257】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(10 mg，1 當量，9.5 μmol)於 DCM (4 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1.1 mg，0.73 μL，1 當量，9.5 μmol)且在室溫下攪拌反應溶液。16 小時後，濃縮反應溶液，再懸浮於 DMSO 中，且藉由逆相 HPLC

進行純化，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(1-(2-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(6 mg，6 μmol，60%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 501.3 $[2M+H]^+$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 10.76 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (ddd, *J* = 35.0, 14.7, 7.8 Hz, 7H), 7.00 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.17 (dd, *J* = 9.2, 5.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.82 (d, *J* = 12.4 Hz, 5H), 3.68 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.81 (d, *J* = 10.8 Hz, 3H), 2.64 (d, *J* = 11.9 Hz, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.83 (d, *J* = 5.1 Hz, 5H), 1.69 (d, *J* = 12.8 Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.41 (s, 1H), 1.33 (d, *J* = 16.1 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H)。

實例 226. 製備化合物 221



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

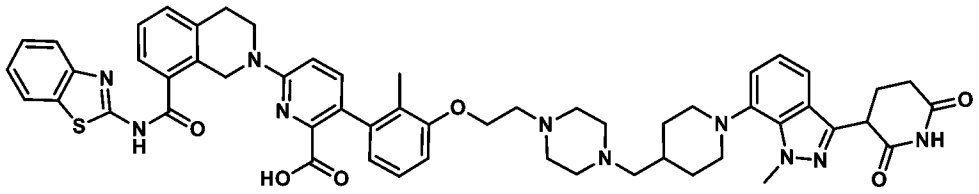
【3258】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，1 當量，149 μmol)於 NMP (1 mL)中之溶液中添加 3-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(63.4 mg，1 當量，149 μmol)，繼而添加碘化鈉(26.9 mg，1.2 當量，179 μmol)及二異丙基乙胺(96.6 mg，130 μL，5 當量，747 μmol)且在 60°C下攪拌

反應溶液。48 小時後，濃縮反應溶液，再懸浮於 DMSO 中，且藉由逆相 HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(45 mg，43 μmol，28%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 529.5 $[2M+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3259】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(45 mg，1 當量，43 μmol)於 DCM (2.4 mL)中之溶液中添加 0.6 mL TFA 且在室溫下攪拌反應溶液。40 小時後，濃縮反應溶液，再懸浮於水/乙腈中，且凍乾，得到呈灰白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4- ((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三氟乙酸鹽(55 mg，45 μmol，110%)。**MS (ESI)** *m/z:* 501.5 $[M+H]^+$；

實例 227. 製備化合物 228



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(4-

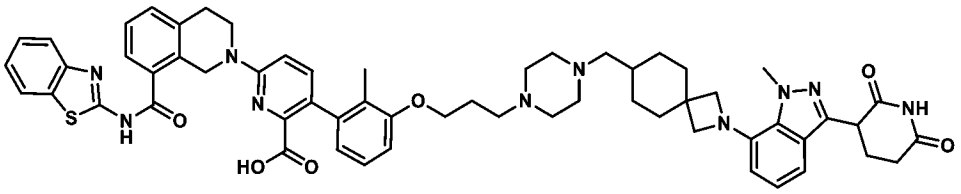
((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3260】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-氯乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，1 當量，153 μmol)懸浮於 NMP (1 mL)中。向混合物中添加 3-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(64.8 mg，1 當量，153 μmol)，繼而添加碘化鈉(27.5 mg，1.2 當量，183 μmol)及 DIEA (98.6 mg，133 μL，5 當量，763 μmol)。接著將混合物用氮氣吹掃且在 60°C下加熱。48 小時後，濃縮反應溶液，再懸浮於 DMSO 中，且藉由逆相 HPLC 進行純化，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(41 mg，39 μmol，26%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 522.5 $[2M+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3261】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(41 mg，1 當量，39 μmol)於 DCM (2.4 mL)中之溶液中添加 0.6 mL TFA 且在室溫下攪拌反應溶液。40 小時後，濃縮反應溶液，得到呈淺棕色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三氟乙酸鹽(46 mg，38 μmol，96%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 987.6 $[M+H]^+$。^{1}H NMR 與結構一致。

實例 228. 製備化合物 260



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((2-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲醇之製備程序

【3262】 在 0°C下向 7-(羥甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸三級丁酯(8.70 g，34.07 mmol)於 DCM (87.0 mL)中之經攪拌溶液中添加含 4M 鹽酸之二噁烷(43.5 mL)且在室溫下攪拌所得反應混合物。2 小時後，濃縮反應混合物，且用石油醚濕磨粗固體，得到(2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲醇(6.07 g，34.07 mmol)，其未經進一步純化即繼續使用。^{1}H NMR (DMSO-D6) δ 3.62-3.54 (m, 4H), 3.18 (d, *J* = 6.00 Hz, 2H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 3H), 0.89-0.75 (m, 2H)。

步驟 B. (2-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲醇之製備程序

【3263】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(5.0 g，9.99 mmol)及(2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲醇(3.10 g，19.98 mmol)於 1,4-二噁烷(100 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(9.76 g，29.97 mmol)且將溶液用氬氣脫氣 20 分鐘。添加 Pd-PEPPSI-IHeptCl (0.49 g，0.49 mmol)且在 100°C下攪拌所得反應混合物。16 小時後，將反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(40%乙酸乙酯/石油醚)純化所得粗物質，得到呈淡黃色固體狀之(2-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲醇(4.05 g，71 mmol，71%)。**MS (ESI)** *m/z:* 575.70 $[M+H]^+$；^{1}H NMR; 400 MHz, DMSO-d6: δ 7.84 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.48-7.26 (m, 10H), 7.15 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* =

7.60 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 6.00 Hz, 4H), 4.39 (t, *J* = 5.20 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.59 (d, *J* = 20.00 Hz, 4H), 3.23 (t, *J* = 5.60 Hz, 2H), 1.98 (d, *J* = 13.20 Hz, 2H), 1.67 (d, *J* = 10.80 Hz, 2H), 1.52-1.35 (m, 3H), 1.00 (q, *J* = 11.60 Hz, 2H)。

步驟 C. 甲烷磺酸(2-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲酯之製備程序

【3264】 向(2-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲醇(4.0 g，6.95 mmol)於 DCM (40 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(2.9 mL，20.87 mmol)，繼而添加甲烷磺醯氯(0.64 mL，8.35 mmol)且在室溫下攪拌所得反應混合物。1 小時後，用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)稀釋反應溶液且用二氯甲烷(2 x 30 mL)萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮，得到呈淡黃色固體狀之甲烷磺酸(2-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲酯(4.31 g，95%產率)，其未經進一步純化即繼續使用。

【3265】 **MS (ESI)** *m/z:* 653.6 $[M+H]^+$。

步驟 D. 4-((2-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3266】 向甲烷磺酸(2-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲酯(4.30 g，6.58 mmol)及哌嗪-1-甲酸三級丁酯(4.90 g，26.34 mmol)於 DMSO (43.0 mL)中之經攪拌溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(3.44 mL，19.76 mmol)且在 100°C下攪拌反應混合物。16 小時後，將反應溶液冷卻至室溫且用冷水稀釋以使產物自溶液中沈澱出。藉由過濾收集所得固體且藉由矽膠管柱層析(30-40% EtOAc/石油醚)進行純化，得到呈灰白色固體狀之 4-((2-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)

哌嗪-1-甲酸三級丁酯(2.84 g，3.81 mmol，58%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 743.8 $[M+H]^+$；^{1}H NMR; 400 MHz, DMSO-d6: δ 7.84 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.20 Hz, 2H), 7.41-7.26 (m, 8H), 7.15 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 7.60 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 6.00 Hz, 4H), 4.25 (s, 3H), 3.58 (d, *J* = 19.60 Hz, 4H), 3.32-3.30 (m, 3H), 2.27-2.26 (m, 4H), 2.09 (d, *J* = 7.20 Hz, 2H), 1.96 (d, *J* = 12.80 Hz, 2H), 1.70 (d, *J* = 11.20 Hz, 2H), 1.49 (t, *J* = 2.80 Hz, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.00-0.21 (m, 2H)。

步驟 E. 4-((2-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3267】 向 4-((2-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(2.50 g，3.36 mmol)於 THF (75.0 mL)中之溶液中添加氫氧化鈀/碳(2.50 g，100% w/w)且在室溫下於氫氣氛圍(60 psi)下攪拌反應混合物。4 小時後，用 THF (60 mL)稀釋反應混合物且經矽藻土過濾並用 200 mL THF:DCM (1:1)洗滌。濃縮經合併之有機溶液，得到呈淡黃色固體狀之 4-((2-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.85 g，3.26 mmol，97%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 565.4 $[M+H]^+$。

步驟 F. 3-(1-甲基-7-(7-(哌嗪-1-基甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮三氟乙酸鹽之製備程序

【3268】 在 0°C下向 4-((2-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.80 g，3.18 mmol)於 DCM (18 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(18.0 mL)，且在室溫下攪拌反應混合物。3 小時後，濃縮反應溶液，且用乙醚濕磨所得粗物質，得到呈灰白色固體狀之 3-(1-甲基-7-(7-(哌嗪-1-基甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

三氟乙酸鹽(2.75 g)，其未經進一步純化即繼續使用。**MS (ESI)** *m/z:* 465.5 $[M+H]^+$；^{1}H NMR; 400 MHz, DMSO-d6: δ 10.85 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.60 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 4.32-4.30 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.71-3.56 (br, 4H), 3.41-2.81 (br, 10H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.33-2.17 (m, 2H), 1.99 (d, *J* = 12.80 Hz, 2H), 1.74-1.71 (m, 3H), 1.51 (t, *J* = 12.80 Hz, 2H), 1.36-1.06 (m, 2H)。

步驟 G. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(4-((2-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

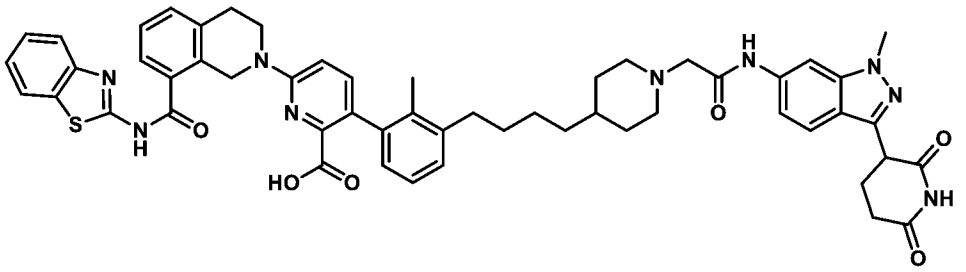
【3269】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-氯丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，90 μmol，1 當量)、3-(1-甲基-7-(7-(哌嗪-1-基甲基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(46 mg，99 μmol，1.1 當量)及碘化鈉(16 mg，0.11 mmol，1.2 當量)懸浮於 NMP (2 mL)中。向混合物中添加二異丙基乙胺(58 mg，78 μL，0.45 mmol，5 當量)。接著將混合物用氮氣吹掃且在 60℃下加熱。72 小時後，再添加二異丙基乙胺(58 mg，78 μL，0.45 mmol，5 當量)。在 60℃下攪拌混合物，接著藉由逆相 HPLC 純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((2-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(19 mg，17 μmol，19%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 549.6 $[M+2H/2]^+$。

步驟 H. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((2-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3270】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((2-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-

基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(19 mg，1 當量，17 μmol)溶解於 1,2-二氯甲烷(2.4 mL)中。向混合物中添加 0.6 mL 三氟乙酸且在室溫下攪拌混合物。48 小時後，濃縮反應溶液，將物質再懸浮於水/乙腈中，且凍乾，得到呈灰白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(4-((2-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(22 mg，17 μmol)。**MS (ESI)** *m/z:* 1041.8 $[M+H]^+$。^{1}H NMR 與結構一致。

實例 229. 製備化合物 292.



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-(3-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3271】 在 0°C下向 4-(3-羥丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(5.0 g，20.55 mmol，1.0 當量)於 DCM (50 mL)中之溶液中添加 DMP (10.46 g，24.66 mmol，7.64 mL，1.2 當量)。接著在 25°C下攪拌混合物 16 小時。接著過濾反應混合物且用乙酸乙酯(30 mL × 2)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物，將其藉由急驟矽膠層析(17-35%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈淺黃色油狀之 4-(3-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(5.5 g，19.67 mmol，95.7%產率)。

【3272】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.67 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 3.91 (m, 2H), 2.75 - 2.54 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.60 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 2H),

1.38 (s, 9H), 1.36 - 1.30 (m, 1H), 1.00 - 0.88 (m, 2H)。

步驟 B. 4-丁-3-炔基哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3273】 將 4-(3-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(5.0 g，20.72 mmol，1.0 當量)、1-重氮基-1-二甲氧基磷醯基-丙-2-酮(4.78 g，24.86 mmol，1.2 當量)及 K_2CO_3 (7.16 g，51.80 mmol，2.5 當量)於 MeOH (100 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 40°C下於 N_2 氛圍下攪拌反應混合物 16 小時。接著在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物，將其藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 20:1)進行純化，得到呈無色油狀之 4-丁-3-炔基哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.38 g，18.4 mmol，89.0%產率)。

【3274】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 3.91 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.58 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.62 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 11H), 0.94 (m, 2H)。

步驟 C. 4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁-3-炔基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3275】 將 4-丁-3-炔基哌啶-1-甲酸三級丁酯(600 mg，2.53 mmol，1.0 當量)、1-溴-3-碘-2-甲基-苯(900.79 mg，3.03 mmol，1.2 當量)、TEA (1.28 g，12.64 mmol，1.76 mL，5.0 當量)、CuI (96.29 mg，505.61 μmol，0.2 當量)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (177.44 mg，252.81 μmol，0.1 當量)於 DMF (20 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃。在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌反應混合物 16 小時。接著用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(40 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物，將其藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 20:1)進行純化，得到呈黃色油狀之 4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁-3-炔基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(950 mg，2.34 mmol，92.4%產率)。

【3276】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.70 - 2.65 (m, 1H),

2.46 (s, 4H), 1.68 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.55 - 1.49 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.06 - 0.95 (m, 2H), -0.09 (s, 3H)。

步驟 D. 4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3277】 將 4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁-3-炔基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(950 mg，2.34 mmol，1 當量)及 Rh/Al_2O_3 (300 mg，2.92 mmol，1.25 當量)於 EtOAc (10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次並用 H_2 吹掃三次。在 25°C下於 H_2 (15 Psi)氛圍下攪拌反應混合物 16 小時。過濾混合物，且用乙酸乙酯(40 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，得到呈無色油狀之 4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(700 mg，1.71 mmol，72.6%產率)。

【3278】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.52 - 2.51 (m, 3H), 2.46 (s, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.51 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.38 (s, 11H), 1.10 - 0.92 (m, 2H)。

步驟 E. 4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁基]哌啶之製備程序

【3279】 向 4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(700 mg，1.71 mmol，1.0 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 HCl/二噁烷(10 mL)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 HCl/二噁烷及 DCM，接著在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁基]哌啶(590 mg，1.70 mmol，99.7%產率)。

【3280】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 3H), 1.35 - 1.21 (m, 7H)。

步驟 F. 2-[4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【3281】 在 25°C下將 4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁基]哌啶(300 mg，865.22 μmol，

1.0 當量)、2-溴乙酸乙酯(130.04 mg，778.70 μmol，86.18 μL，0.90 當量)、TEA (262.65 mg，2.60 mmol，361.28 μL，3.0 當量)及 KI (28.73 mg，173.04 μmol，0.2 當量)於 MeCN (5 mL)中之混合物攪拌 1 小時。用水(40 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(40 mL × 3)萃取。用鹽水(40 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 2-[4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(280 mg，706.4 μmol，81.6%產率)。

【3282】 **MS (ESI)** *m/z:* 396.2 $[M+H]^+$。

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3283】 將 2-[4-[4-(3-溴-2-甲基-苯基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(280 mg，706.43 μmol，1.0 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(519.26 mg，847.71 μmol，1.2 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (102.89 mg，141.29 μmol，0.2 當量)及 K_2CO_3 (146.45 mg，1.06 mmol，1.5 當量)於二噁烷(5 mL)及 H_2O (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於微波下攪拌反應混合物 1 小時。用水(40 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(40 mL × 3)萃取。用鹽水(40 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物，將其藉由急驟矽膠層析(30-40%乙酸乙酯/石油醚)進行純化，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(270 mg，267.63 μmol，37.9%產率)。

【3284】 **MS (ESI)** *m/z:* 802.6 $[M+H]^+$

步驟 H. 2-[4-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-

2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯基]丁基]-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【3285】 在 25°C下於 N_2 氛圍下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(270 mg，336.64 μmol，1.0 當量)及 $LiOH•H_2O$ (42.38 mg，1.01 mmol，3.0 當量)於 THF (2 mL)及 H_2O (2 mL)中之混合物攪拌 12 小時。此後，添加 H_2O (5mL)，且藉由逐步添加稀 HCl 將反應混合物之 pH 調節至約 6。過濾混合物，得到呈黃色固體狀之 2-[4-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(240 mg，216.44 μmol，64.2%產率)。

【3286】 **MS (ESI)** *m/z:* 775.0 $[M+H]^+$

步驟 I. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3287】 在 25°C下將 2-[4-[4-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(100 mg，129.20 μmol，1.0 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(45.70 mg，155.04 μmol，1.2 當量，HCl)及 EDCI (37.15 mg，193.80 μmol，1.5 當量)於吡啶(2 mL)中之混合物攪拌 16 小時。接著在減壓下濃縮反應混合物，用水稀釋，且用 DCM (40 mL × 3)萃取。用鹽水(40 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物，將其藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 0:1)進行純化，得到呈紅色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(70 mg，65.68 μmol，50.8%產率)。

【3288】 **MS (ESI)** *m/z*: 1014.6 $[M+H]^+$。

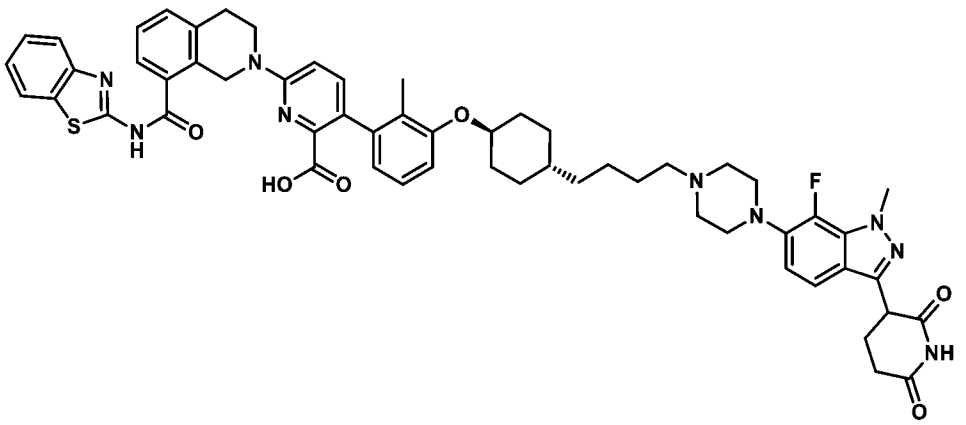
步驟 J. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【3289】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(70 mg，69.02 μmol，1.0當量)及 DCM (1.5 mL)及 TFA (0.5 mL)之混合物攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(28.14 mg，28.91 μmol，41.9%產率)。

【3290】 **MS (ESI)** *m/z:* 958.5 $[M+H]^+$。

【3291】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.01 - 12.75 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.07 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 4.98 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.04 - 3.81 (m, 6H), 3.03 (m, 2H), 2.70 - 2.56 (m, 6H), 2.54 (s, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.45 - 1.24 (m, 7H)。

實例 230：製備化合物 293a



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (E)-4-溴-2,3-二氟苯甲醛 O-甲基肟之製備程序

【3292】 向 O-甲基羥胺(6.24 g，74.66 mmol，1.1 當量，HCl)於 DME (150 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (28.14 g，203.62 mmol，3.0 當量)及 4-溴-2,3-二氟-苯甲醛(15.0 g，67.87 mmol，1.0 當量)。在 40°C下攪拌混合物 3 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之(E)-4-溴-2,3-二氟苯甲醛 O-甲基肟(52 g，粗物質)。

步驟 B. 6-溴-7-氟-1*H*-吲唑之製備程序

【3293】 向(E)-4-溴-2,3-二氟苯甲醛 O-甲基肟(26 g，103.98 mmol，1.0 當量)於 DME (260 mL)中之溶液中添加 N_2H_4•H_2O (19.42 g，380.17 mmol，18.82 mL，98%純度 ，3.66 當量) 。在 90°C下攪拌混合物 16 小時。將反應混合物冷卻至 20°C，在減壓下濃縮，添加至 H_2O 中，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。在 20°C下用石油醚濕磨殘餘物 10 分鐘，得到呈白色固體狀之 6-溴-7-氟-1*H*-吲唑(44.0 g，193.70 mmol，93.1%產率)。

【3294】 **MS (ESI)** *m/z:* 215.2 $[M + H]^+$

【3295】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.22 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 5.8, 8.5 Hz, 1H)

【3296】 **^{19}F NMR** (377 MHz, DMSO-d_6) δ = -125.15 (s, 1F)

步驟 C. 6-溴-7-氟-3-碘-1*H*-吲唑之製備程序

【3297】 向 6-溴-7-氟-1*H*-吲唑(44 g，204.63 mmol，1.0 當量)於 DMF (400 mL)中之溶液中添加 KOH (22.96 g，409.26 mmol，2.0 當量)及 I_2 (83.10 g，327.41 mmol，65.95 mL，1.6 當量)。在 25℃下攪拌混合物 16 小時。在 20℃下藉由添加飽和 Na_2SO_3 溶液(20 mL)淬滅反應混合物，用 H_2O 稀釋，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。在 20℃下用 H_2O 濕磨殘餘物 10 分鐘，得到呈淺棕色固體狀之 6-溴-7-氟-3-碘-1*H*-吲唑(49.0 g，134.96 mmol，65.9%產率)。

【3298】 **MS (ESI)** *m/z:* 341.0 $[M+H]^+$

【3299】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H)

【3300】 **^{19}F NMR** (377 MHz, DMSO-d_6) δ = -124.27 (s, 1F)

步驟 D. 6-溴-7-氟-3-碘-1-甲基-吲唑之製備程序

【3301】 向 6-溴-7-氟-3-碘-1*H*-吲唑(49.0 g，143.73 mmol，1.0 當量)於 DMF (500 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (59.59 g，431.19 mmol，3.0 當量)及 MeI (40.80 g，287.46 mmol，17.90 mL，2.0 當量)。在 40℃下攪拌混合物 16 小時。在 0℃下藉由添加飽和 NH_4Cl 溶液(100 mL)淬滅反應混合物，用 H_2O 稀釋，且用 EtOAc (1000 mL × 3)萃取。用 H_2O 洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 200/1 至 100/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-溴-7-氟-3-碘-1-甲基-吲唑(29.3 g，81.75 mmol，56.8%產率)。

【3302】 **MS (ESI)** *m/z:* 357.0 $[M+H]^+$

【3303】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 3H)

【3304】 **^{19}F NMR** (377 MHz, DMSO-d_6) δ = -126.90 (s, 1F)

步驟 E. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑之製備程序

【3305】 將 6-溴-7-氟-3-碘-1-甲基-吲唑(29.3 g，82.55 mmol，1.0 當量)、2,6-二苯甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(37.89 g，90.80 mmol，1.1 當量)、Cs_2CO_3 (80.69 g，247.64 mmol，3.0 當量)及 $Pd(dppf)Cl_2$•CH_2Cl_2 (3.37 g，4.13 mmol，0.05 當量)於 THF (300 mL)及 H_2O (30 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 200/1 至 50/1)純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑(30.35 g，53.95 mmol，65.3%產率)。

【3306】 **MS (ESI)** *m/z*: 520.2 $[M+H]^+$

【3307】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 7.27 - 7.19 (m, 6H), 6.99 (dd, *J* = 5.6, 8.4 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.23 - 4.18 (m, 3H)

【3308】 **^{19}F NMR** (377 MHz, $CDCl_3$) δ = -128.97 (s, 1F)

步驟 F. 4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3309】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑(500 mg，964.55 μmol，1 當量)、哌嗪-1-甲酸三級丁酯(359.30 mg，1.93 mmol，2 當量)、RuPhos (90.02 mg，192.91 μmol，0.2 當量)、$Pd_2(dba)_3$ (88.33 mg，96.46 μmol，0.1 當量)及 Cs_2CO_3 (942.81 mg，2.89 mmol，3 當量)於甲苯(6 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 110°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-

甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(420 mg，637.49 μmol，66.0%產率)。

【3310】 **MS (ESI)** *m/z:* 624.3 $[M+H]^+$。

【3311】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6, EC11342-39-P1B1) δ = 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.25 (m, 9H), 6.84 (dd, *J* = 7.6, 8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 12.8 Hz, 4H), 4.14 (s, 3H), 3.49 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.08 - 2.97 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)。

步驟 G. 4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3312】 在 N_2 氛圍下向 4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(400 mg，641.32 μmol，1 當量)於 EtOH (2 mL)及 THF (2 mL)中之溶液中添加 Pd/C (90.06 mg，641.32 μmol，1 當量)及 $Pd(OH)_2$ (90.06 mg，641.32 μmol，1 當量)。將懸浮液在真空下脫氣且用 H_2 吹掃數次。接著在 25°C下於 H_2 (15 psi)氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(180 mg，402.92 μmol，62.8%產率)。

【3313】 **MS (ESI)** *m/z:* 446.2 $[M+H]^+$

步驟 H. 3-(7-氟-1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3314】 在 25°C下將 4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(190 mg，426.50 μmol，1 當量)於 HCl/二噁烷(2 mL)中之溶液攪拌 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 3-(7-氟-1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(150 mg，粗物質)且未經進一步純化即用於下一步驟中。

【3315】 **MS (ESI)** *m/z:* 346.0 $[M+H]^+$。

步驟 I. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3316】 在 0°C下將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(90 mg，120.82 μmol，1 當量)及 3-(7-氟-1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(55.36 mg，144.98 μmol，1.2 當量，HCl)於 DCM (1 mL)中之溶液攪拌 2 小時。接著將 $NaBH(OAc)_3$ (76.82 mg，362.45 μmol，3 當量)添加至溶液中。在 25°C下攪拌溶液 4 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，87.50 μmol，72.4%產率)。

【3317】 **MS (ESI)** *m/z:* 1075.5 $[M+H]^+$。

步驟 J. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

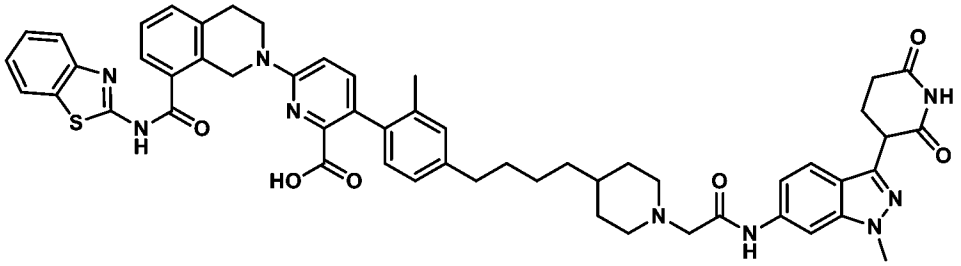
【3318】 在 25°C下將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(90 mg，83.77 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)中之溶液攪拌 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環

己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(46.43 mg，44.11 μmol，52.6%產率)。

【3319】 **MS (ESI)** *m/z:* 1018.6 $[M+H]^+$。

【3320】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 7H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.93 (dd, *J* = 9.2, 14.4 Hz, 3H), 6.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.91 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.09 (s, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.37 - 2.31 (m, 4H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 1.37 - 1.28 (m, 4H), 1.23 (s, 3H), 1.11 - 0.99 (m, 2H)。

實例 231. 製備化合物 294



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-[4-(4-溴-3-甲基-苯基)丁-3-炔基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3321】 將 1-溴-4-碘-2-甲基-苯(1.05 g，3.54 mmol，1.2 當量)、4-丁-3-炔基哌啶-1-甲酸三級丁酯(700 mg，2.95 mmol，1.0 當量)、TEA (1.49 g，14.75 mmol，2.05 mL，5.0 當量)、CuI (112.34 mg，589.88 μmol，0.2 當量)及二氯鈀三苯基磷烷(207.02 mg，294.94 μmol，0.1 當量)於 DMF (20 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯(80 mL)與水(50 mL)之間。分離有機相，用鹽水(30 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾

燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-7%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-[4-(4-溴-3-甲基-苯基)丁-3-炔基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(880 mg，2.01 mmol，68.2%產率)。

【3322】 **MS (ESI)** *m/z:* 350.0 $[M+H]^+$。

步驟 B. 4-[4-(4-溴-3-甲基-苯基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3323】 將 4-[4-(4-溴-3-甲基-苯基)丁-3-炔基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(880 mg，2.17 mmol，1.0 當量)及 Rh/Al_2O_3 (300.85 mg，2.92 mmol，1.35 當量)於 EtOAc (10 mL)中之混合物脫氣且用 H_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 H_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾混合物，且用乙酸乙酯(40 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色油狀之 4-[4-(4-溴-3-甲基-苯基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(800 mg，粗物質)。

【3324】 **MS (ESI)** *m/z:* 354.2 $[M-56+H]^+$。

步驟 C. 4-[4-(4-溴-3-甲基-苯基)丁基]哌啶之製備程序

【3325】 在 25°C下將 4-[4-(4-溴-3-甲基-苯基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(800 mg，1.95 mmol，1.0 當量)於 HCl/二噁烷(10 mL)中之溶液攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之 4-[4-(4-溴-3-甲基-苯基)丁基]哌啶(660 mg，粗物質，HCl)。

【3326】 **MS (ESI)** *m/z:* 310.2 $[M+H]^+$

【3327】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 2H), 2.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.79 (d, *J* = 13.6 Hz, 3H), 1.56 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 1.40 (dd, *J* = 6.0, 7.2 Hz, 2H), 1.25 (d, *J* = 3.6 Hz, 5H)

步驟 D. 2-[4-[4-(4-溴-3-甲基-苯基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【3328】 向 4-[4-(4-溴-3-甲基-苯基)丁基]哌啶(300 mg，865.22 μmol，1.0 當量，

HCl)及 2-溴乙酸乙酯(130.04 mg，778.70 μmol，86.18 μL，0.9 當量)於 MeCN (5 mL)中之溶液中添加 TEA (262.65 mg，2.60 mmol，361.28 μL，3.0 當量)及 KI (143.63 mg，865.22 μmol，1.0 當量)。在 40°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之 2-[4-[4-(4-溴-3-甲基-苯基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(280 mg，粗物質)。

【3329】 **MS (ESI)** *m/z:* 398.2 $[M+H]^+$

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[4-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3330】 向 2-[4-[4-(4-溴-3-甲基-苯基)丁基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(280 mg，706.43 μmol，1.0 當量)及 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(519.26 mg，847.71 μmol，1.2 當量)於二噁烷(5 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (292.90 mg，2.12 mmol，3.0 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (102.89 mg，141.29 μmol，0.2 當量)。在 100°C下攪拌混合物 2 小時。將反應混合物分配於 DCM (20 mL)與水(10 mL)之間。分離有機相，用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-39%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[4-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(320 mg，279.2 μmol，39.5%產率)。

【3331】 **MS (ESI)** *m/z:* 802.6 $[M+H]^+$

步驟 F. 2-[4-[4-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯基]丁基]-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【3332】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-

[4-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(320 mg，398.99 μmol，1.0 當量)於 THF (5 mL)及 H_2O (1 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (83.71 mg，1.99 mmol，5.0 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。用檸檬酸將反應混合物酸化至 pH = 3-4，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 2-[4-[4-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(300 mg，粗物質)。

【3333】 **MS (ESI)** *m/z:* 774.6 $[M+H]^+$

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3334】 向 2-[4-[4-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯基]丁基]-1-哌啶基]乙酸(100 mg，129.20 μmol，1.0 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(33.37 mg，129.20 μmol，1.0 當量)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加 EDCI (37.15 mg，193.80 μmol，1.5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。分離有機相，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 0:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(70 mg，66.9 μmol，51.8%產率)。

【3335】 **MS (ESI)** *m/z:* 1014.4 $[M+H]^+$

步驟 H. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶

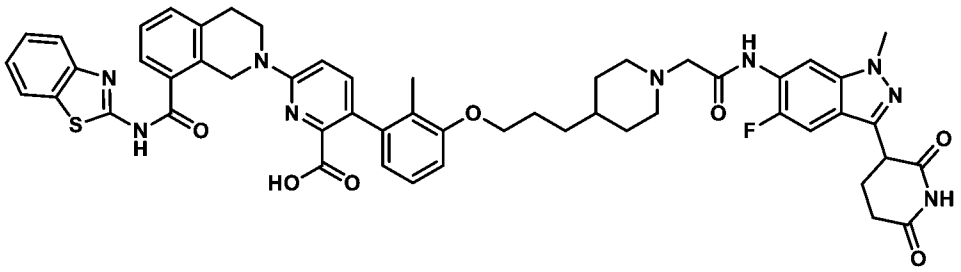
基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【3336】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(70 mg，69.02 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (7.87 mg，69.02 μmol，5.13 μL，1.0 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[4-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丁基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(25.45 mg，26.3 μmol，38.1%產率)。

【3337】 **MS (ESI)** *m/z:* 958.6 $[M+H]^+$

【3338】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*6) δ = 12.87 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.03 - 9.65 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.00 - 6.89 (m, 3H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 5H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.60 (m, 2H), 2.59 - 2.54 (m, 5H), 2.22 - 2.15 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.91 - 1.62 (m, 3H), 1.61 - 1.44 (m, 3H), 1.40 - 1.16 (m, 8H)

實例 232. 製備化合物 295



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]

丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3339】 將 3-溴-2-甲基-苯酚(600 mg，3.21 mmol，1 當量)、4-(3-羥丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(936.76 mg，3.85 mmol，1.2 當量)及 2-(三丁基-亞磷烷基)乙腈(1.55 g，6.42 mmol，2 當量)於甲苯(10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 4 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-11%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，2.91 mmol，90.7%產率)。

【3340】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.01 - 3.86 (m, 4H), 2.75 - 2.58 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.67 - 1.64 (m, 2H), 1.49 - 1.42 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.37 - 1.33 (m, 2H), 1.04 - 0.89 (m, 2H)。

步驟 B. 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶之製備程序

【3341】 在 25°C下將 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，2.91 mmol，1 當量)於 DCM (9 mL)及 TFA (1 mL)中之溶液攪拌 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮成呈白色固體狀之 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶(1.45 g，粗物質)。

步驟 C. 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【3342】 將 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]哌啶(1.3 g，2.44 mmol，1 當量，TFA)、2-溴乙酸乙酯(366.70 mg，2.20 mmol，243.01 μL，0.9 當量)及 K_2CO_3 (1.01 g，7.32 mmol，3 當量)於 MeCN (10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-25%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固

體狀之 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(700 mg，1.76 mmol，72.0%產率)。

【3343】 **MS (ESI)** *m/z:* 400.0 $[M+H]^+$

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3344】 將 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(180 mg，451.88 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(332.16 mg，542.26 μmol，1.2 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (98.73 mg，135.56 μmol，0.3 當量)及 KF (39.38 mg，677.82 μmol，15.88 μL，1.5 當量)於二噁烷(4 mL)及 H_2O (0.4 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 80°C下於微波下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-24%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(200 mg，248.7 μmol，55.0%產率)。

【3345】 **MS (ESI)** *m/z:* 804.7 $[M+H]^+$

步驟 E. 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【3346】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(200 mg，248.75 μmol，1 當量)及氫氧化鋰水合物(31.32 mg，746.26 μmol，3 當量)於 THF (2 mL)及 H_2O (0.4 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 40°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 THF。用

H_2O 稀釋所得殘餘物且用 DCM/MeOH (10:1) (3 mL × 3)萃取。用 H_2O (3 mL × 3)洗滌經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸(150 mg，粗物質)。

【3347】 **MS (ESI)** *m/z:* 776.6 $[M+H]^+$

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3348】 將 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸(80 mg，103.10 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-5-氟-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(28.48 mg，103.10 μmol，1 當量)及 EDCI (59.29 mg，309.30 μmol，3 當量)於吡啶(3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 40°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-38%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，96.69 μmol，93.7%產率)。

【3349】 **MS (ESI)** *m/z:* 1034.4 $[M+H]^+$

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

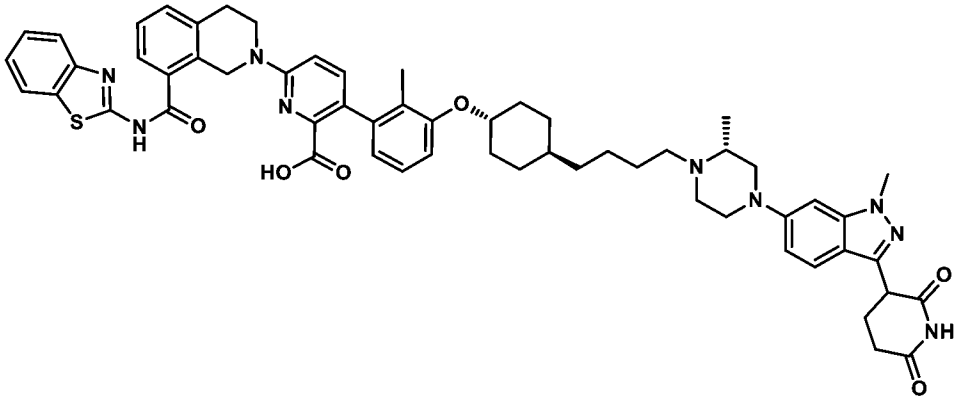
在 40°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙

基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，96.69 μmol，1當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之溶液攪拌 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(17.10 mg，16.78 μmol，17.3%產率)。

【3350】 **MS (ESI)** *m/z:* 978.8 $[M+H]^+$

【3351】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 12.69 - 12.41 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.52 - 7.28 (m, 6H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.08 - 4.86 (m, 2H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 - 3.90 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 3.04 - 3.01 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 4H), 2.34 - 2.30 (m, 4H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.82 - 1.73 (m, 4H), 1.43 - 1.40 (m, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 2H)。

實例 233. 製備化合物 297a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲酸甲酯之製備程序

【3352】 將(1s,4s)-4-羥基環己烷-1-甲酸甲酯(10.0 g，63.21 mmol，1.0 當量)、3-溴-2-甲基-苯酚(14.19 g，75.86 mmol，1.2 當量)及 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(21.36 g，88.50 mmol，1.4 當量)於甲苯(100 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 125°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-7%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀之(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲酸甲酯(76 g，139.36 mmol，粗物質)。

步驟 B. ((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)甲醇之製備程序

【3353】 在 0°C下於 N_2 下向(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲酸甲酯(25.0 g，45.84 mmol，60%純度，1.0 當量)於 THF (200 mL)中之混合物中添加 $LiAlH_4$ (1.91 g，50.43 mmol，1.1 當量)持續 10 分鐘，接著在 0°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。用 Na_2SO_4•$10H_2O$ (50 g)淬滅混合溶液，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 5/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)甲醇(34.0 g，113.20 mmol，82.3%產率)。

【3354】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 3.23 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 2.8, 12.0 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.39 - 1.30 (m, 3H), 1.09 - 1.02 (m, 2H)

步驟 C. (1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲醛之製備程序

【3355】 在-70°C下於 N_2 下向乙二醯二氯(9.33 g，73.52 mmol，6.44 mL，2.0 當量)於 DCM (80 mL)中之溶液中逐滴添加含 DMSO (11.49 g，147.04 mmol，11.49 mL，4.0 當量)之 DCM (40 mL)持續 30 分鐘。在-70°C下攪拌反應混合物 1 小時。在-70°C下於 N_2 下將含((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)甲醇(11 g，

36.76 mmol，1.0 當量)之 DCM (40 mL)添加至混合物中持續 30 分鐘。在-70°C下於 N_2 下攪拌所得混合物 1 小時。將含 TEA (22.32 g，220.56 mmol，30.70 mL，6.0 當量)之 DCM (40 mL)添加至混合物中，且在-70°C下攪拌反應混合物 1 小時。藉由添加 H_2O 淬滅反應混合物，稀釋，且用 DCM 萃取。用鹽水(400 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲醛(33.0 g，粗物質)。

【3356】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.60 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 1H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 4H), 1.54 - 1.38 (m, 4H)

步驟 D. 1-(((1r,4r)-4-((E)-4-(苯甲氧基)丁-1-烯-1-基)環己基)氧基)-3-溴-2-甲基苯之製備程序

【3357】 在-70°C下於 N_2 下於 THF (150 mL)中向溴化 3-苯甲氧基丙基(三苯基)鏻(24.80 g，50.47 mmol，1.2 當量)於 THF (150 mL)中之混合物中逐滴添加 LiHMDS (1 M ，63.09 mL ，1.5 當量)。在-50°C下攪拌混合物 3 小時，接著用(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲醛(12.5 g，42.06 mmol，1.0 當量)處理。在 25°C 下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。用 NH_4Cl 水溶液(1000 mL)淬滅混合物且用 EtOAc (1000 mL × 2)萃取。用鹽水(500 mL × 2)洗滌經合併之有機層，接著在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 1-(((1r,4r)-4-((E)-4-(苯甲氧基)丁-1-烯-1-基)環己基)氧基)-3-溴-2-甲基苯(24.0 g，50.11 mmol，59.5%產率)。

【3358】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.40 - 7.27 (m, 5H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.37 - 5.23 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 3.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.34 - 2.27 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.04 - 2.00 (m, 2H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.46 - 1.36 (m, 2H), 1.26 - 1.16 (m, 2H)。

步驟 E. 4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-1-醇之製備程序

【3359】 在 N_2 下向 1-(((1r,4r)-4-((E)-4-(苯甲氧基)丁-1-烯-1-基)環己基)氧基)-3-溴-2-甲基苯(16.0 g，37.26 mmol，1.0 當量)於乙酸乙酯(50 mL)中之溶液中添加 PtO_2 (5.08 g，22.36 mmol，0.6 當量)。將懸浮液在真空下脫氣且用 H_2 吹掃數次。在 45°C下於 H_2 (50 psi)下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈淺棕色油狀之 4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-1-醇(3.6 g，9.15 mmol，24.5%產率)。

【3360】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.331 (m, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.05 - 2.02 (m, 2H), 1.78 - 1.74 (m, 2H), 1.41 - 1.16 (m, 9H), 1.07 - 0.97 (m, 2H)

步驟 F. 4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛之製備程序

【3361】 在-70°C下於 N_2 下向乙二醯二氯(2.60 g，20.51 mmol，1.80 mL，2.0 當量)於 DCM (80 mL)中之溶液中逐滴添加含 DMSO (3.21 g，41.02 mmol，3.21 mL，4.0 當量)之 DCM (40 mL)持續 30 分鐘。在-70°C下攪拌反應混合物 1 小時。在-70°C下於 N_2 下將含 4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-1-醇(3.5 g，10.26 mmol，1.0 當量)之 DCM (40 mL)添加至混合物中持續 30 分鐘，且在-70°C下於 N_2 下攪拌所得混合物 1 小時。將含 TEA (6.23 g，61.53 mmol，8.56 mL，6.0 當量)之 DCM (40 mL)添加至混合物中且在-70°C下攪拌 1 小時。藉由添加 H_2O (400 mL)淬滅反應混合物，且用 DCM (300 mL × 1)萃取。用鹽水(400 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛(3.4 g，8.58 mmol，83.7%產率)。

【3362】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.66 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H),

7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 2.43 - 2.39 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 2H), 1.39 -1.29 (m, 2H), 1.26 - 1.26 (m, 3H), 1.07 - 0.98 (m, 2H)

步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3363】 將 4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛(3.3 g，8.33 mmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(5.10 g，8.33 mmol，1.0 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (910.09 mg，1.25 mmol，0.15 當量)及 K_2CO_3 (3.45 g，24.99 mmol，3.0 當量)於二噁烷(10 mL)及 H_2O (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 3 小時。藉由添加 H_2O (300 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(500 mL × 2)萃取。用鹽水(250 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(2.1 g，2.62 mmol，31.4%產率)。

【3364】 **MS (ESI)** *m/z:* 745.1 $[M+H]^+$。

步驟 H. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3365】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(150 mg，201.36 μmol，1 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 3-[1-甲基-6-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(75.62 mg，221.49 μmol，1.1 當量)。在 25°C下

攪拌混合物 1 小時，接著添加 $NaBH(OAc)_3$ (128.03 mg，604.08 μmol，3 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。用 H_2O (20 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (20 mL × 3)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(180 mg，粗物質)。

步驟 I. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

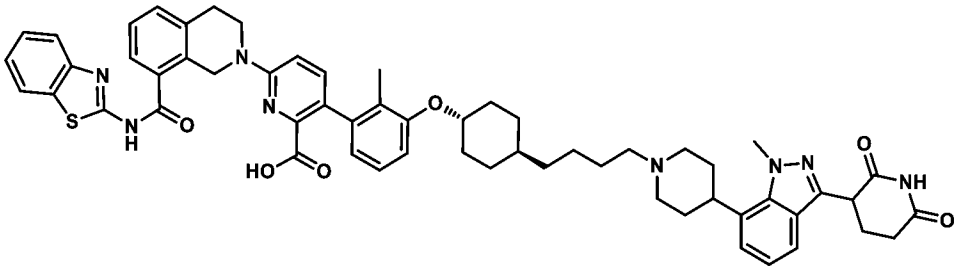
【3366】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(180 mg，75.68 μmol，1 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 TFA (3.07 g，26.92 mmol，2 mL，355.78 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(27.57 mg，26.64 μmol，35.2%產率)。

【3367】 **MS (ESI)** *m/z:* 1014.6 $[M+H]^+$。

【3368】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 4H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.27 - 4.24 (m, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 3.92 - 3.89 (m, 5H), 3.53 -

3.51 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.62 - 2.59 (m, 2H), 2.39 - 2.13 (m, 5H), 2.08 - 2.06 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.79 - 1.77 (m, 2H), 1.43 - 1.24 (m, 9H), 1.09 - 1.03 (m, 5H)

實例 234. 製備化合物 298a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3369】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(150 mg，201.36 μmol，1.0 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 AcOH (12.09 mg，201.36 μmol，11.53 μL，1.0 當量)及 3-(1-甲基-7-(哌啶-4-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(72.29 mg，221.49 μmol，1.1 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。接著將 $NaBH(OAc)_3$ (128.03 mg，604.08 μmol，3.0 當量)添加至混合物中，且在 25°C下攪拌所得混合物 11 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。用 H_2O (50 mL)稀釋殘餘物且用 DCM (50 mL × 2)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟中，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫

異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，94.76 μmol，47.0%產率)。

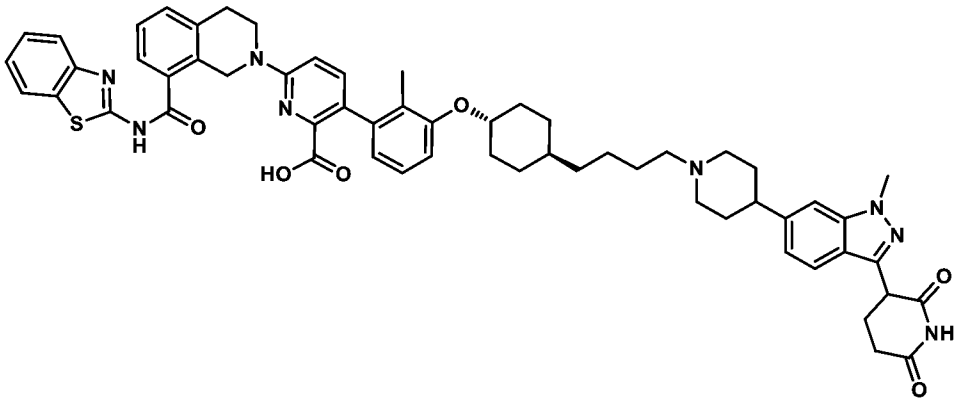
步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3370】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，94.76 μmol，1.0 當量)於 TFA (1 mL)中之溶液中添加 DCM (1 mL)。在 40°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(31.22 mg，29.96 μmol，31.6%產率)。

【3371】 **MS (ESI)** *m/z:* 1000.0 $[M+H]^+$。

【3372】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.35 (dd, *J* = 5.2, 9.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.96 - 3.89 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.08 (dd, *J* = 1.2, 9.4 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.71 - 2.65 (m, 2H), 2.36 - 2.31 (m, 4H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 1.88 (s, 5H), 1.80 (d, *J* = 12.0 Hz, 4H), 1.53 - 1.45 (m, 2H), 1.38 - 1.20 (m, 8H), 1.06 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H)

實例 235. 製備化合物 299a



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3373】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，134.24 μmol，1 當量)及 3-(1-甲基-6-(哌啶-4-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(52.58 mg，161.09 μmol，1.2 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$ (85.35 mg，402.72 μmol，3 當量)。在 25°C下攪拌混合物 15 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(155 mg，108.77 μmol，81.0%產率)。

【3374】 **MS (ESI)** *m/z:* 528.8 $[M/2+H]^+$。

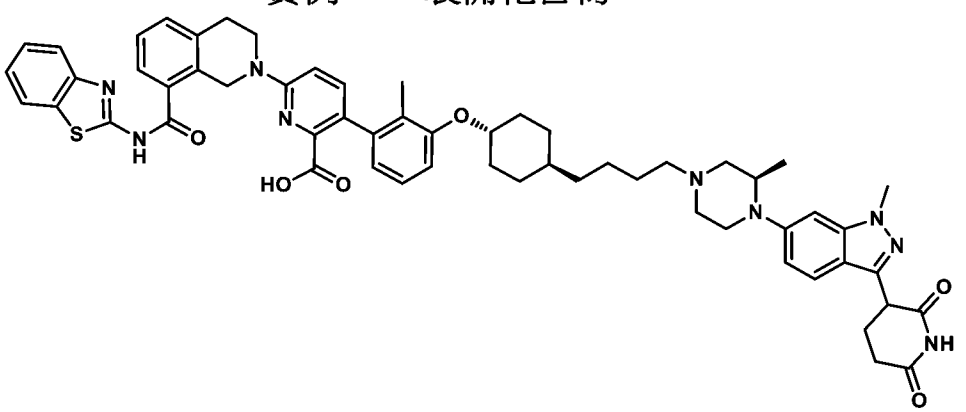
步驟 B. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3375】 在25℃下將6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(150 mg，142.14 μmol，1當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)中之混合物攪拌 15 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)- 4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(35.5 mg，34.0 μmol，23.9%產率)。

【3376】 **MS (ESI)** *m/z:* 999.8 $[M+H]^+$。

【3377】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.04 - 12.76 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.95 (dd, *J* = 8.8, 16.8 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.34 (dd, *J* = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94 - 3.89 (m, 4H), 3.62 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.05 - 2.93 (m, 4H), 2.67 (dd, *J* = 1.6, 3.6 Hz, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 4H), 1.98 - 1.92 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.68 (s, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.27 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.12 - 1.02 (m, 2H)

實例 236. 製備化合物 300a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3378】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，134.24 μmol，1 當量)及 3-[1-甲基-6-[(2*R*)-2-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(45.83 mg，134.24 μmol，1 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$ (227.61 mg，1.07 mmol，8 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 12:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(55 mg，49.84 μmol，37.1%產率)。

【3379】 **MS (ESI)** *m/z:* 1071.2 $[M+H]^+$。

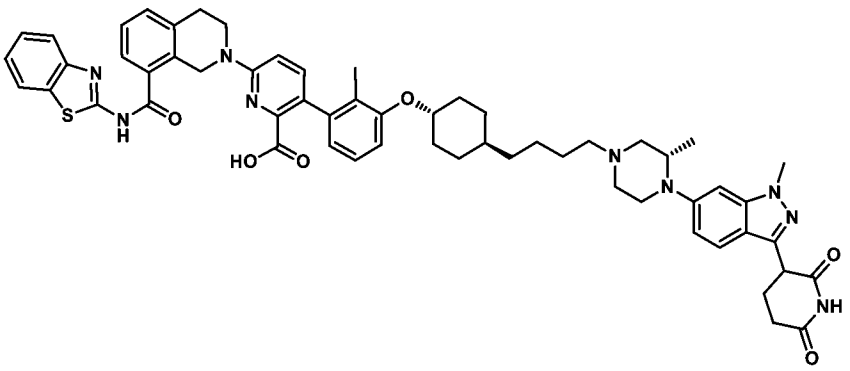
步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3380】 在 25°C下將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(55 mg，51.39 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)中之溶液攪拌 16 小時。在減壓下濃

縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3- (((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(19.08 mg，18.36 μmol，35.72%產率，97.58%純度)。

【3381】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 4H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.86 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 3.94 - 3.90 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.06 - 3.00 (m, 3H), 2.88 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.93 (s, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.82 - 1.76 (m, 2H), 1.49 - 1.22 (m, 11H), 1.02 (d, *J* = 5.6 Hz, 5H)

實例 237：製備化合物 300b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3382】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(109.10 mg，146.45 μmol，1 當量)及 3-[1-甲基-6-[(2*S*)-2-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(50 mg，146.45 μmol，1 當量)於 DCM (3 mL)中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$ (186.24 mg，878.72 μmol，6 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，53.34 μmol，36.4%產率)。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

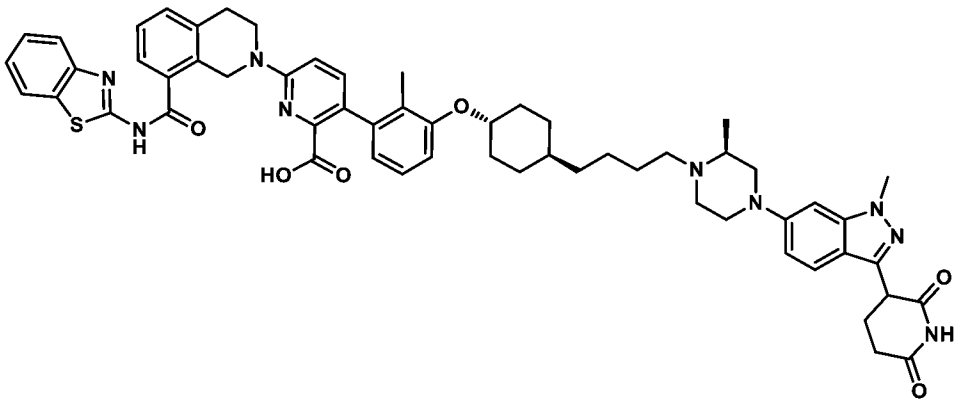
【3383】 在25°C下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，56.06 μmol，1 當量)於 DCM (2 mL)及 TFA (2 mL)中之溶液攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC (含 0.1%甲酸)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(37.55 mg，36.92 μmol，65.8%產率)。

【3384】 **MS (ESI)** *m/z:* 1014.6 $[M+H]^+$。

【3385】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.84 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d,

J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 4H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.96 - 6.85 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.64 - 6.58 (m, 1H), 5.01 - 4.91 (m, 2H), 4.29 - 4.15 (m, 2H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 5H), 3.04 - 3.01 (m, 2H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.71 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 2H), 2.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 5H), 2.18 - 2.03 (m, 5H), 1.93 - 1.86 (m, 3H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.48 - 1.42 (m, 2H), 1.39 - 1.22 (m, 7H), 1.10 - 0.98 (m, 5H)

實例 238. 製備化合物 297b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3386】 在25℃下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，134.24 μmol，1.0 當量)及 3-[1-甲基-6-[(3*S*)-3-甲基哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(60.87 mg，161.09 μmol，1.2 當量，HCl)於 DCM (2 mL)中之混合物攪拌 1 小時。向此反應混合物中添加 $NaBH(OAc)_3$ (142.25 mg，671.20 μmol，5.0 當量)且在 25°C下攪拌混合物 3 小時。用水(40 mL)稀釋反應混合物且用 DCM

(40 mL × 3)萃取。用鹽水(40 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(115 mg，107.4 μmol，80.0%產率)。

【3387】 **MS (ESI)** *m/z:* 536.1 $[M/2 + H]^+$。

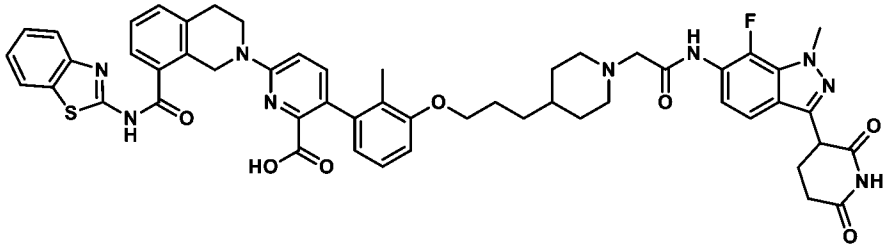
步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3388】 在25°C下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(115.00 mg，107.44 μmol，1.0 當量)、DCM (1.5 mL)及 TFA (0.5 mL)中之溶液攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 TFA 及 DCM，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，獲得呈灰白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(18.53 mg，17.26 μmol，16.0%產率)。

【3389】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 4H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 3H), 6.85 - 6.79 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 5H), 3.56 - 3.48 (m, 3H), 3.08 - 2.96 (m, 3H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 3H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.81 - 1.73 (m, 2H),

1.46 - 1.18 (m, 11H), 1.08 (m, 3H)。

實例 239. 製備化合物 302



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-7-氟-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. (E)-4-溴-2,3-二氟苯甲醛 O-甲基肟之製備程序

【3390】 向 O-甲基羥胺(6.24 g，74.66 mmol，1.1 當量，HCl)於 DME (150 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (28.14 g，203.62 mmol，3.0 當量)及 4-溴-2,3-二氟-苯甲醛(15.0 g，67.87 mmol，1.0 當量)。在 40°C下攪拌混合物 3 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之(E)-4-溴-2,3-二氟苯甲醛 O-甲基肟(52 g，粗物質)。

步驟 B. 6-溴-7-氟-1*H*-吲唑之製備程序

【3391】 向(E)-4-溴-2,3-二氟苯甲醛 O-甲基肟(26 g，103.98 mmol，1.0 當量)於 DME (260 mL)中之溶液中添加 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (19.42 g，380.17 mmol，18.82 mL，98%純度 ，3.66 當量) 。在 90°C下攪拌混合物 16 小時。將反應混合物冷卻至 20°C，在減壓下濃縮，添加至 H_2O 中，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。在 20°C下用石油醚濕磨殘餘物 10 分鐘，得到呈白色固體狀之 6-溴-7-氟-1*H*-吲唑(44.0 g，193.70 mmol，93.1%產率)。

【3392】 **MS (ESI)** *m/z:* 215.2 $[M + H]^+$

【3393】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.22 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 5.8, 8.5 Hz, 1H)

【3394】 **^{19}F NMR** (377 MHz, DMSO-d_6) δ = -125.15 (s, 1F)

步驟 C. 6-溴-7-氟-3-碘-1*H*-吲唑之製備程序

【3395】 向 6-溴-7-氟-1*H*-吲唑(44 g，204.63 mmol，1.0 當量)於 DMF (400 mL)中之溶液中添加 KOH (22.96 g，409.26 mmol，2.0 當量)及 I_2 (83.10 g，327.41 mmol，65.95 mL，1.6 當量)。在 25℃下攪拌混合物 16 小時。在 20℃下藉由添加飽和 Na_2SO_3 溶液(20 mL)淬滅反應混合物，用 H_2O 稀釋，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。在 20℃下用 H_2O 濕磨殘餘物 10 分鐘，得到呈淺棕色固體狀之 6-溴-7-氟-3-碘-1*H*-吲唑(49.0 g，134.96 mmol，65.9%產率)。

【3396】 **MS (ESI)** *m/z:* 341.0 $[M+H]^+$

【3397】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H)

【3398】 **^{19}F NMR** (377 MHz, DMSO-d_6) δ = -124.27 (s, 1F)

步驟 D. 6-溴-7-氟-3-碘-1-甲基-吲唑之製備程序

【3399】 向 6-溴-7-氟-3-碘-1*H*-吲唑(49.0 g，143.73 mmol，1.0 當量)於 DMF (500 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (59.59 g，431.19 mmol，3.0 當量)及 MeI (40.80 g，287.46 mmol，17.90 mL，2.0 當量)。在 40℃下攪拌混合物 16 小時。在 0℃下藉由添加飽和 NH_4Cl 溶液(100 mL)淬滅反應混合物，用 H_2O 稀釋，且用 EtOAc (1000 mL × 3)萃取。用 H_2O (3000 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 200/1 至 100/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-溴-7-氟-3-碘-1-甲基-吲唑(29.3 g，81.75 mmol，56.8%產率)。

【3400】 **MS (ESI)** *m/z:* 357.0 $[M+H]^+$

【3401】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 3H)

【3402】 **^{19}F NMR** (377 MHz, DMSO-d_6) δ = -126.90 (s, 1F)

步驟 E. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑之製備程序

【3403】 將 6-溴-7-氟-3-碘-1-甲基-吲唑(29.3 g，82.55 mmol，1.0 當量)、2,6-二苯甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(37.89 g，90.80 mmol，1.1 當量)、Cs_2CO_3 (80.69 g，247.64 mmol，3.0 當量)及 $Pd(dppf)Cl_2$•CH_2Cl_2 (3.37 g，4.13 mmol，0.05 當量)於 THF (300 mL)及 H_2O (30 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 200/1 至 50/1)純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑(30.35 g，53.95 mmol，65.3%產率)。

【3404】 **MS (ESI)** *m/z*: 520.2 $[M+H]^+$

【3405】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 7.27 - 7.19 (m, 6H), 6.99 (dd, *J* = 5.6, 8.4 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.23 - 4.18 (m, 3H)

【3406】 **^{19}F NMR** (377 MHz, $CDCl_3$) δ = -128.97 (s, 1F)

步驟 F. *N*-苯甲基-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-7-氟-1-甲基-吲唑-6-胺之製備程序

【3407】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-7-氟-1-甲基-1*H*-吲唑(5 g，9.65 mmol，1.0 當量)、苯基甲胺(1.55 g，14.47 mmol，1.58 mL，1.5 當量)、Cs_2CO_3 (9.43 g，28.94 mmol，3.0 當量)及 tBuBrettPhos Pd G_3 (412.07 mg，482.28 μmol，0.05 當量)於 2-甲基丁-2-醇(30 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 80°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 *N*-苯甲基-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-7-氟-1-甲基-吲唑-6-胺(8.5 g，15.46 mmol，80.1%

產率)。

【3408】 **MS (ESI)** *m/z:* 545.5 $[M+H]^+$

【3409】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 9H), 7.26 - 7.16 (m, 4H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 7.2, 8.8 Hz, 1H), 6.37 - 6.31 (m, 1H), 5.39 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 4.43 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 3H)

【3410】 **^{19}F NMR** (377 MHz, DMSO-d_6) δ = -162.61 (s, 1F)

步驟 G. 3-(6-胺基-7-氟-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3411】 在 N_2 下向 *N*-苯甲基-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-7-氟-1-甲基-吲唑-6-胺(2.0 g，3.67 mmol，1.0 當量)於 THF (40 mL)中之溶液中添加 Pd/C (1.00 g，939.67 μmol，10%純度，0.256 當量)及 $Pd(OH)_2$ (1.00 g，1.42 mmol，20%純度，0.388 當量)。將懸浮液在真空下脫氣且用 H_2 吹掃數次。在 20°C下於 H_2 (15 psi)下攪拌混合物 3 小時。過濾混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC (含 0.05%甲酸)純化殘餘物，得到呈灰色固體狀之 3-(6-胺基-7-氟-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(1336.60 mg，4.39 mmol，87.8%產率)。

【3412】 **MS (ESI)** *m/z:* 277.2 $[M+H]^+$

【3413】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.84 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.34 - 5.26 (m, 2H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H)

【3414】 **^{19}F NMR** (377 MHz, DMSO-d_6) δ = -163.31 (s, 1F)

步驟 H. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-7-氟-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3415】 向 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉

-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸(118 mg，152.07 μmol，1 當量)及 3-(6-胺基-7-氟-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(50.41 mg，182.49 μmol，1.2 當量)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加 EDCI (43.73 mg，228.11 μmol，1.5 當量)。在 25℃下攪拌混合物 2 小時。接著將反應混合物逐滴添加至水中，接著過濾且濃縮，得到呈棕色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-7-氟-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(137 mg，132.4 μmol，87.1%產率)。

【3416】 **MS (ESI)** *m/z:* 518.2 $[M/2+H]^+$。

步驟 I. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-7-氟-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

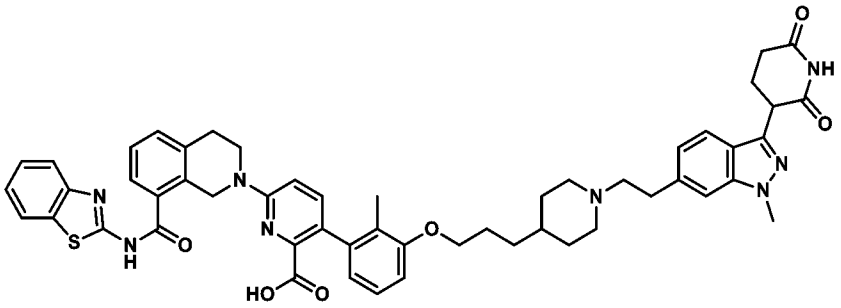
【3417】 在 25℃下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-7-氟-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(137 mg，132.47 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (3 mL)中之溶液攪拌 2 小時。在減壓下濃縮殘餘物，且藉由製備型 HPLC 純化所得殘餘物，得到呈灰白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1- [2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-7-氟-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(38.1 mg，38.95 μmol，29.4%產率)。

【3418】 **MS (ESI)** *m/z:* 978.7 $[M+H]^+$。

【3419】 **1H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.88 (dd, *J* = 3.2,6.0 Hz, 1H), 10.92 (s, 1H), 9.79 - 9.62 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.51 - 7.31 (m, 7H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H),

6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.37 (dd, *J* = 5.2, 10.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.00 - 3.94 (m, 2H), 3.92 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.04 - 3.01 (m, 2H), 2.95 - 2.88 (m, 2H), 2.20 - 2.14 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.83 - 1.70 (m, 5H), 1.45 - 1.38 (m, 2H), 1.28 (dd, *J* = 4.8, 13.2 Hz, 3H)。

實例 240. 製備化合物 303



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (*E*)-3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(2-乙氧基乙烯基)-1-甲基-1*H*-吲唑之製備程序

【3420】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1*H*-吲唑(3 g，6.00 mmol，1 當量)、(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1.42 g，7.19 mmol，1.2 當量)、K_3PO_4 (3.18 g，14.99 mmol，2.5 當量)、$Pd(OAc)_2$ (67.30 mg，299.77 μmol，0.05 當量)及二環己基-[2-(2,6-二甲氧基苯基)苯基]磷烷(2.46 g，6.00 mmol，1 當量)於 MeCN (30 ml)及 H_2O (10 ml)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*E*)-3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(2-乙氧基乙烯基)-1-甲基-1*H*-吲唑(2.8 g，5.70 mmol，95.0%產率)。

【3421】 **MS (ESI)** *m/z:* 492.3 $[M+H]^+$。

步驟 B. 2-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)乙醛之製備程序

【3422】 在 40°C下將(*E*)-3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(2-乙氧基乙烯基)-1-甲基-1*H*-吲唑(2.8 g，5.70 mmol，1 當量)於 HCOOH (30 mL)中之混合物攪拌 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 2-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)乙醛(2.5 g，粗物質)。

【3423】 **MS (ESI)** *m/z:* 464.2 $[M+H]^+$。

步驟 C. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(2,2-二甲氧基乙基)-1-甲基-1*H*-吲唑之製備程序

【3424】 將 2-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)乙醛(2.5 g，5.39 mmol，1 當量)及 TsOH (92.88 mg，539.34 μmol，0.1 當量)於 MeOH (10 ml)及甲苯(20 ml)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 130°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(2,2-二甲氧基乙基)-1-甲基-1*H*-吲唑(460 mg，902.6 μmol，16.7%產率)。

【3425】 **MS (ESI)** *m/z:* 510.4 $[M+H]^+$。

步驟 D. 3-(6-(2,2-二甲氧基乙基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3426】 在 50°C下於 H_2 氛圍下將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(2,2-二甲氧基乙基)-1-甲基-1*H*-吲唑(460.00 mg，902.68 μmol，1 當量)、Pd/C (960.63 mg，902.68 μmol，10%純度，1 當量)及 $Pd(OH)_2$ (1.27 g，902.68 μmol，10%純度，1 當量)於 THF (8 ml)中之混合物攪拌 12 小時。過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之 3-(6-(2,2-二甲氧基乙基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(330 mg，粗物質)。

【3427】 **MS (ESI)** *m/z:* 332.2 $[M+H]^+$。

【3428】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz,

1H), 7.44 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 4.8, 10.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.25 (s, 6H), 2.98 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.37 - 2.16 (m, 2H)

步驟 E. 2-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)乙醛之製備程序

【3429】 在 100°C下將 3-(6-(2,2-二甲氧基乙基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(100 mg，301.78 μmol，1 當量)於 HCOOH (2 ml)中之混合物攪拌 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈綠色固體狀之 2-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)乙醛(70 mg，粗物質)。

【3430】 **MS (ESI)** *m/z:* 286.2 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

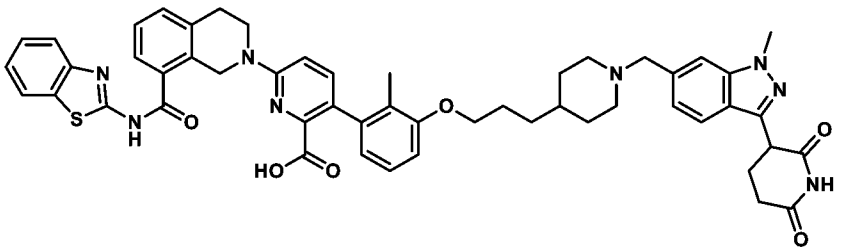
【3431】 在25°C下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸(150 mg，226.65 μmol，1 當量)、2-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)乙醛(71.13 mg，249.32 μmol，1.1 當量)及 4A MS (30 mg)於 DCM (4 ml)中之混合物攪拌 12 小時。此後，將 $NaBH(OAc)_3$ (96.07 mg，453.30 μmol，2 當量)添加至混合物中，接著在 25°C 下攪拌混合物 0.5 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(29.55 mg，28.42 μmol，12.54%產率)。

【3432】 **MS (ESI)** *m/z:* 931.6 $[M+H]^+$。

【3433】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d,

J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 3H), 7.47 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 7H), 3.02 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 2H), 2.63 (dd, *J* = 6.0, 11.6 Hz, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.79 - 1.66 (m, 4H), 1.46 - 1.25 (m, 4H), 1.24 - 1.03 (m, 3H)

實例 241. 製備化合物 304



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)甲基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-乙烯基-1*H*-吲唑之製備程序

【3434】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1*H*-吲唑(5 g，9.99 mmol，1 當量)、三氟(乙烯基)-l4-硼烷鉀鹽(1.34 g，9.99 mmol，1 當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (219.34 mg，299.77 μmol，0.03 當量)及 K_3PO_4 (3.18 g，14.99 mmol，1.5 當量)於二噁烷(27.3 mL)及 H_2O (2.7 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 80°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-15%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-乙烯基-1*H*-吲唑(4.4 g，9.83 mmol，98.39%產率)。

【3435】 **MS (ESI)** *m/z:* 448.2 $[M+H]^+$

步驟 B. 1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)乙烷-1,2-二醇之製備程序

【3436】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-乙烯基-1*H*-吲唑(1.90 g，4.25 mmol，1 當量)、$K_2OsO_4.2H_2O$ (156.43 mg，424.56 μmol，0.1 當量)及 NMO (1.49 g，12.74 mmol，1.34 mL，3 當量)於丙酮(35 mL)及 H_2O (3.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 65°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-66%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)乙烷-1,2-二醇(2.2 g，4.57 mmol，53.81%產率)。

【3437】 **MS (ESI)** *m/z:* 482.3 $[M+H]^+$

步驟 C. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-甲醛之製備程序

【3438】 在 25°C下將 1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)乙烷-1,2-二醇(2.2 g，4.57 mmol，1 當量)及 $NaIO_4$ (1.95 g，9.14 mmol，506.32 μL，2 當量)於丙酮(20 mL)及 H_2O (2 mL)中之混合物攪拌 2 小時。用飽和 Na_2SO_3 (20 mL)淬滅混合物且用 DCM (30 mL，10 mL × 3)萃取。將經合併之有機相濃縮成殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-甲醛(2 g，4.45 mmol，97.39%產率)。

【3439】 **MS (ESI)** *m/z:* 450.2 $[M+H]^+$

步驟 D. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-1-甲基-1*H*-吲唑之製備程序

【3440】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-甲醛(700 mg，1.56 mmol，1 當量)、乙二醇(483.30 mg，7.79 mmol，434.24 μL，5 當量)及 TsOH (26.82 mg，155.73 μmol，0.1 當量)於甲苯(15 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。過濾反應物且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-

1-甲基-1*H*-吲唑(500 mg，1.01 mmol，65.05%產率)。

【3441】 **MS (ESI)** *m/z:* 494.2 $[M+H]^+$。

步驟 E. 3-(6-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3442】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-1-甲基-1*H*-吲唑(500 mg，1.01 mmol，1 當量)、Pd/C (600 mg，563.80 μmol，10%純度，0.557 當量)及 $Pd(OH)_2$ (600 mg，427.23 μmol，10%純度，0.422 當量)於 THF (15 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-66%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(6-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(260 mg，816.31 μmol，80.58%產率)。

【3443】 **MS (ESI)** *m/z:* 316.1 $[M+H]^+$。

步驟 F. 3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-甲醛之製備程序

【3444】 將 3-(6-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(100 mg，317.13 μmol，1 當量)於 HCOOH (3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-甲醛(100 mg，粗物質)。

【3445】 **MS (ESI)** *m/z:* 272.0 $[M+H]^+$。

步驟 G. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)甲基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

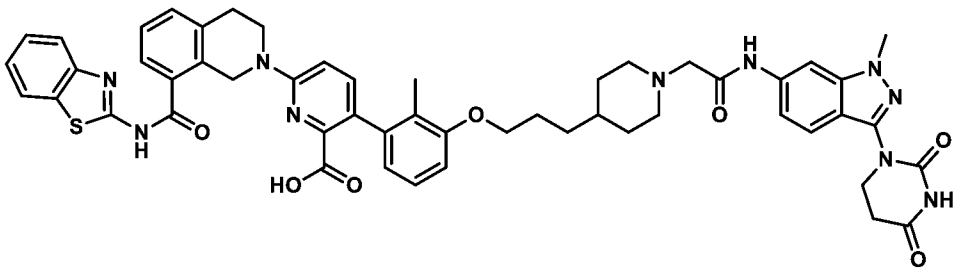
【3446】 用 DIEA (0.5 mL)將含有 3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-甲醛(100 mg，368.64 μmol，1 當量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二

氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸(243.97 mg，368.64 μmol，1 當量)及 DCM (3 mL)之混合物的 pH 調節至約 6。在 40°C下攪拌混合物 2 小時，接著添加 $NaBH(OAc)_3$ (234.39 mg，1.11 mmol，3 當量)。接著在 40°C下攪拌反應混合物 0.5 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)甲基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(25.22 mg，26.94 μmol，7.31%產率)。

【3447】 **MS (ESI)** *m/z:* 917.8 $[M+H]^+$。

【3448】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.99 - 12.77 (m, 1H), 10.94 - 10.85 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.36 (td, *J* = 7.6, 11.2 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.38 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 - 3.88 (m, 4H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.75 - 2.59 (m, 4H), 2.40 - 2.31 (m, 4H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.85 - 1.69 (m, 4H), 1.52 - 1.20 (m, 6H)

實例 242. 製備化合物 317



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3449】 向 2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(100 mg，128.87 μmol，1 當量)於吡啶(3 mL)中之溶液中添加 EDCI (32.12 mg，167.54 μmol，1.3 當量)及 1-(6-胺基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(43.4 mg，167.54 μmol，1.3 當量)。在 40°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，繼而添加 DCM (50 mL)及水(50 mL)。用 DCM (15 mL × 2)洗滌水層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(150 mg，125.34 μmol，97.26%產率)。

【3450】 **MS (ESI)** *m/z*: 1017.7 $[M+H]^+$

步驟 B. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

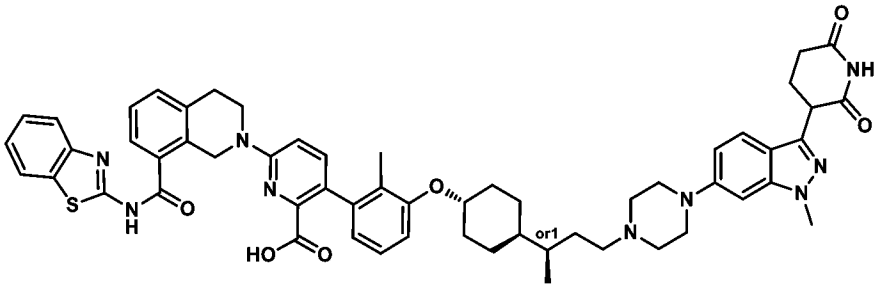
【3451】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(150 mg，147.46 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (3.07 g，26.93 mmol，2 mL，182.59 當量)。在 40°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-

1(2*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(54.02 mg，56.94 μmol，38.61%產率)。

【3452】 **MS (ESI)** *m/z:* 961.6 $[M+H]^+$

【3453】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.07 - 12.69 (m, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.22 - 9.76 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 7H), 3.11 - 3.06 (m, 1H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.75 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.40 - 2.20 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.81 - 1.69 (m, 4H), 1.45 - 1.30 (m, 5H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H)

實例 243. 製備化合物 310a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. (1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲酸甲酯之製備程序

【3454】 向(1s,4s)-4-羥基環己烷-1-甲酸甲酯(5 g，31.61 mmol，1 當量)及 3-溴-2-甲基-苯酚(7.09 g，37.93 mmol，1.2 當量)於甲苯(50 mL)中之溶液中添加 2-(三

丁基-亞磷烷基)乙腈(9.15 g，37.93 mmol，1.2 當量)。在 110°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC (含 0.1%甲酸)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲酸甲酯(4 g，12.22 mmol，19.34%產率)。

【3455】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 4H)

步驟 B. (1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲酸之製備程序

【3456】 向(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲酸甲酯(3.95 g，12.07 mmol，1 當量)於 THF (100 mL)及 H_2O (10 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (1.52 g，36.21 mmol，3 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由逐步添加 1M 稀 HCl 將殘餘物之 pH 調節至約 3。將反應混合物分配於 DCM (20 mL)與 H_2O (5 mL)之間。分離有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲酸(3.6 g，10.84 mmol，44.92%產率)。

【3457】 **MS (ESI)** *m/z:* 314.1 $[M+H]^+$。

【3458】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 4H), 1.65 - 1.52 (m, 4H)

步驟 C. (1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)-N-甲氧基-N-甲基環己烷-1-甲醯胺之製備程序

【3459】 向(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲酸(3.4 g，10.86 mmol，1 當量)及 N-甲氧基甲胺(3.18 g，32.57 mmol，3 當量，HCl)於 DCM (5 mL)中之溶液中添加 HATU (6.19 g，16.28 mmol，1.5 當量)及 TEA (5.49 g，54.28 mmol，

7.56 mL，5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)-N-甲氧基-N-甲基環己烷-1-甲醯胺(3.3 g，8.69 mmol，80.04%產率，93.8%純度)。

【3460】 **MS (ESI)** *m/z:* 356.1 $[M+H]^+$。

【3461】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCL_3$) δ = 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (dd, *J* = 2.8, 12.4 Hz, 2H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.57 - 1.46 (m, 2H)

步驟 D. 1-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)乙-1-酮之製備程序

【3462】 將(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)-N-甲氧基-N-甲基環己烷-1-甲醯胺(3.1 g，8.70 mmol，1 當量)於 THF (30 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。向此混合物中緩慢添加 MeMgBr (3 M，5.80 mL，2 當量)。在-78°C下於 N_2 氛圍下攪拌反應混合物 0.5 小時。將混合物緩慢升溫至 25°C且在 N_2 氛圍下攪拌 15.5 小時。藉由添加飽和 NH_4Cl (10 mL)淬滅反應混合物且用 DCM (50 mL × 2)萃取。用鹽水(5 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 1-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)乙-1-酮(2.7 g，粗物質)。

【3463】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.16 - 7.13 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 4.27 (d, *J* = 4.8, 9.2 Hz, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.25 - 2.21 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.09 - 2.03 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.47 - 1.35 (m, 4H)

步驟 E. (E)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-2-烯酸乙酯之製備程序

【3464】 將 2-二乙氧基磷醯基乙酸乙酯(2.16 g，9.64 mmol，1.91 mL，1.2 當量)於 THF (9 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。向此混合物中緩慢添加

LiHMDS (1 M，12.05 mL，1.5 當量)。在-78℃下於 N_2 氛圍下攪拌反應混合物 0.5 小時。向反應混合物中添加含 1-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)乙-1-酮(2.5 g，8.03 mmol，1 當量)之 THF (20 mL)。將混合物緩慢升溫至-25℃且在 N_2 氛圍下攪拌 2.5 小時。藉由添加飽和 NH_4Cl (10 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(10 mL × 2)萃取。用鹽水(5 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-8%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(E)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-2-烯酸乙酯(1.7 g，4.27 mmol，53.11%產率)。

【3465】 **MS (ESI)** *m/z:* 383.1 $[M+H]^+$。

【3466】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.33 - 3.27 (m, 1H), 2.21 (s, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.62 - 1.48 (m, 1H), 1.43 (t, *J* = 10.0 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

步驟 F. 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁酸乙酯之製備程序

【3467】 在 N_2 下向(E)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-2-烯酸乙酯(1.7 g，4.46 mmol，1 當量)於 EtOH (30 mL)中之溶液中添加 PtO_2 (126.55 mg，445.84 μmol，80%純度，0.1 當量)。將懸浮液在真空下脫氣且用 H_2 吹掃數次。在 25℃下於 H_2 (15psi)下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁酸乙酯(1.7 g，粗物質)。

【3468】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 2H), 4.26 - 4.14 (m, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (dd, *J* = 5.2, 14.8 Hz, 1H), 2.29 - 2.15 (m, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.68 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.38 - 1.26 (m, 2H), 1.26 - 1.06 (m, 6H), 0.89 - 0.80 (m, 3H)

步驟 G. 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-1-醇之製備程序

【3469】 向 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁酸乙酯(1.7 g，4.43 mmol，1 當量)於 THF (17 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (168.33 mg，4.43 mmol，1 當量)。在 0°C下攪拌混合物 2 小時。用 Na_2SO_4•10 H_2O (100 mg)淬滅反應混合物且緩慢升溫至 20°C。過濾混合物且用 DCM (50 mL)洗滌。接著在減壓下濃縮有機層，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-1-醇(600 mg，1.64 mmol，36.91%產率)。

步驟 H. (R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-1-醇之製備程序

【3470】 藉由 SFC 分離 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-1-醇(480 mg，1.41 mmol，1 當量)，得到呈白色固體狀之(R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-1-醇(90 mg，240.24 μmol，17.08%產率)。

【3471】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 1H), 3.50 - 3.34 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.56 - 1.42 (m, 2H), 1.38 - 1.28 (m, 3H), 1.21 - 1.10 (m, 3H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

步驟 I. (R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛之製備程序

【3472】 向(R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-1-醇(90 mg，263.71 μmol，1 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 DMP (111.85 mg，263.71 μmol，81.70 μL，1 當量)。在 0°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 6:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛(50 mg，130.87 μmol，49.63%產率)。

【3473】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.67 (s, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 4.29 - 4.16 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 4H), 2.08 (d, J = 10.8 Hz, 2H),

2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.24 - 1.11 (m, 6H), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

步驟 J. 3-(6-(4-((R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3474】 在 25℃下將(R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛(40 mg，117.90 μmol，1 當量)及 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(42.46 mg，129.69 μmol，1.1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液在 25℃下攪拌 15.5 小時。將 $NaBH(OAc)_3$ (74.96 mg，353.70 μmol，3 當量)添加至反應混合物中，且在 25℃下攪拌所得混合物 0.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(6-(4-((R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(40 mg，60.86 μmol，51.62%產率)。

【3475】 **MS (ESI)** *m/z:* 652.3 $[M+H]^+$。

步驟 K. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3476】 向 3-(6-(4-((R)-3-((1r,4R)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(40 mg，61.48 μmol，1 當量)及 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(45.19 mg，73.77 μmol，1.2 當量)於二噁烷(2 mL)及 H_2O (0.1 mL)中之溶液中添加[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(4.48 mg，6.15 μmol，0.1 當量)及 KF (10.71 mg，184.43 μmol，4.32 μL，3 當量)。在 100℃下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%二氯甲烷:甲醇)純化殘餘物，

得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(35 mg，29.06 μmol，47.27%產率)。

【3477】 **MS (ESI)** *m/z:* 529.2 $[1/2M+H]^+$。

步驟 L. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

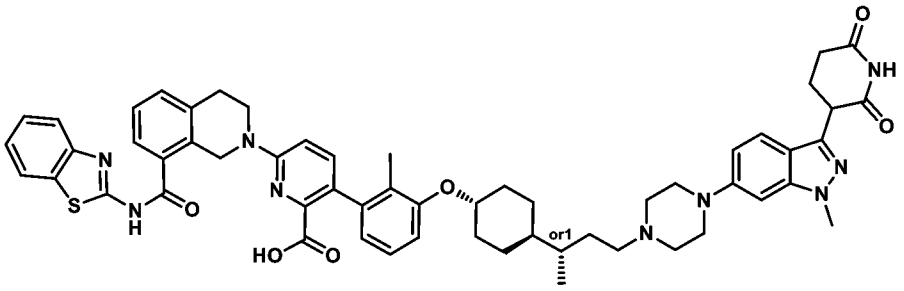
【3478】 在25℃下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(35 mg，33.13 μmol，1 當量)於 DCM (0.5 mL)及 TFA (0.2 mL)中之溶液攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3- (((1R,4r)-4-((2R)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (20.05 mg，19.22 μmol，58.02%產率)。

【3479】 **MS (ESI)** *m/z:* 501.0 $[M/2+H]^+$。

【3480】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.97 - 12.74 (m, 1H), 10.87 (s, 1H),

8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 4H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.28 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.97 (s, 4H), 3.92 (s, 5H), 3.64 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.09 - 2.99 (m, 4H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.39 - 2.21 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 3H), 1.58 - 1.48 (m, 1H), 1.46 - 1.32 (m, 3H), 1.31 - 1.18 (m, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

實例 244. 製備化合物 310b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. (*S*)-3-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛之製備程序

【3481】 在 0°C下向(*S*)-3-((1*r*,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-1-醇(110 mg，322.31 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 DMP (150.38 mg，354.55 μmol，109.84 μL，1.1 當量)。在 0°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 6:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*S*)-3-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛(80 mg，

211.73 μmol，65.69%產率)。

步驟 B. 3-(6-(4-((*S*)-3-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3482】 在 25°C下向(*S*)-3-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛(70 mg，206.33 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(97.59 mg，268.23 μmol，1.3 當量，HCl)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。接著在 25°C下將 $NaBH(OAc)_3$ (174.92 mg，825.31 μmol，4.0 當量)添加至混合物中。在 25°C下攪拌反應混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 20:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(6-(4-((*S*)-3-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(100 mg，153.69 μmol，74.49%產率)。

【3483】 **MS (ESI)** *m/z:* 650.3 $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((2*S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3484】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(101.68 mg，165.99 μmol，1.2 當量)、3-(6-(4-((*S*)-3-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(90 mg，138.32 μmol，1.0 當量)、KF (24.11 mg，414.97 μmol，9.72 μL，3.0 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(20.15 mg，27.66 μmol，0.2 當量)於二噁烷(1 mL)及 H_2O (0.1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟

矽膠層析(0-10% DCM/MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4- ((2*S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，96.33 μmol，69.64%產率)。

【3485】 **MS (ESI)** *m/z:* 1057.7 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

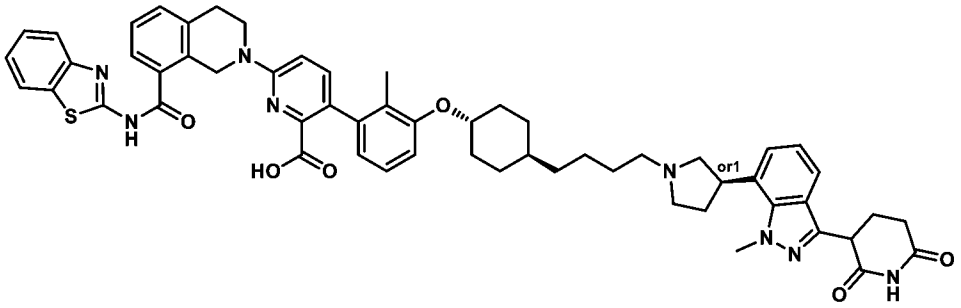
【3486】 在25℃下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((2*S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(110 mg，104.14 μmol，1.0 當量)於 TFA (0.5 mL)及 DCM (0.5 mL)中之溶液攪拌 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (24.29 mg，22.70 μmol，21.80%產率)。

【3487】 **MS (ESI)** *m/z:* 501.1 $[M/2+H]^+$。

【3488】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz,

1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.29 - 4.13 (m, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 5H), 3.22 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 5H), 2.42 - 2.23 (m, 4H), 2.17 - 2.07 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.48 - 1.14 (m, 8H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)

實例 245. 製備化合物 321a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛之製備程序

【3489】 在-70°C下於 N_2 氛圍下將 DMSO (274.73 mg，3.52 mmol，274.73 μL，4 當量)於 DCM (20 mL)中之溶液逐滴添加至$(COCl)_2$ (223.15 mg，1.76 mmol，153.89 μL，2 當量)於 DCM (20 mL)中之溶液中。在-70°C下攪拌混合物 1 小時。此後，在-70°C下逐滴添加含 4-((1*r*,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-1-醇(300 mg，879.04 μmol，1 當量)之 DCM (20 mL)。在-70°C下攪拌溶液 1 小時。接著將 TEA (533.69 mg，5.27 mmol，734.10 μL，6 當量)添加至溶液中。在-70°C下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 1 小時。用 H_2O (10 mL)稀釋混合物且用 DCM (10 mL × 3)萃取。

過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛(200 mg，粗物質)。

步驟 B. 3-(7-((*R*)-1-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3490】 向 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛(150 mg，442.13 μmol，1 當量)及 3-(1-甲基-7-((*R*)-吡咯啶-3-基)-*1H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(165.73 mg，530.56 μmol，1.2 當量)、NaOAc (36.27 mg，442.13 μmol，1 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$ (281.12 mg，1.33 mmol，3 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2.5 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析、藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 3-(7-((*R*)-1-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(80 mg，125.86 μmol，28.47%產率)。

【3491】 **MS (ESI)** *m/z:* 635.4 $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3492】 將 3-(7-((*R*)-1-(4-((1*r*,4*S*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(80.00 mg，125.86 μmol，1 當量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(92.51 mg，151.03 μmol，1.2 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(9.17 mg，12.59 μmol，0.1 當量)及 KF (1.5 M，251.72 μL，3 當量)於二噁烷(3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%甲醇:乙酸乙

酯)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(98 mg，94.11 μmol，74.78%產率)。

【3493】 **MS (ESI)** *m/z:* 521.7 $[M/2+H]^+$。

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

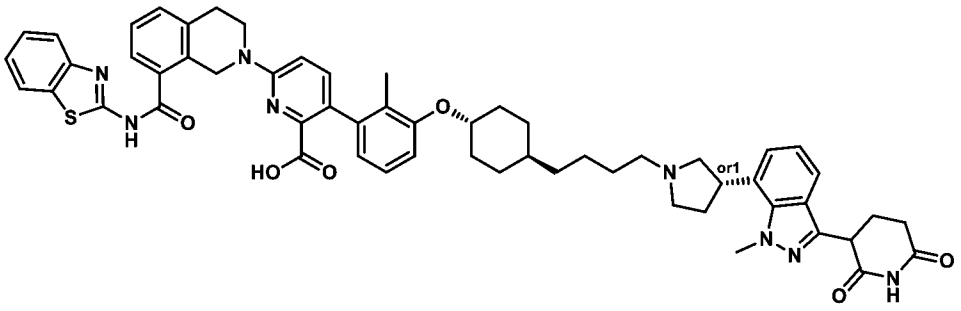
【3494】 在25℃下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(90.00 mg，86.43 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之溶液攪拌 1 小時。過濾混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3- (((1s,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (43.68 mg，42.41 μmol，49.07%產率)。

【3495】 **MS (ESI)** *m/z:* 985.8 $[M+H]^+$。

【3496】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.86 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 10.89 (s,

1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 4H), 7.36 (td, *J* = 7.6, 11.5 Hz, 2H), 7.13 - 7.03 (m, 2H), 6.92 (dd, *J* = 8.8, 16.0 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.36 (dd, *J* = 4.8, 10.0 Hz, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 5H), 3.91 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.45 - 2.27 (m, 3H), 2.18 - 1.99 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.78 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 2H), 1.41 - 1.14 (m, 8H), 1.10 - 1.00 (m, 2H)

實例 246. 製備化合物 321b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((3*S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛之製備程序

【3497】 將 DMSO (457.88 mg，5.86 mmol，457.88 μL，4.0 當量)於 DCM (50 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。向此溶液中添加乙二醯二氯(371.91 mg，2.93 mmol，256.49 μL，2.0 當量)。在-70°C下於 N_2 氛圍下攪拌反應混合物 1 小時。添加 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-1-醇(500 mg，1.47 mmol，1.0 當量)於 DCM (100 mL)中之混合物，且在-70°C下於 N_2 氛圍下攪拌所得混合

物 1.5 小時。添加 TEA (889.49 mg，8.79 mmol，1.22 mL，6.0 當量)，且在-70℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 0.5 小時。用 H_2O (50 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (50 mL × 2)萃取。在減壓下濃縮經合併之有機層，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛(200 mg，560.03 μmol，38.23%產率)。

【3498】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.66 (s, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 4.23 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 1.41 - 1.30 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 1H), 1.22 - 1.15 (m, 2H), 1.08 - 0.98 (m, 2H)

步驟 B. 3-(7-((*S*)-1-(4-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3499】 向 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛(100 mg，294.75 μmol，1.0 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 3-[1-甲基-7-[(*3S*)-吡咯啶-3-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(110.49 mg，353.70 μmol，1.2 當量)。在 25℃下攪拌混合物 1 小時。將 $NaBH(OAc)_3$ (187.41 mg，884.26 μmol，3.0 當量)添加至混合物中，將其攪拌 0.5 小時。用 H_2O (5 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (5 mL × 2)萃取。在減壓下濃縮經合併之有機層，得到呈白色固體狀之 3-(7-((*S*)-1-(4-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(200 mg，289.48 μmol，98.21%產率)。

【3500】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.16 - 7.00 (m, 4H), 4.35 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.20 (s, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 4H), 2.33 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 2H), 1.91 (s, 5H), 1.78 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.43 - 1.17 (m, 10H), 1.09 - 0.98 (m, 2H)

【3501】 **MS (ESI)** *m/z:* 635.5 $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3502】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(106.00 mg，173.06 μmol，1.1 當量)、3-(7-((*S*)-1-(4-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(100 mg，157.32 μmol，1.0 當量)及 KF (1.5 M，314.65 μL，3.0 當量)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(22.91 mg，31.46 μmol，0.2 當量)。攪拌混合物且在 100°C下加熱 1.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10% DCM/MeOH 梯度)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((3*S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(90 mg，粗物質)。

【3503】 **MS (ESI)** *m/z:* 521.7 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((3*S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

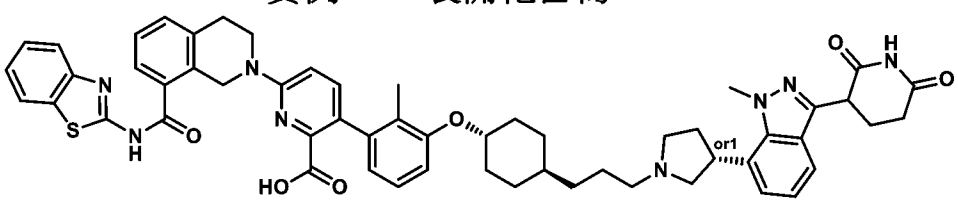
【3504】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((3*S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)吡咯啶-1-

基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(90.00 mg，86.43 μmol，1.0當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1 mL)。在 25℃下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((3*S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](39.67 mg，39.86 μmol，46.12%產率)。

【3505】 **MS (ESI)** *m/z:* 985.8 $[M+H]^+$。

【3506】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.99 - 6.88 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 4.29 - 4.14 (m, 5H), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 3.08 - 2.97 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.22 - 2.03 (m, 5H), 1.87 (s, 3H), 1.78 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 2H), 1.45 - 1.30 (m, 5H), 1.29 - 1.21 (m, 3H), 1.17 - 0.97 (m, 3H)

實例 247. 製備化合物 320a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-((3*R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. (3*R*)-3-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3507】 將(3*R*)-3-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(4.30 g，7.28 mmol，1 當量)、$Pd(OH)_2$ (1 g，7.12 mmol，0.978 當量)、AcOH (437.14 mg，7.28 mmol，416.72 μL，1 當量)及 Pd/C (1 g，10%純度，1.00 當量)於 THF (25 mL)及 EtOH (25 mL)中之混合物脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 20°C下於 H_2 (15 Psi)氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈灰色膠狀之(3*R*)-3-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.7 g，6.55 mmol，89.92%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 357.3 $[M+H]^+$

步驟 B. 3-[1-甲基-7-[(3*R*)-吡咯啶-3-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3508】 向(3R)-3-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.7 g，6.55 mmol，1 當量)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加 HCl/二噁烷(4 M，1.64 mL，1 當量)。在 20°C下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。在 20°C下用 MeCN 濕磨殘餘物 10 分鐘且過濾，得到呈黃色固體狀之 3-[1-甲基-7-[(3*R*)-吡咯啶-3-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(2.79 g，粗物質，HCl)。**MS (ESI)** *m/z:* 313.1 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, D_2O) δ = 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 5.2, 11.6 Hz, 1H), 4.31 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.76 (dd, *J* = 7.8, 11.6 Hz, 1H), 3.60 - 3.37 (m, 3H), 2.85 - 2.68 (m, 2H), 2.51 - 2.38 (m, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 2H)。

步驟 C. 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙醛之製備程序

【3509】 在 0°C下將 3-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙-1-醇(800 mg，

2.44 mmol，1.0 當量)及 DMP (2.07 g，4.89 mmol，1.51 mL，2.0 當量)於 DCM (10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 25℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 6 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-56%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙醛(600 mg，1.84 mmol，75.46%產率)。

步驟 D. 3-(7-((*R*)-1-(3-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3510】 將 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙醛(100 mg，307.47 μmol，1.0 當量)、3-[1-甲基-7-[(3R)-吡咯啶-3-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(105.65 mg，338.21 μmol，1.1 當量)、NaOAc (37.83 mg，461.20 μmol，1.5 當量)及 $NaBH(OAc)_3$ (325.82 mg，1.54 mmol，5.0 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 25℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 3 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 3-(7-((*R*)-1-(3-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(70 mg，112.61 μmol，36.63%產率)。

【3511】 **MS (ESI)** *m/z:* 621.2 $[M+H]^+$

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3512】 將 3-(7-((*R*)-1-(3-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(70 mg，112.61 μmol，1.0 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(82.78 mg，135.13 μmol，1.2 當量)、

Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (16.40 mg，22.52 μmol，0.2 當量)及 KF (19.63 mg，337.83 μmol，7.91 μL，3.0 當量)於二噁烷(2 mL)及 H_2O (0.2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 80°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，58.41 μmol，51.87%產率)。

【3513】 **MS (ESI)** *m/z:* 514.2 $[1/2M+H]^+$

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-((3*R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

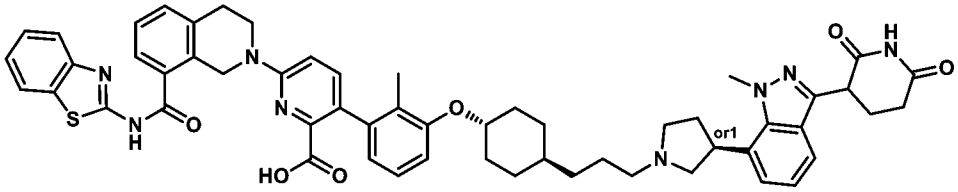
【3514】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，58.41 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (0.3 mL)。在 40°C下攪拌混合物 15 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-((3*R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R*)-3-(3-(2,6-二側

氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (15.57 mg，15.54 μmol，26.60%產率)。

【3515】 **MS (ESI)** *m/z:* 971.5 $[M+H]^+$

【3516】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.42 - 11.72 (m, 2H), 10.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 4H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.12 - 7.01 (m, 2H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 - 4.35 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.91 - 3.89 (m, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 4H), 2.39 - 2.30 (m, 4H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.09 - 2.06 (m, 2H), 1.83 - 1.77 (m, 3H), 1.85 - 1.69 (m, 3H), 1.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.42 - 1.19 (m, 6H), 1.12 - 0.99 (m, 2H)。

實例 248. 製備化合物 320b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 3-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3517】 將 7-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(20 g，39.97 mmol，1.0 當量)、3-溴吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(10.00 g，39.97 mmol，1.0 當量)、

$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (448.42 mg，399.69 μmol，0.01 當量)、$NiCl_2$.dtbbpy (795.38 mg，2.00 mmol，0.05 當量)、奎寧環(quinuclidine) (444.40 mg，4.00 mmol，0.1 當量)及 TMP (11.29 g，79.94 mmol，13.57 mL，2.0 當量)於 MeCN (100 mL)中之混合物脫氣三次。接著用石蠟膜密封反應小瓶，置於距一個藍色 LED 2 cm 處，且在 25°C下照射 14 小時。過濾混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC 純化殘餘物，得到呈棕色油狀之 3-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(8.73 g，13.48 mmol，33.73%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 591.4 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.14 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.13 (m, 12H), 7.00 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 4H), 4.30 (s, 3H), 4.25 - 4.17 (m, 1H), 3.75 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)

步驟 B. (3*R*)-3-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯及(3*S*)-3-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3518】 藉由製備型 HPLC 分離 3-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯之立體異構物(9.59 g，16.23 mmol，1 當量)，得到呈棕色油狀之(3*S*)-3-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(4.5 g，7.55 mmol，46.51%產率)及呈棕色油狀之(3*R*)-3-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(4.3 g，7.08 mmol，43.63%產率)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.20 (m, 12H), 7.00 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 4H), 4.30 (s, 3H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.43 (s, 9H)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.84 (d, J = 8..0 Hz, 1H), 7.58 - 7.16 (m, 12H), 7.00 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 4H),

4.30 (s, 3H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 3H), 2.32 (s, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 9H)

步驟 C. (3*S*)-3-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3519】 將(3*S*)-3-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(4.5 g，7.62 mmol，1 當量)及 $Pd(OH)_2$ (937.50 mg，6.68 mmol，0.876 當量)、Pd/C (937.50 mg，880.94 μmol，10%純度，0.116 當量)及 AcOH (457.47 mg，7.62 mmol，436.10 μL，1 當量)於 THF (25 mL)及 EtOH (25 mL)中之溶液脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 20°C下於 H_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色膠狀之(3*S*)-3-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3 g，7.27 mmol，95.47%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 357.3 $[M+H]^+$

步驟 D. 3-[1-甲基-7-[(3*S*)-吡咯啶-3-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3520】 向(3*S*)-3-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3 g，7.27 mmol，1 當量)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加 HCl/二噁烷(4 M，17.14 mL，9.43 當量)。在 20°C下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。在 20°C下用 MeCN (10 mL)濕磨殘餘物 10 分鐘，接著過濾，得到呈白色固體狀之 3-[1-甲基-7-[(3*S*)-吡咯啶-3-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(2.23 g，6.72 mmol，92.44%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 313.0 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, D_2O) δ = 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 5.2, 11.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.78 (dd, *J* = 7.6, 11.6 Hz, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 2.86 - 2.69 (m, 2H), 2.58 - 2.38 (m, 2H), 2.33 - 2.16 (m, 2H)。

步驟 E. 3-(7-((*S*)-1-(3-((1*r*,4*R*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙基)吡咯啶-3-基)-

1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3521】 將 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙醛(100.00 mg，307.47 μmol，1 當量)、3-(1-甲基-7-((*S*)-吡咯啶-3-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(115.25 mg，368.96 μmol，1.2 當量)及 $NaBH(OAc)_3$ (195.49 mg，922.40 μmol，3 當量)於 DCM (4 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 10 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈白色油狀之 3-(7-((*S*)-1-(3- ((1*r*,4*R*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(135 mg，193.29 μmol，62.87%產率)。

【3522】 **MS (ESI)** *m/z:* 623.4 $[M+H]^+$

步驟 F. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-((3*S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3523】 將 3-(7-((*S*)-1-(3-((1*r*,4*R*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(135 mg，217.18 μmol，1 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(172.94 mg，282.33 μmol，1.3 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (31.63 mg，43.44 μmol，0.2 當量)及 KF (1.5 M，434.36 μL，3 當量)於二噁烷(5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 80°C 下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 10 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-9%乙酸乙酯/甲醇)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之化合物 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3- (((1*r*,4*r*)-4-(3-((3*S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(150 mg，146.02 μmol，67.23%產率)。

【3524】 **MS (ESI)** *m/z:* 514.7 $[M/2+H]^+$

步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

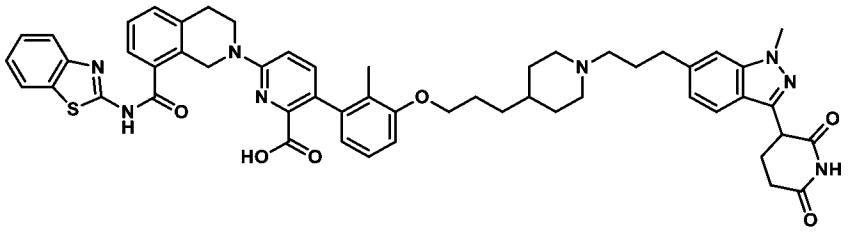
【3525】 將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-(3-((3*S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(140 mg，136.28 μmol，1 當量)於 TFA (1.5 mL)及 DCM (1.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 25°C 下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (78.67 mg，79.21 μmol，58.13% 產率)。

【3526】 **MS (ESI)** *m/z:* 486.5 $[M/2+H]^+$。

【3527】 **1H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.14 - 12.29 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.8, 15.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.37 (dd, *J*

= 5.2, 10.0 Hz, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 4H), 3.91 (r t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.62 - 3.46 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.69 - 2.61 (m, 2H), 2.43 - 2.29 (m, 2H), 2.19 - 2.06 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.63 (s, 2H), 1.40 - 1.24 (m, 5H), 1.14 - 1.01 (m, 2H)

實例 249：製備化合物 305



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-6-基)丙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3528】 將 3-溴-2-甲基苯酚(2 g，10.69 mmol，1 當量)、4-(3-羥丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.12 g，12.83 mmol，1.2 當量)及 2-(三丁基-亞磷烷基)乙腈(5.16 g，21.39 mmol，2 當量)於甲苯(30 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 120°C 下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-7%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.31 g，10.45 mmol，97.74%產率)。

【3529】 **MS (ESI)** *m/z:* 357.9 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3- (1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3530】 將 4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，1.21 mmol，1 當量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(891.28 mg，1.46 mmol，1.2 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium ® A Pd G_3) (264.92 mg，363.76 μmol，0.3 當量)及 KF (105.67 mg，1.82 mmol，42.61 μL，1.5 當量)於二噁烷(2 mL)及 H_2O (0.2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 80°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。過濾反應物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-17%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(800 mg，977.96 μmol，80.65%產率)。

【3531】 **MS (ESI)** *m/z:* 818.9 $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3532】 在 25°C下將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-(1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(800 mg，977.96 μmol，1 當量)於 TFA (4 mL)及 DCM (4 mL)中之溶液攪拌 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸(460 mg，902.68 μmol，16.74%產率)。

【3533】 **MS (ESI)** *m/z:* 662.6 $[M+H]^+$。

步驟 D. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(3-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)-*1H*-吲唑之製備程序

【3534】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1*H*-吲唑(3 g，6.00 mmol，1 當量)、2-(丙-2-炔-1-基氧基)四氫-2*H*-哌喃(840.43 mg，6.00 mmol，842.96 μL，1 當量)、CuI (228.36 mg，1.20 mmol，0.2 當量)、$Pd(PPh_3)_4$ (692.80 mg，599.54 μmol，0.1 當量)及 DMF (20 mL)於 DIEA (20 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三

次。在 80°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-13%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(3-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)-*1H*-吲唑(1.2 g，2.14 mmol，35.76%產率)。

【3535】 **MS (ESI)** *m/z:* 560.3 $[M+H]^+$。

步驟 E. 3-(1-甲基-6-(3-((四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)丙基)-*1H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3536】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(3-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)-1*H*-吲唑(800 mg，1.43 mmol，1 當量)、Pd/C (450 mg，1.43 mmol，10%純度，1 當量)及 $Pd(OH)_2$ (450 mg，1.43 mmol，30%純度，1 當量)於 THF (4 mL)中之混合物脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 25°C下於 H_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 3-(1-甲基-6-(3-((四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)丙基)-*1H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(300 mg，778.30 μmol，54.45%產率)。

【3537】 **MS (ESI)** *m/z:* 386.3 $[M+H]^+$。

步驟 F. 3-(6-(3-羥丙基)-1-甲基-*1H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3538】 在 0°C下向 3-(1-甲基-6-(3-((四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)丙基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(300 mg，778.30 μmol，1 當量)於 MeOH (4 mL)中之混合物中添加 HCl (12 M，12.97 μL，0.2 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 3-(6-(3-羥丙基)-1-甲基-*1H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(340 mg，粗物質)。

【3539】 **MS (ESI)** *m/z:* 302.0 $[M+H]^+$。

步驟 G. 3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-6-基)丙醛之製備程序

【3540】 在 25°C下將 3-(6-(3-羥丙基)-1-甲基-*1H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(220 mg，730.07 μmol，1 當量)及 DMP (464.48 mg，1.10 mmol，339.29 μL，1.5 當量)於 DCM (4 mL)中之混合物攪拌 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-6-基)丙醛(240 mg，577.30 μmol，79.07%產率)。

【3541】 **MS (ESI)** *m/z:* 300.1 $[M+H]^+$。

步驟 H. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-6-基)丙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

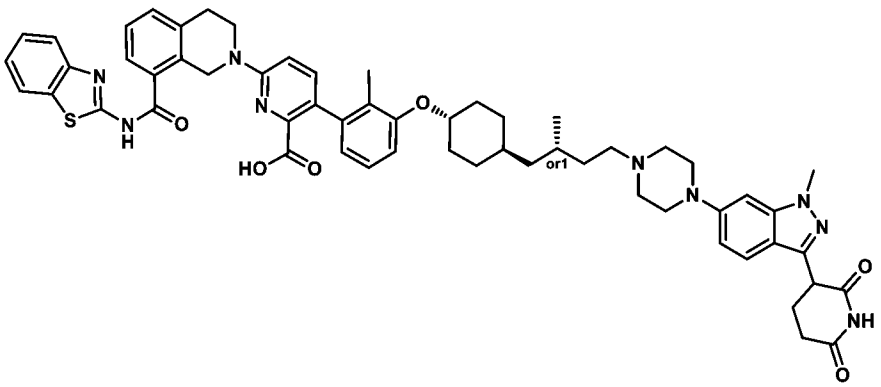
【3542】 在 25°C下將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸(241.20 mg，364.46 μmol，1.0 當量)、3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-6-基)丙醛(120 mg，400.90 μmol，1.1 當量)及 4A MS (30 mg)於 DCM (6 mL)中之混合物攪拌 12 小時。向反應混合物中添加 $NaBH(OAc)_3$ (154.49 mg，728.92 μmol，2 當量)。在 25°C下攪拌所得混合物 0.5 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-(3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-6-基)丙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(89.66 mg，89.27 μmol，24.49%產率)。

【3543】 **MS (ESI)** *m/z:* 945.6 $[M+H]^+$。

【3544】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 4.0, 6.8 Hz, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 4H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz,

1H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.01 - 4.94 (m, 2H), 4.33 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 5H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.12 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.02 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.69 - 2.61 (m, 5H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 1.89 (s, 5H), 1.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 4H), 1.48 - 1.30 (m, 4H), 1.25 - 1.14 (m, 2H)

實例 250. 製備化合物 307a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 2-(4-羥基環己基)乙酸甲酯之製備程序

【3545】 向 2-(4-羥基環己基)乙酸(10.0 g，63.21 mmol，1 當量)於 MeOH (100 mL)中之溶液中添加 H_2SO_4 (18.60 g，189.64 mmol，10.11 mL，3.0 當量)。在 70°C 下攪拌混合物 3 小時。用 H_2O (100 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (150 mL × 3) 萃取。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 2-(4-羥基環己基)乙酸甲酯(10.0 g，粗物質)。

步驟 B. 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]乙酸甲酯之製備程序

【3546】 將 2-(4-羥基環己基)乙酸甲酯(10 g，58.06 mmol，1.0 當量)、3-溴-2-甲基-苯酚(21.72 g，116.13 mmol，2.0 當量)及 2-(三丁基-亞磷烷基)乙腈(16.82 g，69.68 mmol，1.2 當量)於甲苯(100 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-4%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]乙酸甲酯(14.5 g，粗物質)。

【3547】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 - 6.78 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.60 - 3.57 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.93 - 1.74 (m, 3H), 1.62 - 1.48 (m, 3H), 1.46 - 1.22 (m, 3H)

步驟 C. 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]乙酸之製備程序

【3548】 向 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]乙酸甲酯(14.00 g，41.03 mmol，1.0 當量)於 THF (100 mL)及 H_2O (30 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (5.16 g，123.08 mmol，3.0 當量)。在 30°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 THF (100 mL)。用 H_2O (20 mL)稀釋殘餘物，且用 HCl (1 M)將其 pH 調節至 4。用 EtOAc (100 mL × 3)萃取所得混合物。用鹽水(100 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 至 10/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]乙酸(7.75 g，粗物質)。

【3549】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.03 (s, 1H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.15 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.55 - 1.50 (m, 2H), 1.43 - 1.25 (m, 3H)

步驟 D. 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-*N*-甲氧基-*N*-甲基-乙醯胺之製備程序

【3550】 向 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]乙酸(7.75 g，23.68 mmol，1.0 當

量)於 DCM (80 mL)中之溶液中添加 HATU (10.81 g，28.42 mmol，1.2 當量)、DIEA (15.31 g，118.42 mmol，20.63 mL，5 當量)及 *N*-甲氧基甲胺(6.93 g，71.05 mmol，3.0 當量，HCl)。在 20°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-*N*-甲氧基-*N*-甲基-乙醯胺(7.0 g，18.38 mmol，77.61%產率)。

【3551】 **MS (ESI)** *m/z:* 369.9 $[M+H]^+$

步驟 E. 2-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺之製備程序

【3552】 藉由製備型 HPLC 分離 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-*N*-甲氧基-*N*-甲基-乙醯胺之立體異構物(7.0 g，18.90 mmol，1.0 當量)，得到呈黃色固體狀之 2-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(1.6 g，4.23 mmol，22.38%產率)。

【3553】 **MS (ESI)** *m/z:* 370.2 $[M+H]^+$

【3554】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.82 - 1.69 (m, 3H), 1.43 - 1.31 (m, 2H), 1.20 - 1.05 (m, 2H)

步驟 F. 1-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙-2-酮之製備程序

【3555】 在-70°C下於 N_2 氛圍下向 2-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(1.6 g，4.32 mmol，1.0 當量)於 THF (16 mL)中之溶液中逐滴添加 MeMgBr (3 M，2.88 mL，2 當量)。在 20°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。在 0°C下將反應混合物逐滴添加至飽和 NH_4Cl 溶液 20 mL 中且用 EtOAc (30 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過

濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 1-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙-2-酮(1.4 g，粗物質)。

【3556】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 2.34 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.82 - 1.66 (m, 3H), 1.44 - 1.31 (m, 2H), 1.12 - 1.00 (m, 2H)

步驟 G. (E)-4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁-2-烯酸乙酯之製備程序

【3557】 將 2-二乙氧基磷醯基乙酸乙酯(1.16 g，5.17 mmol，1.02 mL，1.2 當量)於 THF (15 mL)中之溶液脫氣且用 N_2 吹掃三次。在-70°C下用 LiHMDS (1 M，6.46 mL，1.5 當量)逐滴處理混合物且在-70°C下攪拌 1 小時。接著在-70°C下緩慢添加 1-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙-2-酮(1.4 g，4.30 mmol，1.0 當量)。將混合物升溫至 20°C且在 20°C下於 N_2 氛圍下攪拌 15 小時。在 0°C下將反應混合物逐滴添加至飽和 NH_4Cl 溶液(20 mL)中，接著用 EtOAc (30 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀之(E)-4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁-2-烯酸乙酯(450 mg，1.11 mmol，25.86%產率)。

【3558】 **MS (ESI)** *m/z:* 395.1 $[M+H]^+$

【3559】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 2H), 5.76 - 5.59 (m, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.11 - 2.01 (m, 6H), 1.86 (s, 1H), 1.68 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.42 - 1.30 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.15 - 0.99 (m, 2H)

步驟 H. 4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁酸乙酯之製備程序

【3560】 在 N_2 下向(E)-4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁-2-烯酸乙酯(630 mg，1.59 mmol，1.0 當量)於 EtOH (15 mL)中之溶液中添加 PtO_2 (72.37 mg，318.72 μmol，0.2 當量)。將懸浮液在真空下脫氣且用 H_2 吹掃數次。在 20°C 下於 H_2 (15 psi)下攪拌混合物 2 小時。過濾混合物，得到濾液，將其在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC (含 0.1% $NH_3•H_2O$)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁酸乙酯(440 mg，1.01 mmol，63.18%產率)。

【3561】 **MS (ESI)** *m/z:* 397.3 $[M+H]^+$

【3562】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 4.34 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.13 - 2.00 (m, 4H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.40 - 1.30 (m, 3H), 1.22 - 1.08 (m, 5H), 1.02 - 0.95 (m, 1H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)

步驟 I. 4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁-1-醇之製備程序

【3563】 將 4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁酸乙酯(440 mg，1.11 mmol，1.0 當量)於 THF (5 mL)中之溶液脫氣且用 N_2 吹掃三次。接著添加 $LiAlH_4$ (42.03 mg，1.11 mmol，1.0 當量)。在 0°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在 0°C下向此混合物中添加 $Na_2SO_4•10\ H_2O$ (2 g)。過濾所得混合物，得到濾液。在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 8:1)純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀之 4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁-1-醇(300 mg，806.85 μmol，72.86%產率)。

【3564】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.32 - 4.17 (m, 2H), 3.48 - 3.34 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.48 - 1.30 (m, 4H), 1.24 - 1.10 (m, 2H), 1.07 - 0.92 (m, 3H), 0.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)

步驟 J. (S)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁-1-醇之製備程序

【3565】 藉由製備型 HPLC 分離 4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁-1-醇之立體異構物(300 mg，844.34 μmol，1 當量)，得到呈淺黃色油狀之(S)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁-1-醇(150 mg，408.03 μmol，48.33%產率)。

步驟 K. (S)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁醛之製備程序

【3566】 將$(COCl)_2$ (48.58 mg，382.77 μmol，33.51 μL，2.0 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液脫氣且用 N_2 吹掃三次。在-70°C下用 DMSO (59.81 mg，765.53 μmol，59.81 μL，4.0 當量)逐滴處理混合物，接著在-70°C下攪拌混合物 3 小時。在-70°C下逐滴添加含(S)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁-1-醇(68 mg，191.38 μmol，1.0 當量)之 DCM (0.5 mL)。在-70°C下攪拌混合物 1 小時，接著在-70°C下逐滴添加 TEA (116.20 mg，1.15 mmol，159.83 μL，6.0 當量)。在 20°C下攪拌所得混合物 0.5 小時。用 DCM (10 mL)稀釋反應混合物且用 H_2O (10 mL × 3)萃取。用飽和鹽水(20 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之(S)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁醛(55 mg，粗物質)。

【3567】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.66 (s, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 4.29 - 4.17 (m, 1H), 2.42 - 2.36 (m, 1H), 2.21 (s, 4H), 2.12 - 2.00 (m, 3H), 1.82 - 1.69 (m, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 3H), 1.15 - 1.08 (m, 2H), 1.05 - 0.94 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

步驟 L. 3-(6-(4-((S)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3568】 在 20°C下將(S)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁醛(110 mg，311.36 μmol，1.0 當量)及 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二

酮(124.61 mg，342.49 μmol，1.1 當量，HCl)於 DCM (2 mL)中之溶液攪拌 16 小時。接著用 $NaBH(OAc)_3$ (197.97 mg，934.07 μmol，3.0 當量)處理混合物。此後，在 20°C下攪拌混合物 0.5 小時。用 H_2O (10 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (10 mL × 3)萃取。用鹽水(20 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-4%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(6-(4-((S)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(128 mg，180.06 μmol，57.83%產率)。

【3569】 **MS (ESI)** *m/z:* 666.1 $[M+H]^+$。

【3570】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 2H), 6.97 - 6.81 (m, 2H), 4.31 - 4.17 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.40 - 3.11 (m, 6H), 2.71 - 2.53 (m, 4H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 4H), 2.05 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.68 - 1.50 (m, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 4H), 1.27 - 1.14 (m, 2H), 1.12 - 0.93 (m, 3H), 0.88 (d, J = 5.6 Hz, 3H)

步驟 M. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3571】 將 3-(6-(4-((S)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(128 mg，192.58 μmol，1.0 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(129.76 mg，211.83 μmol，1.1 當量)、KF (33.56 mg，577.73 μmol，13.53 μL，3.0 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (14.02 mg，19.26 μmol，0.1 當量)於二噁烷(3 mL)及 H_2O (0.3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 3 小時。在減壓下濃縮混合物，

得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(90 mg，粗物質)。

【3572】 **MS (ESI)** *m/z:* 1071.1 $[M+H]^+$

步驟 N. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

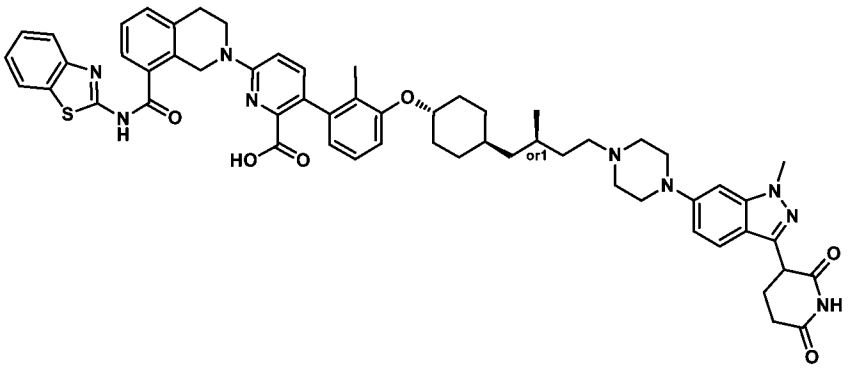
【3573】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(90 mg，84.08 μmol，1 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 TFA (1 mL)。在 40°C下攪拌混合物 10 分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4- ((2S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (35.31 mg，33.77 μmol，40.16%產率)。

【3574】 **MS (ESI)** *m/z:* 1015.3 $[M+H]^+$

【3575】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.23 - 12.06 (m, 2H), 10.85 (s, 1H),

8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.99 - 6.87 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 - 4.13 (m, 2H), 3.98 - 3.82 (m, 5H), 3.23 (s, 4H), 3.02 (s, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.22 - 2.00 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.59 - 1.46 (m, 2H), 1.42 - 1.13 (m, 6H), 1.08 - 1.01 (m, 2H), 0.87 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H)

實例 251. 製備化合物 307b



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((2*R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((2*R**)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. (*R*)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁醛之製備程序

【3576】 將$(COCl)_2$ (85.73 mg，675.47 μmol，59.13 μL，2 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液冷卻至-78°C，且逐滴添加 DMSO (105.55 mg，1.35 mmol，105.55 μL，4 當量)。在-78°C至 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。接著逐滴添加(*R*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁-1-醇(120 mg，337.73 μmol，1 當量)，且在-78°C至 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。在-78°C下將 TEA

(205.05 mg，2.03 mmol，282.05 μL，6 當量)逐滴添加至混合物中，且將混合物升溫至 25℃且在 25℃下於 N_2 氛圍下攪拌 1 小時。用 H_2O (50 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (20 mL × 3)萃取。用 H_2O (10 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，獲得呈黃色油狀之(*R*)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁醛(110 mg，粗物質)。

【3577】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.66 (s, 1H), 7.17 - 6.78 (m, 3H), 4.29 - 4.12 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.12 - 1.99 (m, 3H), 1.82 - 1.67 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.24 - 0.97 (m, 6H), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

步驟 B. 3-(6-(4-((*R*)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3578】 在 0℃下將(*R*)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁醛(110 mg，311.36 μmol，1 當量)及 3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(122.32 mg，373.63 μmol，1.2 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液攪拌 2 小時。向此混合物中添加 $NaBH(OAc)_3$ (197.97 mg，934.07 μmol，3 當量)。在 0℃下攪拌所得反應混合物 12 小時。在 25℃下藉由添加 H_2O (5 mL)淬滅反應混合物，且用 DCM (5 mL × 3)萃取。用鹽水(5 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 3-(6-(4-((*R*)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(200 mg，粗物質)。

【3579】 **MS (ESI)** *m/z:* 664.2 $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((2*R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3580】 將 3-(6-(4-((*r*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁基)

哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(180 mg，270.81 μmol，1 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(199.06 mg，324.97 μmol，1.2 當量)、Ad_2nBup-Pd-G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (19.72 mg，27.08 μmol，0.1 當量)及 KF (47.20 mg，812.43 μmol，60.18 μL，3 當量)於二噁烷(5 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 20:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((2*R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(170 mg，150.89 μmol，55.72%產率)。

【3581】 **MS (ESI)** *m/z:* 1070.6 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((2*R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

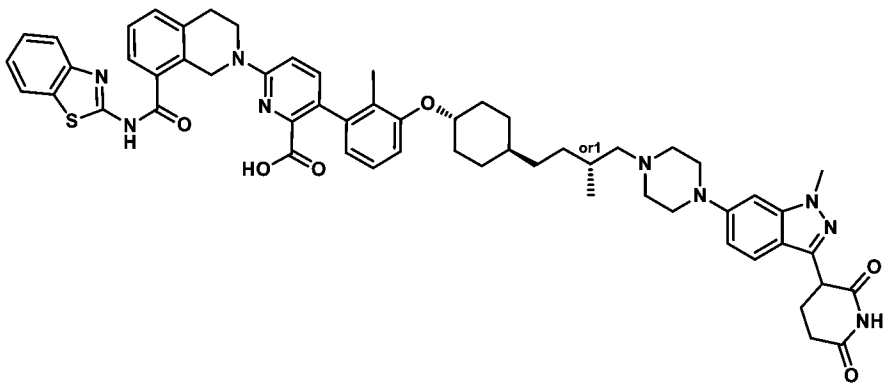
【3582】 在 25℃下將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((2*R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(170 mg，158.83 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (2 mL)中之溶液攪拌 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-

(3-(((1*r*,4*r*)-4-((2*R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (48.43 mg，47.06 μmol，29.63%產率)。

【3583】 **MS (ESI)** *m/z:* 1014.5 $[M+H]^+$。

【3584】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.99 - 12.73 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 4H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.28 - 4.16 (m, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 5H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.82 - 2.57 (m, 6H), 2.39 - 2.23 (m, 2H), 2.21 - 1.98 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 1.48 - 1.25 (m, 5H), 1.25 - 0.94 (m, 5H), 0.88 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H)。

實例 252. 製備化合物 308a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((3R)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基

丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 2-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)乙-1-醇之製備程序

【3585】 在 0°C下向 2-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)乙酸甲酯(14.5 g，42.49 mmol，1 當量)於 THF (150 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (1.94 g，50.99 mmol，1.2 當量)。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在 0°C下藉由添加飽和碳酸鈉溶液(6.0 mL)淬滅反應混合物，接著用 EtOAc (80 mL)稀釋。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0 - 50%乙酸乙酯/石油醚)及逆相 HPLC (含 0.1%甲酸)純化殘餘物，得到呈紫色油狀之 2-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)乙-1-醇(7.5 g，23.58 mmol，55.49%產率)。

【3586】 **MS (ESI)** *m/z:* 314.2 $[M+H]^+$

【3587】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 3.46 - 3.42 (m, 2H), 2.28 - 2.27 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.53 (s, 1H), 1.49 (s, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.22 (s, 2H)

步驟 B. 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)乙-1-醇之製備程序

【3588】 藉由 SFC 分離 2-(4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)乙-1-醇之立體異構物，得到呈無色油狀之 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)乙-1-醇(700 mg，2.23 mmol，23.33%產率)。

【3589】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.14 - 7.10 (m, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.30 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.47 - 3.42 (m, 2H), 2.27 - 2.25 (m, 3H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.51 (dd, *J* = 10.0, 6.8 Hz, 5H), 1.40 - 1.35 (m, 2H), 1.32 - 1.23 (m, 2H)

步驟 C. 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)乙醛之製備程序

【3590】 在-70°C下經 2 分鐘向 $(COCl)_2$ (405.22 mg，3.19 mmol，279.46 μL，2

當量)於 DCM (3 mL)中之溶液中逐滴添加 DMSO (498.89 mg，6.39 mmol，498.89 μL，4 當量)。添加後，在此溫度下攪拌混合物 30 分鐘，接著在-70°C下逐滴添加含 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)乙-1-醇(500.00 mg，1.60 mmol，1 當量)之 DCM (3 mL)。添加後，在此溫度下攪拌混合物 30 分鐘，接著將 TEA (969.15 mg，9.58 mmol，1.33 mL，6 當量)添加至混合物中。在 25°C下攪拌所得混合物 1 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (25 mL × 3)萃取。用鹽水(15 mL × 3)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，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0 - 7%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)乙醛(370 mg，1.19 mmol，74.48%產率)。

【3591】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.69 - 9.64 (m, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 2.34 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.45 - 1.36 (m, 2H), 1.21 - 1.14 (m, 2H)

步驟 D. (*E*)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁-2-烯酸乙酯之製備程序

【3592】 在-10°C下於 N_2 氛圍下向 2-(二乙氧基磷醯基)丙酸乙酯(424.82 mg，1.78 mmol，388.32 μL，1.5 當量)之混合物中添加含 NaH (104.62 mg，2.62 mmol，60%純度，2.2 當量)之 THF (5 mL)持續 3 小時。接著在 0°C下於 N_2 氛圍下添加 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)乙醛(370 mg，1.19 mmol，1 當量)。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在 0°C下藉由添加水(30 mL)淬滅反應混合物且用 EtOAc (20 mL × 3)萃取。用鹽水(20 mL × 3)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，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0 - 7%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*E*)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲

基苯氧基)環己基)-2-甲基丁-2-烯酸乙酯(200 mg，505.91 μmol，42.55%產率)。

【3593】 **MS (ESI)** *m/z:* 396.9 $[M+H]^+$

【3594】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 1H), 6.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.04 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.78 - 1.76 (m, 3H), 1.72 (s, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 1H), 1.42 - 1.32 (m, 2H), 1.24 - 1.19 (m, 3H), 1.18 - 1.07 (m, 2H)

步驟 E. 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁酸乙酯之製備程序

【3595】 將(*E*)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁-2-烯酸乙酯(200 mg，505.91 μmol，1 當量)及 PtO_2 (57.44 mg，50.59 μmol，20%純度，0.1 當量)於 EtOH (10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 25°C下於 H_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁酸乙酯(170 mg，408.72 μmol，80.79%產率)。

【3596】 **MS (ESI)** *m/z:* 397.2 $[M+H]^+$

【3597】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 3.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.22 - 2.17 (m, 3H), 2.03 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 1.36 - 1.28 (m, 2H), 1.16 (s, 4H), 1.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 4H)

步驟 F. 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁-1-醇之製備程序

【3598】 在 0°C下將 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁酸乙酯(170 mg，427.84 μmol，1 當量)於 THF (5 mL)中之溶液在 0°C下攪拌 15 分鐘。15 分鐘後，添加 $LiAlH_4$ (32.47 mg，855.68 μmol，2 當量)，且在 25°C下於 N_2 氛圍

下攪拌混合物 16 小時。在 0°C下藉由添加飽和碳酸鈉溶液(0.15 mL)淬滅反應混合物，接著用 EtOAc 20 mL 稀釋。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 3:1)及製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁-1-醇(100 mg，280.58 μmol，65.58%產率，99.693%純度)。

【3599】 **MS (ESI)** *m/z:* 356.4 $[M+H]^+$

【3600】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.14 - 4. 04 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 2.32 - 2.29 (m, 3H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 1.86 (td, *J* = 10.0, 2.8 Hz, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.49 - 1.43 (m, 4H), 1.31 - 1.21 (m, 3H), 1.18 - 1.11 (m, 1H), 1.07 - 0.98 (m, 2H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

步驟 G. (*R*)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁-1-醇之製備程序

【3601】 藉由 SFC 分離 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁-1-醇之立體異構物，獲得呈無色油狀之(*R*)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁-1-醇(40 mg，112.58 μmol，40.00%產率)。

步驟 H. (*R*)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁醛之製備程序

【3602】 向(*R*)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁-1-醇(40 mg，112.58 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁過碘烷(95.50 mg，225.16 μmol，69.76 μL，2 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。用水(10 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (10 mL × 3)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之(R)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁醛(45 mg，粗物質)。

步驟 I. 3-(6-(4-((R)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3603】 在 25℃下向(R)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁醛(45 mg，127.37 μmol，1 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(41.70 mg，127.37 μmol，1 當量)。攪拌反應混合物 15 小時。在 0℃下向此混合物中添加 $NaBH(OAc)_3$ (80.99 mg，382.12 μmol，3 當量)。在 25℃下攪拌所得混合物 1 小時。在減壓下濃縮殘餘物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 3-(6-(4-((R)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(60 mg，粗物質)。

【3604】 **MS (ESI)** *m/z:* 664.5 $[M+H]^+$。

步驟 J. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((3R)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3605】 將 3-(6-(4-((R)-4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(41 mg，61.68 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(37.78 mg，61.68 μmol，1 當量)、KF (10.75 mg，185.05 μmol，4.34 μL，3 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(4.49 mg，6.17 μmol，0.1 當量)於二噁烷(5 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。用水(10 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4- ((3R)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己

基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，56.06 μmol，90.88%產率)。

【3606】 **MS (ESI)** *m/z:* 536.3 $[M+H]^+$。

【3607】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.55 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 3.88 (s, 5H), 3.21 (s, 4H), 3.06 - 3.00 (m, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 2H), 1.27 - 1.17 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.88 (d, J = 6.0 Hz, 3H)

步驟 K. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((3R)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

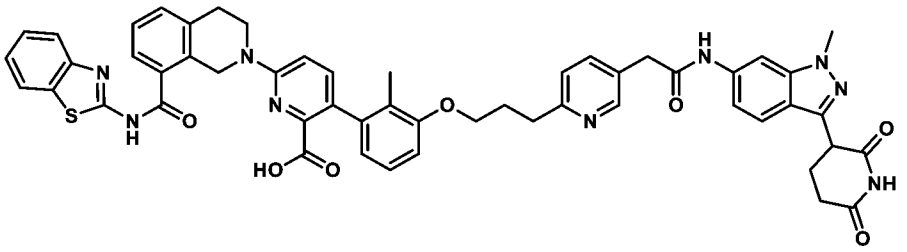
【3608】 在25℃下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((3R)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(55 mg，51.39 μmol，1 當量)於 DCM (3 mL)及 TFA (1 mL)中之溶液攪拌 12 小時。在減壓下濃縮殘餘物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-((3R)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲

基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](20.39 mg，19.74 μmol，80.10%產率)。

【3609】 **MS (ESI)** *m/z:* 1014.6 $[M+H]^+$。

【3610】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.62 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.02 - 4.92 (m, 2H), 4.28 - 4.16 (m, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 5H), 3.21 (s, 4H), 3.02 (s, 2H), 2.63 - 2.58 (m, 3H), 2.22 - 2.01 (m, 7H), 1.87 (s, 3H), 1.79 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 1.66 (dt, J = 2.4, 4.4 Hz, 1H), 1.50 - 1.30 (m, 4H), 1.27 - 1.17 (m, 3H), 1.14 - 0.95 (m, 4H), 0.88 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

實例 253. 製備化合物 309



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[5-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 1-溴-2-甲基-3-丙-2-炔氧基-苯之製備程序

【3611】 將 3-溴-2-甲基-苯酚(4 g，21.39 mmol，1 當量)、3-溴丙-1-炔(3.82 g，25.66 mmol，2.77 mL，1.2 當量)、K_2CO_3 (8.87 g，64.16 mmol，3 當量)及 KI (355.02 mg，2.14 mmol，0.1 當量)於 THF (30 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0 - 3%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 1-溴-2-甲基-3-丙-2-炔氧基-苯(4.12 g，18.30 mmol，85.59%產率)。

【3612】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.35 (s, 3H)

步驟 B. 2-[6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙-1-炔基]-3-吡啶基]乙酸甲酯之製備程序

【3613】 將 1-溴-2-甲基-3-丙-2-炔氧基-苯(1.82 g，8.08 mmol，1.5 當量)、2-(6-氯-3-吡啶基)乙酸甲酯(1 g，5.39 mmol，1 當量)、K_2CO_3 (2.23 g，16.16 mmol，3 當量)、乙腈;二氯鈀(27.95 mg，107.75 μmol，0.02 當量)及 XPhos (154.11 mg，323.26 μmol，0.06 當量)於 MeCN (10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (25 mL × 3)萃取。用鹽水(15 mL × 3)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，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0 - 25%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之 2-[6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙-1-炔基]-3-吡啶基]乙酸甲酯(180 mg，480.99 μmol，8.93%產率)。

【3614】 **MS (ESI)** *m/z:* 375.7 $[M+H]^+$

【3615】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 3H), 4.96 - 4.91 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)

步驟 C. 2-[6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-3-吡啶基]乙酸甲酯之製備程序

【3616】 將 2-[6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙-1-炔基]-3-吡啶基]乙酸甲酯(160 mg，427.55 μmol，1 當量)及 Rh/Al_2O_3 (88.00 mg，42.75 μmol，5%純度，0.1 當量)於 EtOAc (10 mL)中之混合物脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 25°C下於 H_2 氛圍下攪拌反應混合物 3 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0 - 5% DCM/MeOH)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之 2-[6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-3-吡啶基]乙酸甲酯(65 mg，171.84 μmol，40.19%產率)。

【3617】 **MS (ESI)** *m/z:* 379.9 $[M+H]^+$

【3618】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.46 (s, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.33 - 2.30 (m, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 1.31 - 1.25 (m, 2H)

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[5-(2-甲氧基-2-側氧基-乙基)-2-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3619】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(116.60 mg，190.35 μmol，1.2 當量)、2-[6-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-3-吡啶基]乙酸甲酯(60 mg，158.62 μmol，1 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (11.55 mg，15.86 μmol，0.1 當量)及 KF (1.5 M，317.24 μL，3 當量)在微波管中溶於二噁烷(1 mL)中，且將管密封。在 100°C下於微波下加熱密封管 1 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (25 mL × 3)萃取。用鹽水(15 mL × 3)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，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 15:1)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[5-(2-甲氧基-2-側氧基-乙基)-2-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(50 mg，63.78 μmol，40.21%產率)。

【3620】 **MS (ESI)** *m/z:* 784.7 $[M+H]^+$

步驟 E. 2-[6-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-3-吡啶基]乙酸之製備程序

【3621】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[5-(2-甲氧基-2-側氧基-乙基)-2-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(50 mg，63.78 μmol，1 當量)及 $LiOH·H_2O$ (8.03 mg，191.34 μmol，3 當量)

於 THF (2 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (25 mL × 3)萃取。用鹽水(15 mL × 3)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，得到呈棕色固體狀之 2-[6-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-3-吡啶基]乙酸(50 mg，粗物質)。

【3622】 **MS (ESI)** *m/z:* 770.7 $[M+H]^+$

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[5-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3623】 將 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(25.16 mg，97.41 μmol，1.5 當量)、2-[6-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-3-吡啶基]乙酸(50 mg，64.94 μmol，1 當量)及 EDCI (18.67 mg，97.41 μmol，1.5 當量)於吡啶(2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 3 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (25 mL × 3)萃取。用鹽水(15 mL × 3)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，得到呈綠黑色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[5- [2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(70 mg，粗物質)。

【3624】 **MS (ESI)** *m/z:* 1010.4 $[M+H]^+$

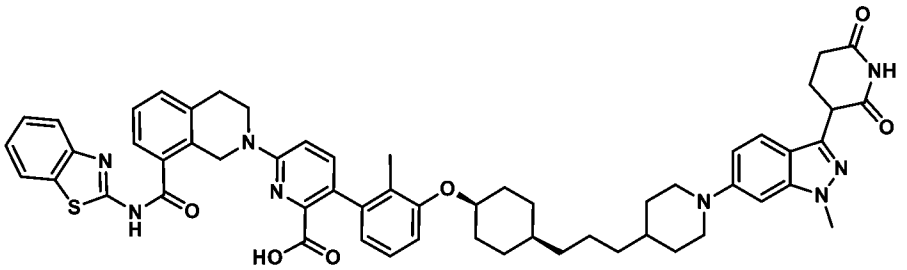
步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[5-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【3625】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[5-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(70 mg，69.30 μmol，1 當量)於 DCM (2 mL)及 TFA (2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 40°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 24 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[5-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-吡啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(16.1 mg，15.81 μmol，22.82%產率)。

【3626】 **MS (ESI)** *m/z:* 954.6 $[M+H]^+$

【3627】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.90 - 12.40 (m, 1H), 10.91 - 10.82 (m, 1H), 10.44 - 10.38 (m, 1H), 8.47 - 8.42 (m, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 3H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 6.67 - 6.61 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 5H), 3.70 (s, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 2H), 2.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 2.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.24 (s, 2H)

實例 254. 製備化合物 311a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙基)環己基)氧

基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 2-(4-羥基環己基)乙酸甲酯之製備程序

【3628】 在 0°C下向 2-(4-羥基環己基)乙酸(10 g，63.21 mmol，1 當量)於 MeOH (100 mL)中之溶液中添加 H_2SO_4 (12.40 g，126.43 mmol，6.74 mL，2 當量)。在 60°C下攪拌混合物 3 小時。用 $NaHCO_3$ (300 mL)淬滅反應混合物且用 EtOAc (50 mL × 6)萃取。用飽和鹽溶液(100 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈淺黃色油狀之 2-(4-羥基環己基)乙酸甲酯(13.5 g，粗物質)。

步驟 B. 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]乙酸甲酯之製備程序

【3629】 將 2-(4-羥基環己基)乙酸甲酯(12 g，69.68 mmol，1 當量)、3-溴-2-甲基-苯酚(15.64 g，83.61 mmol，1.2 當量)及 2-(三丁基-λ5-亞磷烷基)乙腈(25.23 g，104.52 mmol，1.5 當量)於甲苯(120 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]乙酸甲酯(20 g，粗物質)。

步驟 C. 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]乙醇之製備程序

【3630】 在 0°C下向 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]乙酸甲酯(20 g，58.61 mmol，1 當量)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (2.67 g，70.33 mmol，1.2 當量)。在 0°C下攪拌混合物 1 小時。在 0°C下用硫酸鈉十水合物(10 g)淬滅反應混合物，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]乙醇(7 g，粗物質)。

【3631】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.16 - 7.10 (m, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 1H), 4.55 - 4.04 (m, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 2H), 2.35 - 2.30 (m, 3H),

2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 1.57 - 1.53 (m, 3H), 1.47 - 1.34 (m, 3H), 1.14 - 1.01 (m, 1H)。

步驟 D. 2-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)乙醛之製備程序

【3632】 向 DMSO (6.98 g，89.39 mmol，6.98 mL，4 當量)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加含乙二醯二氯(5.67 g，44.70 mmol，3.91 mL，2 當量)之 DCM (5 mL)。在-70°C下攪拌混合物 1 小時。在-70°C下將含 2-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]乙醇(7 g，22.35 mmol，1 當量)之 DCM (5 mL)添加至混合物中且攪拌 1 小時。在-70°C下將 TEA (13.57 g，134.09 mmol，18.66 mL，6 當量)添加至混合物中。在-70°C下攪拌混合物 1 小時。用 50 mL H_2O 淬滅反應混合物且用 DCM 150 mL (50 mL × 3)萃取。用飽和鹽溶液(20 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀之 2-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)乙醛(4 g，粗物質)。

【3633】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.79 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 2.39 - 2.34 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.01 - 1.97 (m, 1H), 1.89 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.55 - 1.50 (m, 2H), 1.21 - 1.08 (m, 2H)。

步驟 E. 4-((E)-3-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙-1-烯-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3634】 在 0°C下向碘化(1-三級丁氧基羰基-4-哌啶基)甲基-三苯基-鏻(453.04 mg，771.18 μmol，1.2 當量)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 LDA (2 M，963.97 μL，3 當量)。在 0°C下攪拌混合物 2 小時。在 0°C下將含 2-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)乙醛(200 mg，642.65 μmol，1 當量)之 THF (5 mL)添加至混合物中。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。用 NH_4Cl (30 mL)稀釋反應混合物且用

EtOAc (20 mL × 3)萃取。用 NaCl 水溶液(30 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC (含 0.1%甲酸)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-((E)-3-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙-1-烯-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(270 mg，460.52 μmol，35.83%產率)。

【3635】 **MS (ESI)** *m/z:* 436.3 $[M-56+H]^+$

步驟 F. 4-(3-((1s,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3636】 在 N_2 氛圍下向 4-((E)-3-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙-1-烯-1-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(270 mg，548.24 μmol，1 當量)於 EtOH (10 mL)中之溶液中添加 PtO_2 (99.59 mg，438.59 μmol，0.8 當量)。將懸浮液脫氣且用 H_2吹掃三次。在 25°C下於 H_2 (15 Psi)下攪拌混合物 1 小時。在適度 N_2 氛圍下經矽藻層過濾反應溶液，得到呈黃色油狀之 4-(3-((1s,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(250 mg，粗物質)。

【3637】 **MS (ESI)** *m/z:* 438.3 $[M+H-56]^+$

步驟 G. 4-(3-((1s,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙基)哌啶之製備程序

【3638】 將 4-(3-((1s,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(250 mg，505.56 μmol，1 當量)於 HCl/二噁烷(10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2吹掃三次。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC (含 0.1%甲酸)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-(3-((1s,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙基)哌啶(220 mg，粗物質)。

【3639】 **MS (ESI)** *m/z:* 394.3 $[M+H]^+$

步驟 H. 3-(6-碘-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3640】 將 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(1 g，3.87 mmol，1 當量)於 HCl (12 M，1.61 mL，5 當量)及 H_2O (5 mL)中之溶液攪拌 30 分鐘。將混合

物冷卻至 0°C，且添加含 $NaNO_2$ (280.51 mg，4.07 mmol，1.05 當量)之 H_2O (5 mL)。在 0°C下攪拌混合物 30 分鐘。在 0°C下將含 KI (1.29 g，7.74 mmol，2 當量)之 H_2O (10 mL)添加至混合物中。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。用 H_2O (60 mL)淬滅反應混合物且用 EtOAc (10 mL × 3)萃取。用鹽水(20 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-40%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 3-(6-碘-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(400 mg，975.20 μmol，25.19%產率，90%純度)。

【3641】 **MS (ESI)** *m/z:* 370.1 $[M+H]^+$

步驟 I. 3-(6-(4-(3-((1s,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3642】 將 3-(6-碘-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(101.09 mg，273.84 μmol，1.2 當量)、4-(3-((1s,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙基)哌啶-1-甲酸酯(90 mg，228.20 μmol，1 當量)、Cs_2CO_3 (223.06 mg，684.61 μmol，3 當量)及 1,3-雙[2,6-雙(1-丙基丁基)苯基]-4,5-二氯-2H-咪唑-1-鎓-2-鹽;3-氯吡啶;二氯鈀(44.40 mg，45.64 μmol，0.2 當量)於二噁烷(4 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 90°C下於 N_2 氛圍下在微波反應器中攪拌混合物 5 小時。用 H_2O (20 mL)淬滅反應混合物且用 EtOAc (10 mL × 3)萃取。用鹽水(20 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-35%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 3-(6-(4-(3-((1s,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(20 mg，27.06 μmol，11.86%產率)。

【3643】 **MS (ESI)** *m/z:* 635.4 $[M+H]^+$

步驟 J. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙基)環己

基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3644】 將 3-(6-(4-(3-((1s,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(20 mg，31.46 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(23.13 mg，37.76 μmol，1.2 當量)、KF (3.66 mg，62.93 μmol，1.47 μL，2 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (2.29 mg，3.15 μmol，0.1 當量)於二噁烷(3 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C 下於 N_2 氛圍下在微波反應器中攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 0:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(15 mg，10.08 μmol，32.05%產率)。

【3645】 **MS (ESI)** *m/z:* 1041.6 $[M+H]^+$

步驟 K. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

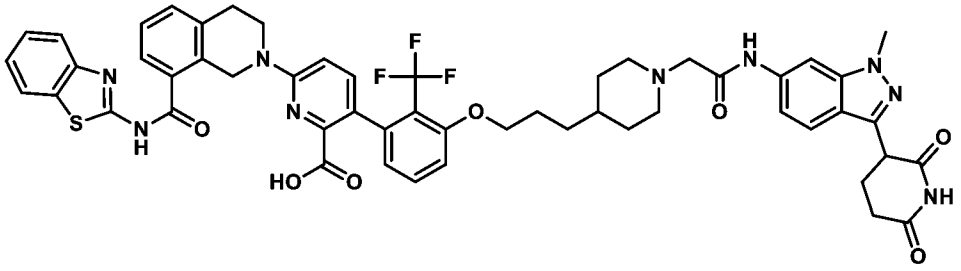
【3646】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(15 mg，14.41 μmol，1 當量)於 DCM (2 mL)及 TFA (2 mL)中之溶液脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑

-6-基)哌啶-4-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(12.54 mg，11.97 μmol，83.09%產率)。

【3647】 **MS (ESI)** *m/z:* 985.8 $[M+H]^+$

【3648】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.91 - 12.82 (m, 1H), 12.67 - 12.44 (m, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 4H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 5H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.75 - 2.58 (m, 4H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 5H), 1.78 - 1.72 (m, 2H), 1.56 - 1.47 (m, 4H), 1.34 - 1.23 (m, 12H)

實例 255. 製備化合物 313



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-[3-[3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基]丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3649】 向 1-溴-3-氟-2-(三氟甲基)苯(500 mg，2.06 mmol，1 當量)於 MeCN (6 mL)中之溶液中添加 t-BuOK (692.68 mg，6.17 mmol，3 當量)及 4-(3-羥丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(500.71 mg，2.06 mmol，1 當量)。在 60°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-7%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 4-[3-[3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基]丙基]哌啶

-1-甲酸三級丁酯(857 mg，1.82 mmol，88.66%產率)。

【3650】 **MS (ESI)** *m/z:* 412.2 $[M+H]^+$。

【3651】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.08 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.75 - 2.57 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.63 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.37 - 1.30 (m, 3H), 1.01 - 0.88 (m, 2H)。

步驟 B. 4-[3-[3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基]丙基]哌啶之製備程序

【3652】 在 25°C下將 4-[3-[3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基]丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(857 mg，1.84 mmol，1 當量)於 HCl/二噁烷(10 mL)中之溶液攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應物，得到呈黃色固體狀之 4-[3-[3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基]丙基]哌啶(730 mg，1.80 mmol，97.9%產率)。

【3653】 **MS (ESI)** *m/z:* 366.2 $[M+H]^+$。

【3654】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.34 - 8.36 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.22 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.89 - 2.71 (m, 2H), 1.83 - 1.68 (m, 4H), 1.63 - 1.47 (m, 1H), 1.41 - 1.23 (m, 4H)。

步驟 C. 2-[4-[3-[3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【3655】 向 4-[3-[3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基]丙基]哌啶(730 mg，1.81 mmol，1 當量，HCl)於 MeCN (8 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (751.65 mg，5.44 mmol，3 當量)及 2-溴乙酸乙酯(272.48 mg，1.63 mmol，180.57 μL，0.9 當量)。在 60°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-45% 乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 2-[4-[3-[3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(650 mg，1.42 mmol，78.07%產率，98.48%純度)。

【3656】 **MS (ESI)** *m/z:* 452.2 $[M+H]^+$。

【3657】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.15 (s, 2H), 2.79 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.61 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.37 - 1.29 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.11 (dd, *J* = 3.6, 12.0 Hz, 2H)。

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3658】 將 2-[4-[3-[3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯(200 mg，442.18 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(297.94 mg，486.40 μmol，1.1 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (64.41 mg，88.44 μmol，0.2 當量)及 KF (1.5 M，884.36 μL，3 當量)在微波管中溶於二噁烷(5 mL)中，且將管密封。在 100°C下於微波反應器中加熱密封管 1 小時。在減壓下濃縮反應物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-7%二氯甲烷:甲醇)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(310 mg，275.54 μmol，62.31%產率)。

【3659】 **MS (ESI)** *m/z:* 430.0 $[M/2+H]^+$。

【3660】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.87 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 7.41 - 7.32 (m, 4H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 6H), 3.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.18 - 3.12 (m, 3H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.27 - 2.23 (m, 1H), 2.09 (s, 2H), 1.75 - 1.70 (m, 3H), 1.59 (s, 2H), 1.36 - 1.33

(m, 2H), 1.05 - 0.99 (m, 12H)。

步驟 E. 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-(三氟甲基)苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【3661】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]丙氧基]-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(310 mg，361.31 μmol，1 當量)於 THF (6 mL)及 H_2O (2 mL)中之溶液中添加 LiOH•H_2O (75.81 mg，1.81 mmol，5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應物且用 HCl (1M)稀釋。將反應混合物之 pH 調節至 2-3。過濾所得固體且乾燥。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 8:1)純化固體，得到呈黃色固體狀之 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-(三氟甲基)苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸(140 mg，145.71 μmol，40.33%產率)。

【3662】 **MS (ESI)** *m/z:* 830.6 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3663】 在 40°C下將 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-(三氟甲基)苯氧基]丙基]-1-哌啶基]乙酸(75 mg，90.37 μmol，1 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(70.02 mg，271.11 μmol，3 當量)於吡啶(1 mL)中之溶液攪拌 12 小時。向此混合物中添加 EDCI (25.99 mg，135.55 μmol，1.5 當量)。在 40°C下攪拌所得混合物 12 小時。用水(5 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (5 mL x 3)萃取。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC (含

0.1%甲酸)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(45 mg，40.67 μmol，45.0%產率)。

【3664】 **MS (ESI)** *m/z:* 1070.4 $[M+H]^+$。

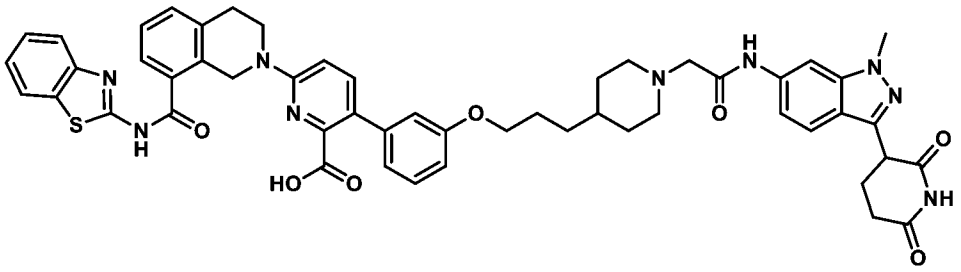
步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【3665】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(40 mg，37.38 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之溶液攪拌 12 小時。在減壓下濃縮溶液，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]丙氧基]-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-甲酸(31.12 mg，30.06 μmol，80.4%產率)。

【3666】 **MS (ESI)** *m/z:* 1015.4 $[M/2+H]^+$。

【3667】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-*d6*) δ = 10.87 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.06 - 4.92 (m, 2H), 4.32 (d, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 5H), 3.12 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.90 - 2.84 (m, 4H), 2.20 - 2.13 (m, 4H), 1.79 - 1.73 (m, 2H), 1.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.44 - 1.37 (m, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 3H)

實例 256. 製備化合物 314



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 4-(3-(3-溴苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3668】 將 3-溴苯酚(500 mg，2.89 mmol，1 當量)、4-(3-羥丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(703.27 mg，2.89 mmol，1 當量)及 2-(三丁基-亞磷烷基)乙腈(837.03 mg，3.47 mmol，1.2 當量)於甲苯(6 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 120°C 下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色油狀之 4-(3-(3-溴苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(850 mg，2.13 mmol，73.8%產率)。

【3669】 **MS (ESI)** *m/z:* 342.1 $[M+H]^+$。

步驟 B. 4-(3-(3-溴苯氧基)丙基)哌啶之製備程序

【3670】 在 40°C下將 4-(3-(3-溴苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(850 mg，2.13 mmol，1 當量)於 TFA (4 mL)及 DCM (4 mL)中之混合物攪拌 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 4-(3-(3-溴苯氧基)丙基)哌啶(630 mg，2.11 mmol，99.0%產率)。

【3671】 **MS (ESI)** *m/z:* 298.1 $[M+H]^+$。

步驟 C. 2-(4-(3-(3-溴苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯之製備程序

【3672】 在 60°C下將 4-(3-(3-溴苯氧基)丙基)哌啶(630 mg，2.11 mmol，1 當量)、2-溴乙酸乙酯(352.80 mg，2.11 mmol，233.80 μL，1 當量)及 K_2CO_3 (1.46 g，

10.56 mmol，5 當量)於 MeCN (8 mL)中之混合物攪拌 2 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-40%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-(4-(3-(3-溴苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(720 mg，1.87 mmol，88.6%產率)。

【3673】 **MS (ESI)** *m/z:* 384.1 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3674】 在 100°C下於微波反應器中將 2-(4-(3-(3-溴苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(150 mg，390.31 μmol，1 當量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(286.90 mg，468.38 μmol，1.2 當量)、K_2CO_3 (1.5 M，390.31 μL，1.5 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(56.85 mg，78.06 μmol，0.2 當量)於二噁烷(2 mL)中之混合物攪拌 1.5 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-40%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(200 mg，253.17 μmol，64.6%產率)。

【3675】 **MS (ESI)** *m/z:* 790.6 $[M+H]^+$。

步驟 E. 2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸之製備程序

【3676】 在 40°C下將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(200 mg，253.17 μmol，1 當量)及 $LiOH·H_2O$ (53.12 mg，1.27 mmol，5 當量)於 THF (4 mL)及 H_2O (2 mL)中之混合物攪拌 2 小時。用 H_2O (5 mL)稀釋反應混合

物且濃縮，得到混濁液體。接著用 HCl (1 M，5 mL)將混濁液體之 pH 調節至約 3。過濾所得混合物，乾燥，且用 DCM/MeOH (10:1)萃取。合併有機層且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(180 mg，236.24 μmol，93.31%產率)。

【3677】 **MS (ESI)** *m/z:* 762.6 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3678】 在 40°C下將 2-(4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(100 mg，131.25 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-*1H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(40.68 mg，157.50 μmol，1.2 當量)及 EDCI (32.71 mg，170.62 μmol，1.3 當量)於吡啶(1 mL)中之混合物攪拌 2 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黑色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-(3-(3-(1- (2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(80 mg，79.83 μmol，60.82%產率)。

【3679】 **MS (ESI)** *m/z:* 1002.7 $[M+H]^+$。

步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸之製備程序

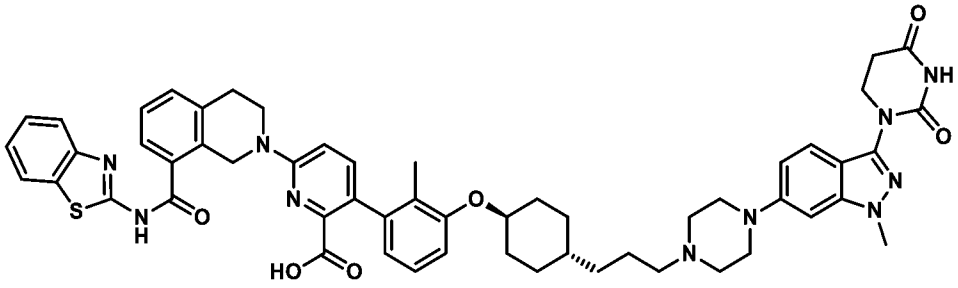
【3680】 在 40°C下將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧

基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(80 mg，79.83 μmol，1 當量)於TFA (0.6 mL)及 DCM (0.6 mL)中之混合物攪拌 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(*1H*)-基)-3-(3-(3-(1- (2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-*1H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸(30.38 mg，31.68 μmol，39.69%產率)。

【3681】 **MS (ESI)** *m/z:* 946.6 $[M+H]^+$。

【3682】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.07 - 12.74 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 3H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.27 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 3H), 4.98 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.93 - 3.88 (m, 5H), 3.17 - 3.14 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.89 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.68 - 2.63 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.20 - 2.16 (m, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 4H), 1.40 - 1.34 (m, 2H), 1.29 (s, 2H)

實例 258. 製備化合物 316a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (E)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙烯酸乙酯之製備程序

【3683】 在 0°C下於 N_2 下向 NaH (2.22 g，55.52 mmol，60%純度，1.5 當量)

於 THF (300 mL)中之混合物中逐滴添加 2-二乙氧基磷醯基乙酸乙酯(11.62 g，51.82 mmol，10.28 mL，1.4 當量)。在 0°C下於 N_2 下攪拌混合物 1 小時。向此混合物中添加(1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己烷-1-甲醛(11 g，37.01 mmol，1.0 當量)。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌所得反應混合物 2 小時。在 0°C下用 NH_4Cl 水溶液(250 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(250 mL × 2)萃取。用鹽水(250 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物(E)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙烯酸乙酯(24 g，65.35 mmol，88.2%產率)。

【3684】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 5.90 - 5.72 (m, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.51 - 1.25 (m, 4H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 B. 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸乙酯之製備程序

【3685】 將(E)-3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙烯酸乙酯(12 g，32.67 mmol，1.0 當量)及 PtO_2 (2.97 g，13.07 mmol，0.4 當量)於 EtOH (200 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 25°C下於 H_2 (15 Psi)氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾混合物，用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈白色固體狀之 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸乙酯(24 g，64.99 mmol，99.4%產率)。

【3686】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 4.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.37 - 1.23 (m, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.08 - 1.01 (m, 2H)。

步驟 C. 3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙-1-醇之製備程序

【3687】 向 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸乙酯(12 g，32.49 mmol，1.0 當量)於 THF (150 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (1.23 g，32.49 mmol，1.0 當量)。將混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。接著在 0°C下於 N_2 氛圍下攪拌反應混合物 2 小時。在 0°C下於 N_2 氛圍下藉由添加 Na_2SO_4•$10H_2O$ (20 g)淬滅反應混合物，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙-1-醇(20.8 g，63.56 mmol，97.8%產率)。

【3688】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.45 - 1.39 (m, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 2H), 1.20 (m, 7.2 Hz, 3H), 1.08 - 0.96 (m, 2H)

步驟 D. 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙醛之製備程序

【3689】 將 3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙-1-醇(50 mg，152.79 μmol，1.0 當量)及 DMP (77.76 mg，183.34 μmol，56.80 μL，1.2 當量)於 DCM (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 20 小時。過濾混合物且用 DCM (20 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 3:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙醛(30 mg，92.24 μmol，60.3%產率)。

【3690】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.67 (s, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 4.29 - 4.16 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.38 - 1.23 (m, 3H), 1.10 - 0.98 (m, 2H)。

步驟 E. 1-(6-(4-(3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備程序

【3691】 在 25°C下將 3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙醛(200 mg，

614.93 μmol，1.0 當量)、1-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(288.46 mg，737.92 μmol，1.2 當量)及 KOAc (60.35 mg，614.93 μmol，1.0 當量)於 DCM (6 mL)中之溶液攪拌 1 小時。向此溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$ (390.99 mg，1.84 mmol，3.0 當量)，且在 25°C下攪拌所得混合物 2 小時。完成後，將反應混合物傾倒至水(20 mL)中，且用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。用鹽水(20 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，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 1-(6-(4-(3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(120 mg，166.28 μmol，27.04%產率)。

【3692】 **MS (ESI)** *m/z:* 637.4 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3693】 將 1-(6-(4-(3-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(120 mg，188.20 μmol，1.0 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(172.92 mg，282.30 μmol，1.5 當量)、Ad2nBuP Pd G_3 (13.71 mg，18.82 μmol，0.1 當量)及 KF (32.80 mg，564.61 μmol，13.23 μL，3.0 當量)於二噁烷(4 mL)及 H_2O (0.4 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下在微波反應器中攪拌混合物 2 小時。完成後，將反應混合物傾倒至水(50 mL)中且用 DCM (50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 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，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-

(4-(3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(110 mg，99.80 μmol，53.03%產率)。

【3694】 **MS (ESI)** *m/z:* 1043.8 $[M+H]^+$。

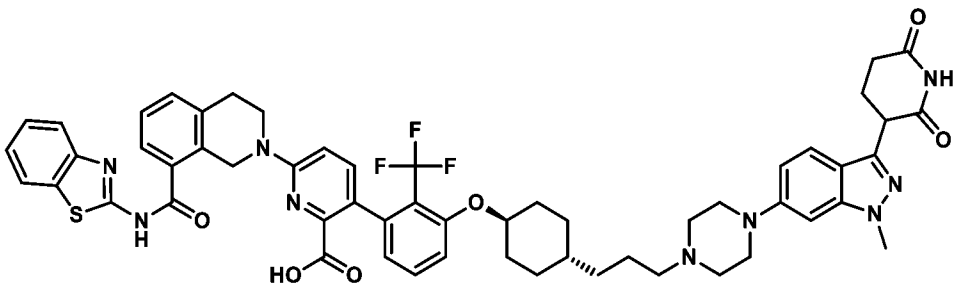
步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3695】 在40°C下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(110 mg，105.44 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (2 mL)中之溶液攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(71.61 mg，65.81 μmol，62.42%產率)。

【3696】 **MS (ESI)** *m/z:* 987.7 $[M+H]^+$。

【3697】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.99 - 12.75 (m, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 4H), 6.62 (m, 1H), 4.98 (m, 2H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 7H), 3.03 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.46 - 2.30 (m, 7H), 2.10 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.81 (m, J = 10.4 Hz, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.41 - 1.30 (m, 3H), 1.28 - 1.18 (m, 3H), 1.14 - 1.05 (m, 2H)

實例 259. 製備化合物 328a



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((*1s*,*4r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (*E*)-3-((*1r*,*4r*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)丙烯酸乙酯之製備程序

【3698】 在-10°C下向(1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己烷-1-甲醛(368.69 mg，1.64 mmol，326.28 μL，1.5 當量)於 THF (20 mL)中之溶液中添加 LiHMDS (1 M，2.19 mL，2 當量)。攪拌反應混合物 1 小時。接著添加(*1r*,*4r*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己烷-1-甲醛(385 mg，1.10 mmol，1 當量)，且在 0°C 下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在 0°C下用 NH_4Cl (20 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(20 mL)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-4%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*E*)-3-((*1r*,*4r*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)丙烯酸乙酯(430 mg，918.70 μmol，83.52%產率)。

【3699】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 6.4, 16.0 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.57 - 4.41 (m, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.07 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.82 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.50 - 1.38 (m, 2H), 1.37 - 1.25 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 B. 3-((*1r*,*4r*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)丙酸乙酯之製備程序

【3700】 在 N_2 氛圍下向(*E*)-3-((*1r*,*4r*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)丙

烯酸乙酯(430 mg，1.02 mmol，1 當量)於 EtOH (4 mL)中之溶液中添加 PtO_2 (23.18 mg，102.08 μmol，0.1 當量)。將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 25°C下於 H_2 (15 Psi)下攪拌混合物 12 小時。在適度 N_2 氛圍下經矽藻層過濾反應溶液。藉由急驟矽膠層析(0-6%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-((*1r,4r*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)丙酸乙酯(300 mg，637.90 μmol，62.49%產率)。

【3701】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 4.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.04 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.36 - 1.28 (m, 2H), 1.26 - 1.22 (m, 1H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.10 - 1.00 (m, 2H)。

步驟 C. 3-((*1r,4s*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)丙-1-醇之製備程序

【3702】 向 3-((*1r,4r*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)丙酸乙酯(150 mg，354.39 μmol，1 當量)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (13.45 mg，354.39 μmol，1 當量)。在 0°C下攪拌混合物 1 小時。用飽和 Na_2SO_4 (3 mL)淬滅反應物。在減壓下濃縮有機相，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-((*1r,4s*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)丙-1-醇(50 mg，131.16 μmol，37.01%產率)。

【3703】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 4.34 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.04 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.46 - 1.31 (m, 4H), 1.23 - 1.16 (m, 3H), 1.09 - 0.98 (m, 2H)。

步驟 D. 3-((*1r,4r*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)丙醛之製備程序

【3704】 將$(COCl)_2$ (33.29 mg，262.31 μmol，22.96 μL，2 當量)於 DCM (5 mL)中之溶液冷卻至-78°C，且逐滴添加 DMSO (40.99 mg，524.62 μmol，40.99 μL，

4 當量)。在-70℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。接著逐滴添加 3-((*1r,4s*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)丙-1-醇(50 mg，131.16 μmol，1 當量)，且在-70℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在-70℃下將 TEA (79.63 mg，786.93 μmol，109.53 μL，6 當量)逐滴添加至混合物中，且將混合物升溫至 25℃且在 25℃下於 N_2 氛圍下攪拌 1 小時。用 H_2O (20 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (20 mL × 3)萃取。用鹽水(10 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 3-((*1r,4r*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)丙醛(50 mg，粗物質)。

【3705】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.67 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 2.45 (t, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.39 - 1.27 (m, 3H), 1.09 - 1.01 (m, 2H)。

步驟 E. 3-(6-(4-(3-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3706】 向 3-((*1r,4r*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)丙醛(60 mg，158.22 μmol，1 當量)及 3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(69.08 mg，189.87 μmol，1.2 當量，HCl)於 DCM (3 mL)中之溶液中添加 NaOAc (12.98 mg，158.22 μmol，1 當量)。在 0℃下攪拌混合物 1 小時。接著向此混合物中添加 $NaBH(OAc)_3$ (167.67 mg，791.12 μmol，5 當量)。在 0℃至 25℃下攪拌混合物 11 小時。在 25℃下藉由添加 H_2O (5 mL)淬滅反應混合物且用 DCM (5 mL × 3)萃取。用鹽水(5 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-7% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(6-(4-(3-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(110 mg，粗物質)。

【3707】 **MS (ESI)** *m/z:* 690.2 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((*1s*,*4r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3708】 將 3-(6-(4-(3-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(110 mg，159.28 μmol，1 當量)、6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(117.08 mg，191.14 μmol，1.2 當量)、KF (27.76 mg，477.85 μmol，11.19 μL，3 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (23.20 mg，31.86 μmol，0.2 當量)於二噁烷(2 mL)及 H_2O (0.2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((*1s*,*4r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(110 mg，89.36 μmol，56.10%產率)。

【3709】 **MS (ESI)** *m/z:* 1096.6 $[M+H]^+$。

步驟 G. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((*1s*,*4r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸之製備程序

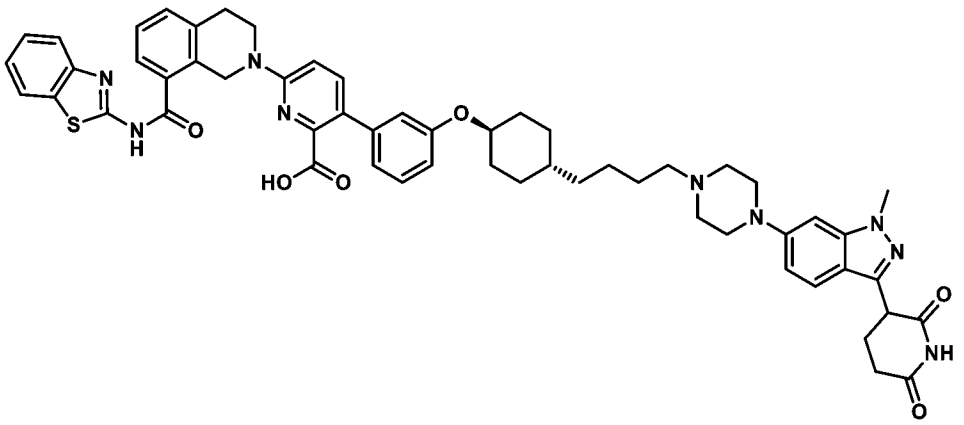
【3710】 在25°C下將6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((*1s*,*4r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(110 mg，100.34 μmol，1 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (2 mL)中之溶液攪拌 12 小時。過濾反應混

合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((*1s*,*4r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸(31.76 mg，28.28 μmol，28.19%產率)。

【3711】 **MS (ESI)** *m/z:* 1040.6 $[M+H]^+$。

【3712】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.15 - 12.42 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.32 (m, 7H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01 - 6.88 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.06 - 4.91 (m, 2H), 4.43 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 4.8, 9.2 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.25 (s, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.70 - 2.56 (m, 6H), 2.42 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.52 (s, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.08 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H)。

實例 260. 製備化合物 329a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (1*r*,4*r*)-4-(3-溴苯氧基)環己烷-1-甲酸甲酯之製備程序

【3713】 在 25°C下向 3-溴苯酚(2.5 g，14.45 mmol，1.0 當量)於甲苯(25 mL)中之溶液中添加 4-羥基環己烷甲酸甲酯(2.29 g，14.45 mmol，1.0 當量)及 2-(三丁基-λ^5-亞磷烷基)乙腈(4.19 g，17.34 mmol，1.2 當量)。將反應混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(1*r*,4*r*)-4-(3-溴苯氧基)環己烷-1-甲酸甲酯(6 g，13.39 mmol，46.34%產率)。

【3714】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 7.16 - 7.06 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.17 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.10 (s, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 2H)

步驟 B. ((1*r*,4*r*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)甲醇之製備程序

【3715】 在 0°C下於 N_2 下向(1*r*,4*r*)-4-(3-溴苯氧基)環己烷-1-甲酸甲酯(3 g，6.71 mmol，1.0 當量)於 THF (30 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (305.36 mg，8.05 mmol，1.2 當量)。在 0°C下於 N_2 下攪拌反應混合物 1 小時。用 Na_2SO_4•10 H_2O (1 g)淬滅反應混合物且緩慢升溫至 20°C。過濾混合物，且用 DCM (100 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之((1*r*,4*r*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)甲醇(1.68 g，5.68 mmol，84.78%產率)。

【3716】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.51 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.51 - 1.40 (m, 3H), 1.18 - 1.05 (m, 2H)

步驟 C. (1*r*,4*r*)-4-(3-溴苯氧基)環己烷-1-甲醛之製備程序

【3717】 在-70°C下於 N_2 氛圍下將 DMSO (1.84 g，23.56 mmol，1.84 mL，4.0 當量)於 DCM (20 mL)中之溶液逐滴添加至乙二醯二氯(1.50 g，11.78 mmol，1.03

mL，2.0 當量)於 DCM (5 mL)中之溶液中。在-70°C下攪拌混合物 30 分鐘。此後，在-70°C下逐滴添加含((1*r*,4*r*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)甲醇(1.68 g，5.89 mmol，1.0 當量)之 DCM (5 mL)。在-70°C下攪拌溶液 30 分鐘。接著將 TEA (3.58 g，35.35 mmol，4.92 mL，6.0 當量)添加至溶液中。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 1 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (20 mL × 3)萃取。用鹽水(10 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之(1*r*,4*r*)-4-(3-溴苯氧基)環己烷-1-甲醛(1.7 g，粗物質)。

【3718】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.60 (s, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.15 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.96 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 4H), 1.48 - 1.36 (m, 4H)

步驟 D. 1-(((1*r*,4*r*)-4-((*E*)-4-(苯甲氧基)丁-1-烯-1-基)環己基)氧基)-3-溴苯之製備程序

【3719】 將溴化 3-苯甲氧基丙基(三苯基)鏻(3.10 g，6.30 mmol，1.05 當量)於 THF (15 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。向此溶液中逐滴添加 LiHMDS (1 M，7.20 mL，1.2 當量)。在-70°C下於 N_2 氛圍下攪拌反應混合物 2 小時。將(1*r*,4*r*)-4-(3-溴苯氧基)環己烷-1-甲醛(1.7 g，6.00 mmol，1.0 當量)添加至混合物中，且在 25°C下於 N_2 下繼續攪拌 14 小時。在 0°C下用 NH_4Cl 水溶液(20 mL)淬滅反應混合物且用 EtOAc (20 mL × 3)萃取。用鹽水(10 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-7%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 1-(((1*r*,4*r*)-4-((*E*)-4-(苯甲氧基)丁-1-烯-1-基)環己基)氧基)-3-溴苯(1.98 g，4.77 mmol，79.40%產率)。

【3720】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ = 7.40 - 7.33 (m, 4H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.48 - 5.36 (m, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 3.50 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.41 (q,

J = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (dd, *J* = 3.6, 7.6 Hz, 1H), 2.14 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.53 - 1.41 (m, 2H), 1.29 - 1.16 (m, 2H)

步驟 E. 1-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(苯甲氧基)丁基)環己基)氧基)-3-溴苯之製備程序

【3721】 在 N_2 氛圍下向 1-(((1*r*,4*r*)-4-((*E*)-4-(苯甲氧基)丁-1-烯-1-基)環己基)氧基)-3-溴苯(1.68 g，4.04 mmol，1.0 當量)於 EtOH (20 mL)中之溶液中添加 PtO_2 (183.69 mg，808.93 μmol，0.2 當量)。將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 25℃下於 H_2 (15 Psi)下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 1-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(苯甲氧基)丁基)環己基)氧基)-3-溴苯(1.32 g，粗物質)。

步驟 F. 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丁-1-醇之製備程序

【3722】 在 0℃下於 N_2 下向 1-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(苯甲氧基)丁基)環己基)氧基)-3-溴苯(1.32 g，3.16 mmol，1.0 當量)於 DCM (15 mL)中之溶液中添加 TMSI (1.90 g，9.49 mmol，1.29 mL，3.0 當量)。在 25℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。藉由添加 H_2O (20 mL)淬滅反應混合物且用 DCM (20 mL × 2)萃取。用 H_2O (20 mL ×1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丁-1-醇(930 mg，2.50 mmol，78.98%產率)。

【3723】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.23 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.02 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.44 - 1.36 (m, 2H), 1.33 - 1.26 (m, 4H), 1.21 - 1.15 (m, 3H), 1.11 - 0.97 (m, 2H)

步驟 G. 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丁醛之製備程序

【3724】 在-70℃下於 N_2 氛圍下將 DMSO (381.99 mg，4.89 mmol，381.99 μL，4.0 當量)於 DCM (4 mL)中之溶液逐滴添加至乙二醯二氯(310.29 mg，2.44 mmol，

213.99 μL，2.0 當量)於 DCM (0.5 mL)中之溶液中。在-70°C下攪拌混合物 30 分鐘。此後，在-70°C下逐滴添加含 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丁-1-醇(400.00 mg，1.22 mmol，1.0 當量)之 DCM (0.5 mL)。在-70°C下攪拌溶液 30 分鐘。接著將 TEA (742.10 mg，7.33 mmol，1.02 mL，6.0 當量)添加至溶液中。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌所得反應混合物 1 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (10 mL × 3)萃取。用鹽水(10 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丁醛(500 mg，粗物質)。

【3725】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.66 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 2.43 - 2.39 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.75 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.37 - 1.27 (m, 2H), 1.26 - 1.19 (m, 3H), 1.10 - 0.99 (m, 2H)

步驟 H. 3-(6-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3726】 在 25°C下向 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丁醛(250 mg，628.77 μmol，1.0 當量)於 DCM (5 mL)中之溶液中添加 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(251.65 mg，691.64 μmol，1.1 當量，HCl)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。在 25°C下將 $NaBH(OAc)_3$ (399.78 mg，1.89 mmol，3 當量)添加至混合物中。在 25°C下攪拌反應混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 20:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 3-(6-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(237 mg，323.88 μmol，51.51%產率)。

【3727】 **MS (ESI)** *m/z:* 636.3 $[M+H]^+$。

步驟 I. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)

-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3728】 將 3-(6-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(237.00 mg，372.28 μmol，1.0 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(250.84 mg，409.51 μmol，1.1 當量)、KF (64.88 mg，1.12 mmol，26.16 μL，3.0 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(54.22 mg，74.46 μmol，0.2 當量)於二噁烷(3 mL)及 H_2O (0.3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-6% DCM/MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(300 mg，245.80 μmol，66.03%產率)。

【3729】 **MS (ESI)** *m/z:* 1042.6 $[M+H]^+$。

步驟 J. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸之製備程序

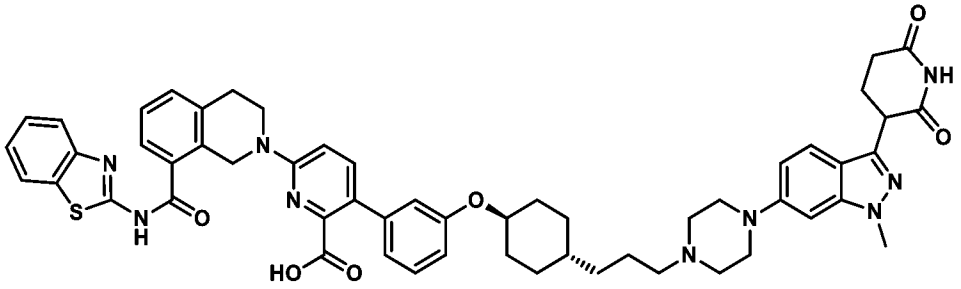
【3730】 在 25°C下將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(300 mg，287.83 μmol，1.0 當量)於 DCM (1.5 mL)及 TFA (1.5 mL)中之溶液攪拌 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4- (4-

(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸(58.65 mg，56.03 μmol，19.47%產率)。

【3731】 **MS (ESI)** *m/z:* 986.6 $[M+H]^+$。

【3732】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.0, 12.0 Hz, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 9.2, 16.0 Hz, 2H), 6.89 - 6.82 (m, 4H), 4.97 (s, 2H), 4.30 - 4.14 (m, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 5H), 3.24 (s, 2H), 3.00 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 7H), 2.42 (s, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 1.36 - 1.17 (m, 8H), 1.09 - 0.97 (m, 2H)

實例 261. 製備化合物 330a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (*E*)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丙烯酸乙酯之製備程序

【3733】 將 2-二乙氧基磷醯基乙酸乙酯(1.19 g，5.30 mmol，1.05 mL，1.0 當量)於 THF (5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。向此混合物中緩慢添加 LiHMDS (1 M，6.89 mL，1.3 當量)。在-78°C下於 N_2 氛圍下攪拌反應混合物 1.5 小時。接著添加含(1*r*,4*r*)-4-(3-溴苯氧基)環己烷-1-甲醛(1.5 g，5.30 mmol，1.0 當量)之 THF (15 mL)。將所得混合物緩慢升溫至-40°C且在 N_2 氛圍下攪拌 1.5 小

時。藉由添加飽和 NH_4Cl (15mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(15 mL × 2)萃取。用鹽水(15 mL × 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-15%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*E*)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丙烯酸乙酯(850 mg，2.41 mmol，45.42%產率)。

【3734】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.14 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.95 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 6.8, 16.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 1.2, 16.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.07 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.81 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.44 - 1.30 (m, 4H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

步驟 B. 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丙酸乙酯之製備程序

【3735】 在 N_2 下向(*E*)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丙烯酸乙酯(750 mg，2.12 mmol，1.0 當量)於 EtOH (5 mL)中之溶液中添加 PtO_2 (48.21 mg，212.31 μmol，0.1 當量)。將懸浮液在真空下脫氣且用 H_2 吹掃數次。在 25°C下於 H_2 (15 psi)下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丙酸乙酯(750 mg，粗物質)。

【3736】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.28 - 7.16 (m, 1H), 7.12 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.85 (m, 1H), 4.36 - 4.20 (m, 1H), 4.05 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.02 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.36 - 1.22 (m, 3H), 1.20 - 1.14 (m, 3H), 1.12 - 1.02 (m, 2H)

步驟 C. 3-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丙-1-醇之製備程序

【3737】 向 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丙酸乙酯(750 mg，2.11 mmol，1.0 當量)於 THF (8 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (80.13 mg，2.11 mmol，1.0 當量)。

在 0°C下攪拌混合物 1 小時。用 Na_2SO_4•10 H_2O (200 mg)淬滅反應混合物且緩慢升溫至 20°C。過濾混合物且用 DCM (250 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色油狀之 3-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丙-1-醇(700 mg，粗物質)。

【3738】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 1H), 4.36 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 3.37 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.03 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.37 - 1.27 (m, 2H), 1.25 - 1.15 (m, 3H), 1.11 - 0.99 (m, 2H)

步驟 D. 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丙醛之製備程序

【3739】 在-78°C下於 N_2 氛圍下將乙二醯二氯(567.30 mg，4.47 mmol，391.24 µL，2.0 當量)於 DCM (10 mL)中之溶液逐滴添加至 DMSO (698.45 mg，8.94 mmol，698.45 µL，4.0 當量)於 DCM (5 mL)中之溶液中。在-78°C下攪拌混合物 90 分鐘。此後，在-78°C下逐滴添加含 3-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丙-1-醇(700 mg，2.23 mmol，1.0 當量)之 DCM (2 mL)。在-78°C下攪拌溶液 30 分鐘。接著將 TEA (1.36 g，13.41 mmol，1.87 mL，6 當量)添加至溶液中。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌所得溶液 1 小時。在 25°C下用 H_2O (5mL)淬滅反應混合物且用 DCM (5mL × 3)萃取。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丙醛(600 mg，粗物質)。

【3740】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.68 (s, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.85 (m, 1H), 2.46 - 2.43 (m, 2H), 2.03 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.52 - 1.39 (m, 2H), 1.32 - 1.16 (m, 4H), 1.12 - 0.99 (m, 2H)

步驟 E. 3-(6-(4-(3-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3741】 在 25℃下將 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(210.39 mg，642.65 μmol，1.0 當量)及 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丙醛(200 mg，642.65 μmol，1.0 當量)於 DCM (3 mL)中之溶液攪拌 0.5 小時。接著添加 $NaBH(OAc)_3$ (408.61 mg，1.93 mmol，3 當量)。在 25℃下攪拌混合物 1.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(6-(4-(3-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(190 mg，248.60 μmol，38.68%產率)。

【3742】 **MS (ESI)** *m/z:* 622.4 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3743】 向 3-(6-(4-(3-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴苯氧基)環己基)丙基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(190 mg，305.17 μmol，1.0 當量)及 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(224.32 mg，366.21 μmol，1.2 當量)於二噁烷(3 mL)及 H_2O (0.3 mL)中之溶液中添加[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1^+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(22.22 mg，30.52 μmol，0.1 當量)及 KF (53.19 mg，915.52 μmol，21.45 μL，3.0 當量)。在 100℃下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-6%二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(210 mg，180.72 μmol，59.22%產率)。

【3744】 **MS (ESI)** *m/z:* 515.1 $[M/2+H]^+$。

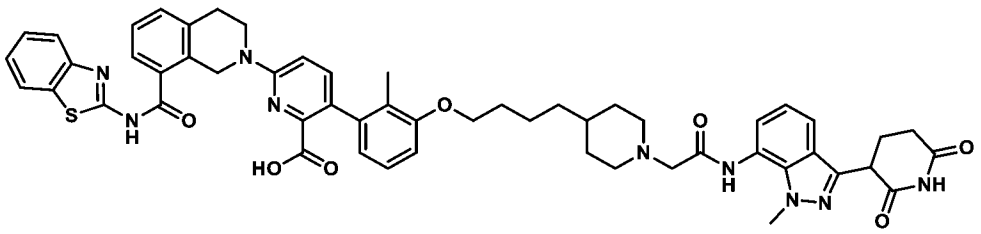
步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3745】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(210 mg，204.23 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (2 mL)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸(86.61 mg，85.10 μmol，41.67%產率)。

【3746】 **MS (ESI)** *m/z:* 972.6 $[M+H]^+$。

【3747】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.36 - 12.34 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 9.2, 14.0 Hz, 2H), 6.89 - 6.82 (m, 4H), 4.97 (s, 2H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 3.90 - 3.88 (m, 5H), 3.26 - 2.24 (m, 2H), 3.02 - 3.01 (m, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 5H), 2.55 - 2.53 (m, 2H), 2.45 - 2.43 (m, 2H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.17 - 2.15 (m, 1H), 2.07 - 2.05 (m, 2H), 1.79 - 1.77 (m, 2H), 1.53 - 1.51 (m, 2H), 1.39 - 1.13 (m, 6H), 1.11 - 0.98 (m, 2H)

實例 262. 製備化合物 213



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 2-(4-(4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)丁基)哌啶-1-基)乙酸甲酯之製備程序

【3748】 將 4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.2 g，1 當量，5.3 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (2.0 g，1.5 當量，8.0 mmol)，乙酸鉀(1.6 g，3 當量，16 mmol)及 PdCl2(dppf)-CH_2Cl_2 加合物(0.22 g，0.05 當量，0.26 mmol)於 1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液用氮氣吹掃且加熱至 85℃。16 小時後，濃縮反應溶液，且藉由矽膠管柱層析(0-100%乙酸乙酯/庚烷)純化所得粗物質，得到呈無色油狀之 2-(4-(4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)丁基)哌啶-1-基)乙酸甲酯(2.6 g，5.7 mmol)。

步驟 B. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3749】 在 100℃下於微波中加熱 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-溴吡啶甲酸三級丁酯(500 mg，1 當量，884 μmol)、2-(4-(4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)丁基)哌啶-1-基)乙酸甲酯(512 mg，1.3 當量，1.15 mmol)及 CataCXium PD G3 (64.4 mg，0.1 當量，88.4 μmol)於 1,4-二噁烷(7.5 mL)及 K_3PO_4 (1.5 M，2.5 mL)中之溶液。40 分鐘後，自微波中移出反應容器且藉由常規加熱加熱至 80℃。12 小時後，過濾反應溶液

且濃縮，得到粗物質 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續使用。

步驟 C. 2-(4-(4-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丁基)哌啶-1-基)乙酸之製備程序

【3750】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(4-(1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(711 mg，884 μmol，1 當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加 NaOH 水溶液(1 M，1 mL)。在 60°C下攪拌反應溶液。3 小時後，濃縮反應溶液且藉由矽膠管柱層析進行純化，得到 2-(4-(4-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丁基)哌啶-1-基)乙酸(278 mg，352 μmol，兩個步驟 40%產率)。**MS (ESI)** *m/z*: 791.2 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3751】 在室溫下攪拌 2-(4-(4-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丁基)哌啶-1-基)乙酸(60 mg，1 當量，76 μmol)、3-(7-胺基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(24 mg，1.2 當量，91 μmol)、*N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒-六氟磷酸鹽(26 mg，1.2 當量，91 μmol)及 1-甲基咪唑(22 mg，21 μL，3.5 當量，0.27 mmol)於 MeCN (5 mL)中之溶液。16 小時後，過濾反應溶液且濃縮，得到粗物質 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續使用。

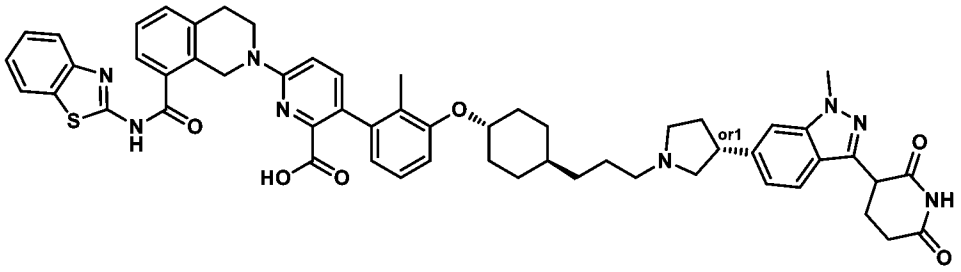
【3752】 **MS (ESI)** *m/z*: 516.0 $[M+H/2]^+$。

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3753】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(78 mg，76 μmol，1 當量)於 DCM (4 mL)中之溶液中添加 TFA (1 mL)。在室溫下攪拌反應溶液。16 小時後，濃縮反應溶液。將所得殘餘物再懸浮於 DMSO 中且藉由逆相 HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(17 mg，17 μmol，23%產率)。

【3754】 **MS (ESI)** *m/z:* 974 $[M+H]^+$。^{1}H NMR 與結構一致。

實例 263. 製備化合物 331a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. (3*R*)-3-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3755】 在 N_2 氛圍下向(3*R*)-3-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(4.2 g，7.11 mmol，1 當量)於 EtOH (20 mL)及 THF (20 mL)中之溶液中添加 Pd/C (2.10 g，1.97 mmol，10%純度，0.278 當量)、$Pd(OH)_2$ (2.10 g，14.95 mmol，2.10 當量)及 AcOH (426.96 mg，7.11 mmol，407.02 μL，1 當量)。將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 25°C下於 H_2 (15 Psi)下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物，且用 THF (200 mL)洗滌濾餅。濃縮濾液，得到呈棕色固體狀之(3*R*)-3-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.05 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 B. 3-[1-甲基-6-[(3*R*)-吡咯啶-3-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3756】 向(3*R*)-3-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.0 g，7.27 mmol，1 當量)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加 HCl/二噁烷(4 M，21.05 mL，11.58 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物，得到呈黃色固體狀之 3-[1-甲基-6-[(3*R*)-吡咯啶-3-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(1345.01 mg，7.26 mmol，99.80%產率，HCl)。**MS (ESI)** *m/z:* 313.2 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 9.88 - 9.57 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.13 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 2H), 2.73 - 2.55 (m, 2H), 2.43 - 2.32 (m, 2H), 2.17 (dd, *J* = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H)。

步驟 C. 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙醛之製備程序

【3757】 將 3-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙-1-醇(500 mg，1.53 mmol，1.0 當量)及 DMP (972.04 mg，2.29 mmol，710.04 μL，1.5 當量)於 DCM (10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 35°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 3

小時。過濾混合物且用 DCM (20 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙醛(530 mg，1.63 mmol，53.33%產率)。

【3758】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.68 (s, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.36 - 1.22 (m, 3H), 1.04 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H)。

步驟 D. 3-(6-((*R*)-1-(3-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3759】 向 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙醛(100 mg，307.47 μmol，1.0 當量)、3-(1-甲基-6-((*R*)-吡咯啶-3-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(115.25 mg，368.96 μmol，1.2 當量)及 NaOAc (25.22 mg，307.47 μmol，1.0 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$ (325.82 mg，1.54 mmol，5.0 當量)。在 25℃下攪拌所得混合物 1 小時。完成後，將反應混合物傾倒至水(10 mL)中，接著用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。用鹽水(10 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，得到呈黃色油狀之 3-(6-((*R*)-1-(3-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(200 mg，粗物質)。

【3760】 **MS (ESI)** *m/z:* 621.4 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-((3*R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3761】 將 3-(6-((*R*)-1-(3-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(200 mg，248.71 μmol，1.0 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(182.82 mg，298.45 μmol，1.2 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (36.23 mg，49.74 μmol，0.2 當量)及 KF (72.25 mg，1.24 mmol，29.13 μL，5.0 當量)於二噁烷(6 mL)及 H_2O (0.6 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 0:1)純化殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化由此獲得之產物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-((3*R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，93.24 μmol，37.49%產率)。

【3762】 **MS (ESI)** *m/z:* 1027.6 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

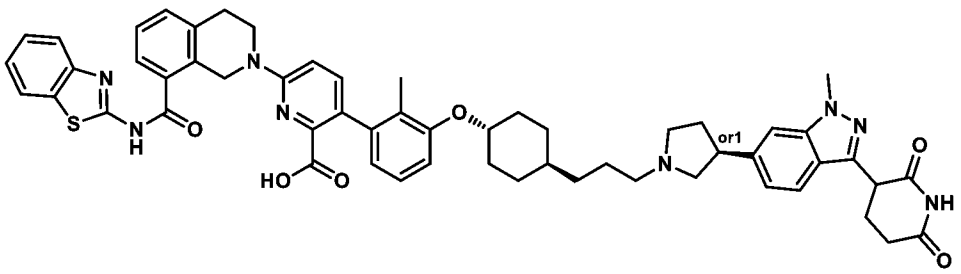
【3763】 在 35°C下將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-((3*R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，116.81 μmol，1.0 當量)於 TFA (1.5 mL)及 DCM (0.5 mL)中之溶液攪拌 1.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丙基)

環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (65.65 mg，65.30 μmol，55.90%產率)。

【3764】 **MS (ESI)** *m/z:* 971.7 $[M+H]^+$。

【3765】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.96 - 12.77 (m, 1H), 12.67 - 12.45 (m, 1H), 10.93 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.05 - 4.91 (m, 2H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (m, 2H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 2.23 - 2.15 (m, 2H), 2.13 - 2.07 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.42 - 1.23 (m, 6H), 1.17 - 1.01 (m, 3H)。

實例 264. 製備化合物 331b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-((3*S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 3-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁

酯之製備程序

【3766】 將 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(15 g，29.98 mmol，1 當量)、3-溴吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(9.75 g，38.97 mmol，1.3 當量)、$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (336.31 mg，299.77 μmol，0.01 當量)、$NiCl_2$.dtbbpy (178.96 mg，449.65 μmol，0.015 當量)、TTMSS (7.45 g，29.98 mmol，9.25 mL，1 當量)及 Na_2CO_3 (6.35 g，59.95 mmol，2 當量)於 DME (2 mL)中之溶液密封且置於氮氣下。攪拌反應物且用 10 W 藍色 LED 燈(距 3 cm 處)照射，使用冷卻水將反應溫度在 25°C下保持 14 小時。過濾反應混合物，用 H_2O (500 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。用鹽水(300 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-35%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(10.5 g，17.06 mmol，56.92%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 591.3 $[M+H]^+$。

步驟 B. (3*R*)-3-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯及(3*S*)-3-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3767】 藉由 SFC 分離 3-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯之立體異構物，獲得呈黃色油狀之(3*S*)-3-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.5 g，5.75 mmol，32.33%產率)及呈黃色油狀之(3*R*)-3-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(4.2 g，6.97 mmol，39.20%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 591.3 $[M+H]^+$。**MS (ESI)** *m/z:* 591.3 $[M+H]^+$。

步驟 C. (3*S*)-3-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3768】 在 N_2 氛圍下向(3*S*)-3-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.5 g，5.93 mmol，1 當量)於 EtOH (20 mL)及 THF (20 mL)中之溶液中添加 Pd/C (2 g，1.88 mmol，10%純度，0.317 當量)、$Pd(OH)_2$ (2 g，14.24 mmol，2.40 當量)及 AcOH (355.81 mg，5.93 mmol，339.19 μL，1 當量)。將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 25℃下於 H_2 (15 Psi)下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物，且用 THF (200 mL)洗滌濾餅。在真空下濃縮濾液，得到呈棕色固體狀之(3*S*)-3-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.7 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 D. 3-[1-甲基-6-[(3*S*)-吡咯啶-3-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3769】 向(3*S*)-3-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.65 g，6.42 mmol，1 當量)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加 HCl/二噁烷(4 M，20.78 mL，12.94 當量)。在 25℃下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物，得到呈粉紅色固體狀之 3-[1-甲基-6-[(3*S*)-吡咯啶-3-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(1287.35 mg，6.30 mmol，98.13%產率，2HCl)。**MS (ESI)** *m/z:* 313.3 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 9.84 - 9.64 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 2H), 2.72 - 2.55 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H)。

步驟 E. 3-(6-((*S*)-1-(3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3770】 在 25℃下向 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙醛(100 mg，307.47 μmol，1.0 當量)及 3-[1-甲基-6-[(3*S*)-吡咯啶-3-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(105.65 mg，338.21 μmol，1.1 當量)於 DCM (5 mL)中之溶液中添加 NaOAc (50.45 mg，614.93 μmol，2.0 當量)持續 1 小時。接著將三乙醯氧基硼氫化鈉(325.82 mg，

1.54 mmol，5.0 當量)添加至混合物中，將其在 25℃下攪拌 1 小時。將反應混合物分配於 DCM (15 mL)與水(8 mL)之間。分離有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 3-(6-((*S*)-1-(3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(130 mg，粗物質)。

【3771】 **MS (ESI)** *m/z:* 621.2 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-((3*S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3772】 將 3-(6-((*S*)-1-(3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(130 mg，209.14 μmol，1.0 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(140.92 mg，230.05 μmol，1.1 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (30.46 mg，41.83 μmol，0.2 當量)及 KF (60.75 mg，1.05 mmol，24.50 μL，5.0 當量)於二噁烷(6 mL)及 H_2O (0.6 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 80℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 12:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-((3*S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，70.09 μmol，33.51%產率)。

【3773】 **MS (ESI)** *m/z:* 514.5 $[M/2+H]^+$。

步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-((3*S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-

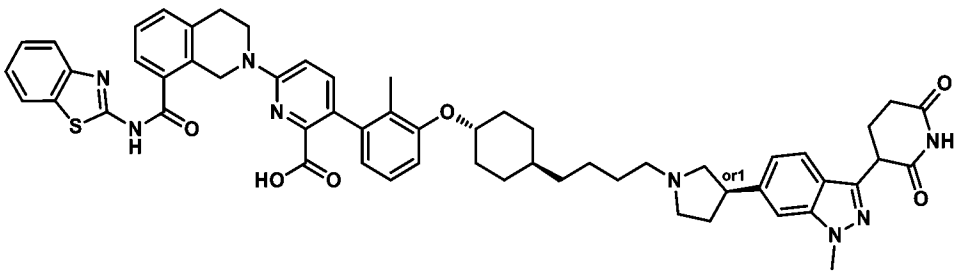
3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

【3774】 在40℃下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-(3-((3*S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，97.34 μmol，1.0 當量)於 TFA (3 mL)及 DCM (1 mL)中之溶液攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3- (((1*r*,4*r*)-4-(3-((3*S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (37.80 mg，37.28 μmol，38.30%產率)。

【3775】 **MS (ESI)** *m/z:* 971.7 $[M+H]^+$。

【3776】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 4H), 7.37 (dd, *J* = 8.0, 10.0 Hz, 2H), 7.09 (s, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.8, 13.2 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 3.02 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.93 - 2.80 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 4H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 2.07 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.82 - 1.76 (m, 2H), 1.57 - 1.48 (m, 2H), 1.40 - 1.32 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 3H), 1.12 - 1.00 (m, 2H)

實例 265. 製備化合物 332a



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 3-(6-((*R*)-1-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3777】 向 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛(100 mg，294.75 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 NaOAc (36.27 mg，442.13 μmol，1.5 當量)及 3-(1-甲基-6-((*R*)-吡咯啶-3-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(113.10 mg，324.23 μmol，1.1 當量，HCl)。在 25°C下攪拌混合物 0.5 小時。接著將 $NaBH(OAc)_3$ (312.35 mg，1.47 mmol，5.0 當量)添加至混合物中，且在 25°C下攪拌反應物 1.5 小時。用 DCM (100 mL)及水(100 mL)稀釋反應混合物。分離各層。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 3-(6-((*R*)-1-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(150 mg，235.99 μmol，80.06%產率)。

【3778】 **MS (ESI)** *m/z:* 635.4 $[M+H]^+$

步驟 B. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)吡咯啶-1-

基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3779】 將 3-(6-((*R*)-1-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(150 mg，235.99 μmol，1.0 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(187.92 mg，306.78 μmol，1.3 當量)、KF (68.55 mg，1.18 mmol，27.64 μL，5 當量)、H_2O (0.2 mL)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(34.37 mg，47.20 μmol，0.2 當量)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 15:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，76.83 μmol，32.56%產率)。

【3780】 **MS (ESI)** *m/z:* 1041.7 $[M+H]^+$

步驟 C. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

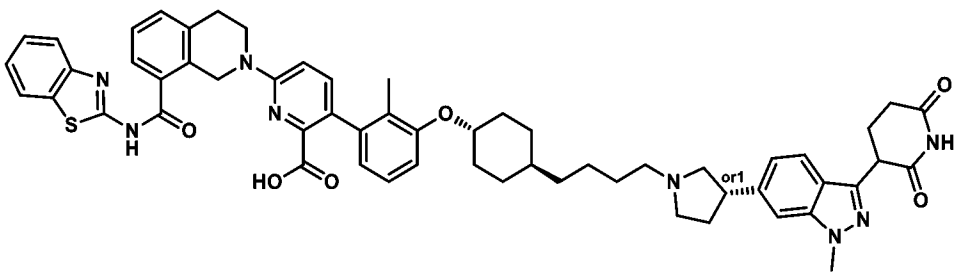
【3781】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，76.83 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (4.61 g，40.39 mmol，3 mL，525.68 當

量)。在 35℃下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (47.78 mg，47.56 μmol，61.91%產率)。

【3782】 **MS (ESI)** *m/z:* 985.7 $[M+H]^+$

【3783】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.08 - 12.48 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.80 - 3.57 (m, 2H), 3.23 - 3.10 (m, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.23 - 2.01 (m, 5H), 1.87 (s, 3H), 1.79 - 1.77 (m, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.41 - 1.32 (m, 4H), 1.25 - 1.23 (m, 4H), 1.12 - 1.00 (m, 2H)

實例 266. 製備化合物 332b



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((3*S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 3-(6-((*S*)-1-(4-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3784】 向 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛(100 mg，294.75 μmol，1.0 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 3-(1-甲基-6-((*S*)-吡咯啶-3-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(101.28 mg，324.23 μmol，1.1 當量)、NaOAc (36.27 mg，442.13 μmol，1.5 當量)及 $NaBH(OAc)_3$ (312.35 mg，1.47 mmol，5.0 當量)。在 25℃下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。用 H_2O (20 mL)稀釋殘餘物且用 DCM (30 mL × 2)萃取。用 DCM (20 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 3-(6-((*S*)-1-(4-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(150 mg，235.99 μmol，80.06%產率)。

【3785】 **MS (ESI)** *m/z:* 635.4 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((3*S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3786】 將 3-(6-((*S*)-1-(4-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(150 mg，235.99 μmol，1.0 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(173.46 mg，283.18 μmol，1.2 當量)、KF (27.42 mg，471.97 μmol，11.06 μL，2.0 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1^+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(34.37 mg，47.20 μmol，0.2 當量)及 H_2O (1

mL)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 0/1 至 DCM/MeOH = 15/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((3*S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，96.03 μmol，40.69%產率)。

【3787】 **MS (ESI)** *m/z:* 1041.7 $[M+H]^+$

步驟 C. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((3*S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

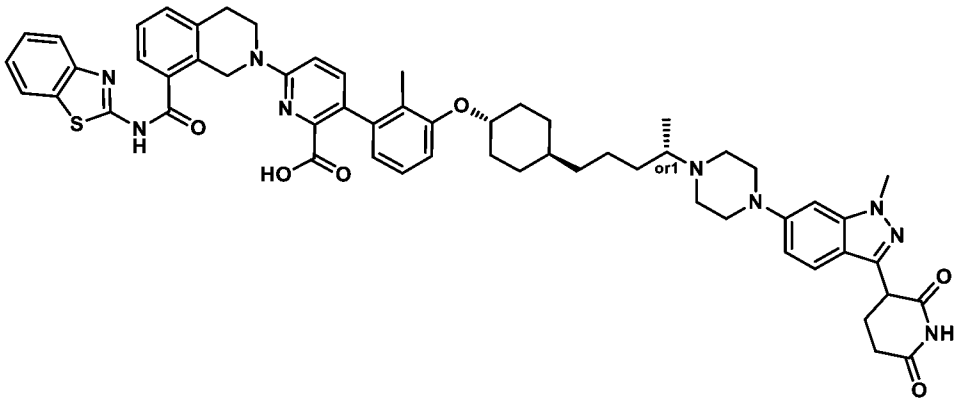
【3788】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((3*S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，96.03 μmol，1.0當量)於 TFA (2 mL)中之溶液中添加 DCM (2 mL)。在 40°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((3*S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

(34.50 mg，32.95 μmol，34.31%產率)。

【3789】 **MS (ESI)** *m/z:* 985.7 $[M+H]^+$。

【3790】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.65 - 6.60 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.36 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 3.04 - 3.02 (m, 4H), 2.70 - 2.55 (m, 4H), 2.44 - 2.30 (m, 4H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 3H), 1.80 - 1.78 (m, 2H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.38 - 1.36 (m, 4H), 1.26 - 1.24 (m, 4H), 1.12 - 1.02 (m, 2H)。

實例 267. 製備化合物 333a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((4*S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((4S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-醇之製備程序

【3791】 在-70°C下向 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛(2.5 g，7.37

mmol，1.0 當量)於 THF (25 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (3 M，4.91 mL，2.0 當量)。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。用 NH_4Cl 水溶液(200 mL)淬滅混合物且用 EtOAc (50 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL × 1)洗滌經合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-13%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之 5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-醇(2.0 g，5.07 mmol，68.75%產率)。

【3792】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.38 - 1.23 (m, 7H), 1.20 - 1.12 (m, 2H), 1.03 (d, *J* = 6.0 Hz, 5H)

步驟 B. 5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-酮之製備程序

【3793】 在 0°C下向 5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-醇(2.3 g，6.47 mmol，1.0 當量)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加 DMP (5.49 g，12.95 mmol，4.01 mL，2.0 當量)。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-13%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色油狀之 5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-酮(2.0 g，5.66 mmol，87.45%產率)。

【3794】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 1H), 2.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 5H), 1.75 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.47 (td, *J* = 7.2, 15.1 Hz, 2H), 1.41 - 1.28 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 1.18 - 1.09 (m, 2H), 1.09 - 0.96 (m, 2H)

步驟 C. 4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3795】 將 5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-酮(500 mg，1.42 mmol，1.0 當量)及哌嗪-1-甲酸三級丁酯(289.95 mg，1.56 mmol，1.1 當量)於 DCM (10 mL)中之混合物攪拌 2 小時。將 $NaBH(OAc)_3$ (1.50 g，7.08 mmol，5.0 當量)添加至混合物中，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。用 H_2O (50 mL)淬滅反應混合物且用 EtOAc (50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.5 g，926.38 μmol，65.46%產率)。

步驟 D. 4-((S)-5-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3796】 藉由 SFC 分離 4-(5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯之立體異構物(1.0 g，1.91 mmol，1.0 當量)，得到呈黃色油狀之 4-((S)-5-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(490 mg，935.93 μmol，49.00%產率)。

步驟 E. 1-((*S*)-5-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪之製備程序

【3797】 在 25°C下將 4-((S)-5-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(600 mg，1.15 mmol，1.0 當量)於 HCl/二噁烷(10 mL)中之混合物攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC (含 0.1%甲酸)純化殘餘物 得到呈棕色油狀之 1-((*S*)-5-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪(400 mg，925.78 μmol，80.78%產率)。

【3798】 **MS (ESI)** *m/z:* 423.3 $[M+H]^+$

步驟 F. [3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]硼酸之製備程序

【3799】 在-78°C下向 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(2.0 g，

4.00 mmol，1.0 當量)及硼酸三異丙酯(2.26 g，11.99 mmol，2.76 mL，3.0 當量)於 THF (5 mL)中之溶液中添加 n-BuLi (2.5 M，3.20 mL，2.0 當量)。在-78℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。用 NH_4Cl (100 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-2%二氯甲烷:甲醇)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]硼酸(1.9 g，3.47 mmol，86.84%產率)。

【3800】 **MS (ESI)** *m/z:* 466.3 $[M+H]^+$

步驟 G. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(4-((*S*)-5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑之製備程序

【3801】 將 1-((*S*)-5-((1s,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪(50 mg，118.08 μmol，1.0 當量)、[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]硼酸(65.93 mg，141.70 μmol，1.2 當量)、$Cu(OAc)_2$ (4.29 mg，23.62 μmol，0.2 當量)、TEA (35.85 mg，354.25 μmol，49.31 μL，3 當量)及 4A MS (1 g，118.08 μmol，1.0 當量)於 DCE (10 mL)中之混合物脫氣且用 O_2 吹掃三次。在 25℃下於 O_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 20:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(4-((*S*)-5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑(100 mg，58.13 μmol，12.31%產率)。

【3802】 **MS (ESI)** *m/z:* 842.7 $[M+H]^+$

步驟 H. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4-((*S*)-5-((1*r*,4*R*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑之製備程序

【3803】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(4-((*S*)-5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基

苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑(100 mg，118.64 μmol，1.0 當量)、B_2pin_2 (60.25 mg，237.28 μmol，2.0 當量)、KOAc (34.93 mg，355.91 μmol，3.0 當量)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (8.68 mg，11.86 μmol，0.1 當量)於 DMSO (10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。用 H_2O (50 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 20:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4-((*S*)-5-((1*r*,4*R*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑(70 mg，39.33 μmol，33.15%產率)。

【3804】 **MS (ESI)** *m/z:* 890.8 $[M+H]^+$

步驟 I. 3-(1-甲基-6-(4-((*S*)-5-((1*r*,4*r*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3805】 在 N_2 氛圍下向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4-((*S*)-5-((1*r*,4*R*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑(70 mg，78.65 μmol，1.0 當量)於 THF (5 mL)及 EtOH (5 mL)中之溶液中添加 Pd/C (8.37 mg，7.87 μmol，10%純度，0.1 當量)及 $Pd(OH)_2$ (5.52 mg，7.87 μmol，20%純度，0.1 當量)。將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 25°C下於 H_2 (15 Psi)下攪拌混合物 12 小時。接著過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 3-(1-甲基-6-(4-((*S*)-5-((1*r*,4r)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(80 mg，50.58 μmol，64.31%產率)。

【3806】 **MS (ESI)** *m/z:* 712.7 $[M+H]^+$

步驟 J. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((4*S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3807】 將 3-(1-甲基-6-(4-((*S*)-5-((1*r*,4*r*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(80 mg，112.40 μmol，1.0 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-溴-吡啶-2-甲酸三級丁酯(76.27 mg，134.88 μmol，1.2 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(8.19 mg，11.24 μmol，0.1 當量)及 KF (19.59 mg，337.20 μmol，7.90 μL，3.0 當量)於二噁烷(10 mL)及 H_2O (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 20:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)- 4-((4*S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(30 mg，19.62 μmol，17.46%產率)。

【3808】 **MS (ESI)** *m/z:* 1070.5 $[M+H]^+$

步驟 K. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((4*S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((4S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

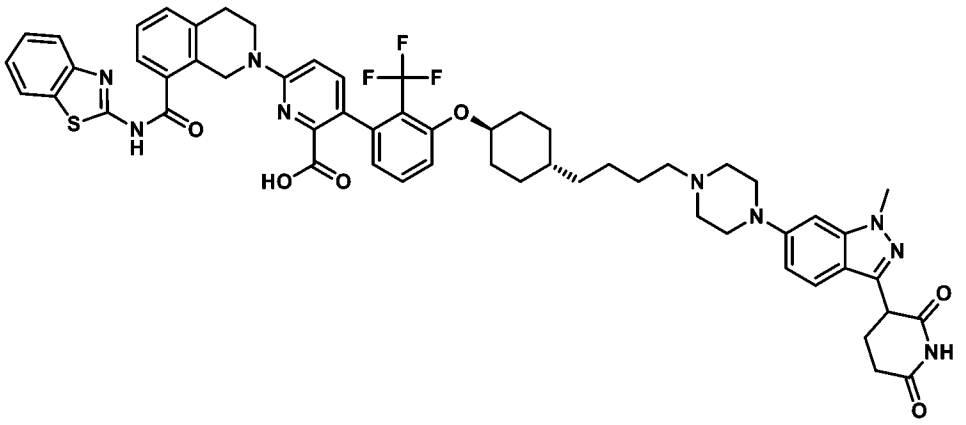
【3809】 在 25℃下將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((4*S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)

哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(30 mg，28.03 μmol，1.0 當量)於 TFA (2 mL)及 DCM (2 mL)中之混合物攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((4*S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((4S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (14.11 mg，13.56 μmol，48.39%產率)。

【3810】 **MS (ESI)** *m/z:* 1014.5 $[M+H]^+$

【3811】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.84 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.32 (m, 6H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 3H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.28 - 4.12 (m, 2H), 3.93 - 3.86 (m, 5H), 3.19 (s, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 6H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.52 - 1.46 (m, 1H), 1.38 - 1.31 (m, 4H), 1.28 (s, 2H), 1.23 (s, 2H), 1.09 - 1.01 (m, 2H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

實例 268. 製備化合物 319a



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-

(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己烷-1-甲酸甲酯之製備程序

【3812】 將(1*s*,4*s*)-4-羥基環己烷-1-甲酸甲酯(1.58 g，9.96 mmol，1.2 當量)、3-溴-2-(三氟甲基)苯酚(2 g，8.30 mmol，1.0 當量)及 2-(三丁基-亞磷烷基)乙腈(2.60 g，10.79 mmol，1.3 當量)於甲苯(40 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 100/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己烷-1-甲酸甲酯(2 g，2.62 mmol，31.61%產率，50%純度)。

【3813】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 4.60 - 4.46 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 2H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 4H)。

步驟 B. ((1r,4r)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)甲醇之製備程序

【3814】 將(1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己烷-1-甲酸甲酯(2 g，2.62 mmol，1.0 當量)於 THF (40 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。向此混合物中添加 $LiAlH_4$ (2.5 M，1.05 mL，1.0 當量)。在 0°C下於 N_2 氛圍下攪拌反應混合物 2 小時。在 0°C下用 Na_2SO_4 水溶液(0.4 mL)淬滅反應混合物。用乙酸乙酯(60 mL)稀釋混合物，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-19%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)甲醇(450 mg，1.15 mmol，43.71%產率)。

【3815】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 4.48 - 4.39 (m, 2H), 3.23 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 1.84 - 1.72 (m, 2H), 1.40 - 1.28 (m, 3H), 1.12 - 0.99 (m, 2H)。

步驟 C. (1r,4r)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己烷-1-甲醛之製備程序

【3816】 將乙二醯二氯(323.45 mg，2.55 mmol，223.07 μL，2.0 當量)於 DCM (40 mL)中之溶液冷卻至-78°C，且逐滴添加 DMSO (398.22 mg，5.10 mmol，398.22 μL，4.0 當量)。在-78°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。接著逐滴添加((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)甲醇(450 mg，1.27 mmol，1.0 當量)。在-78°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在-78°C下將 TEA (773.59 mg，7.64 mmol，1.06 mL，6 當量)逐滴添加至混合物中，且將混合物升溫至 25°C且在 N_2 氛圍下攪拌 1 小時。在 0°C下用水(40 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用鹽水(20 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈紅色油狀之(1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己烷-1-甲醛(400 mg，1.03 mmol，80.46%產率)。

【3817】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.61 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 4.57 - 4.48 (m, 1H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 4H), 1.55 - 1.40 (m, 4H)。

步驟 D. 1-(((1r,4r)-4-((E)-4-(苯甲氧基)丁-1-烯-1-基)環己基)氧基)-3-溴-2-(三氟甲基)苯之製備程序

【3818】 在 0°C下向溴化(3-(苯甲氧基)丙基)三苯基鏻(1.12 g，2.28 mmol，2.0 當量)於 THF (30 mL)中之溶液中添加 LiHMDS (1 M，3.42 mL，3.0 當量)。攪拌反應混合物 1 小時。此後，添加(1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己烷-1-甲醛(400 mg，1.14 mmol，1.0 當量)，且在 0°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 3 小時。在 0°C下用 NH_4Cl 水溶液(30 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(40 mL)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-3%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈無色

油狀之 1-(((1*r*,4*r*)-4-((*E*)-4-(苯甲氧基)丁-1-烯-1-基)環己基)氧基)-3-溴-2-(三氟甲基)苯(470 mg，875.12 μmol，76.77%產率)。

【3819】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 7H), 5.52 - 5.18 (m, 2H), 4.55 - 4.36 (m, 3H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 2.36 - 2.27 (m, 3H), 2.03 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.51 - 1.34 (m, 2H), 1.31 - 1.12 (m, 2H)。

步驟 E. 1-(((1s,4r)-4-(4-(苯甲氧基)丁基)環己基)氧基)-3-溴-2-(三氟甲基)苯之製備程序

【3820】 在 N_2 氛圍下向 1-(((1*r*,4*r*)-4-((*E*)-4-(苯甲氧基)丁-1-烯-1-基)環己基)氧基)-3-溴-2-(三氟甲基)苯(470 mg，972.36 μmol，1.0 當量)於 EtOAc (5 mL)中之溶液中添加 Rh/Al_2O_3 (235.00 mg，2.28 mmol，2.35 當量)。將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 25°C下於 H_2 (15 Psi)下攪拌混合物 12 小時。在適度 N_2 氛圍下經矽藻層過濾反應溶液。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之 1-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(苯甲氧基)丁基)環己基)氧基)-3-溴-2-(三氟甲基)苯(460 mg，粗物質)。

【3821】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 7H), 4.44 (s, 3H), 3.43 - 3.39 (m, 2H), 2.03 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.55 - 1.49 (m, 2H), 1.36 - 1.29 (m, 4H), 1.24 - 1.14 (m, 3H), 1.10 - 0.94 (m, 2H)。

步驟 F. 4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)丁-1-醇之製備程序

【3822】 在 0°C下向 1-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(苯甲氧基)丁基)環己基)氧基)-3-溴-2-(三氟甲基)苯(460 mg，947.72 μmol，1.0 當量)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加 TMSI (568.90 mg，2.84 mmol，387.00 μL，3.0 當量)。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。用水(10 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(10 mL × 3)萃取。用鹽水(10 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得

到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)丁-1-醇(220 mg，500.94 μmol，52.86%產率)。

【3823】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 4.44 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 2.12 - 1.93 (m, 2H), 1.76 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.46 - 1.34 (m, 3H), 1.34 - 1.22 (m, 4H), 1.21 - 1.13 (m, 2H), 1.10 - 0.95 (m, 2H)。

步驟 G. 4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)丁醛之製備程序

【3824】 向冷卻至-78°C之乙二醯二氯(141.30 mg，1.11 mmol，97.45 μL，2.0 當量)於 DCM (30 mL)中之溶液中逐滴添加 DMSO (173.95 mg，2.23 mmol，173.95 μL，4.0 當量)。在-78°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。接著逐滴添加 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)丁-1-醇(220 mg，556.60 μmol，1.0 當量)，且在-78°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在-78°C下將 TEA (337.94 mg，3.34 mmol，464.84 μL，6.0 當量)逐滴添加至混合物中，且將混合物升溫至 25°C並在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌 1 小時。用水(5 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(10 mL × 3)萃取。用鹽水(10 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-12%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)丁醛(190 mg，386.53 μmol，69.45%產率)。

【3825】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.66 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 4.52 - 4.35 (m, 1H), 2.41 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.04 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.59 - 1.46 (m, 2H), 1.42 - 1.24 (m, 3H), 1.22 - 1.13 (m, 2H), 1.10 - 0.97 (m, 2H)。

步驟 H. 3-(6-(4-(4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)丁基)哌嗪-1-基)-

1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3826】 在室溫下將 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)丁醛(190 mg，483.17 μmol，1.0 當量)、3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(193.38 mg，531.48 μmol，1.1 當量，HCl)及 NaOAc (39.64 mg，483.17 μmol，1.0 當量)於 DCM (10 mL)中之溶液攪拌 12 小時。接著添加 $NaBH(OAc)_3$ (512.02 mg，2.42 mmol，5 當量)。在 25℃下攪拌混合物 30 分鐘。用水(10 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(10 mL × 3)萃取。用鹽水(10 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色油狀之 3-(6-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(240 mg，粗物質)。

【3827】 **MS (ESI)** *m/z:* 706.1 $[M+H]^+$。

步驟 I. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3828】 將 3-(6-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)環己基)丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(240 mg，340.61 μmol，1.0 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(250.37 mg，408.73 μmol，1.2 當量)、KF (59.36 mg，1.02 mmol，23.94 μL，3 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (49.61 mg，68.12 μmol，0.2 當量)於二噁烷(4 mL)及 H_2O (0.4 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-20%二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫

異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(300 mg，221.56 μmol，65.05%產率)。

【3829】 **MS (ESI)** *m/z:* 1110.5 $[M+H]^+$。

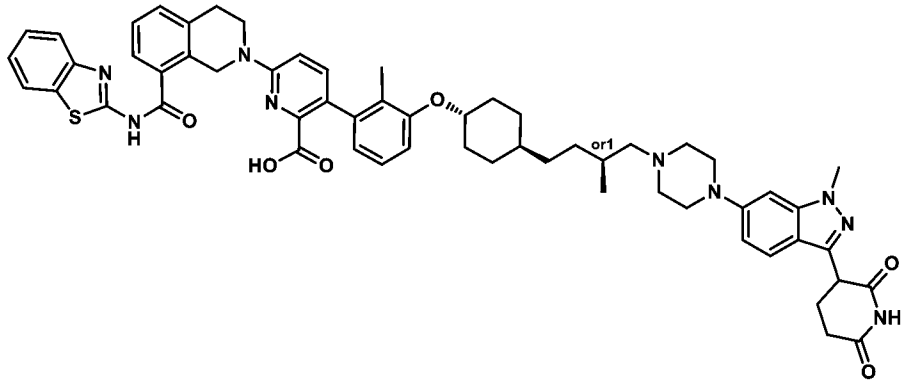
步驟 J. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3830】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*S*,4*R*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(300 mg，270.20 μmol，1.0當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 TFA (3.07 g，26.92 mmol，2 mL，99.65 當量)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酸(30.62 mg，28.20 μmol，10.44%產率)。

【3831】 **MS (ESI)** *m/z:* 1054.5 $[M+H]^+$

【3832】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.27 - 12.29 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.31 (m, 7H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.02 - 6.88 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.08 - 4.87 (m, 2H), 4.48 - 4.35 (m, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 1H), 3.93 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.24 (s, 6H), 3.02 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 2.43 (s, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H), 1.38 - 1.28 (m, 4H), 1.23 (s, 2H), 1.16 - 0.99 (m, 3H)。

實例 269. 製備化合物 308b



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((3*S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. (*S*)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁醛之製備程序

【3833】 將(*S*)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁-1-醇(120 mg，337.73 μmol，1.0 當量)及(1,1-二乙醯氧基-3-側氧基-1,2-苯并碘氧雜環戊烷-1-基)乙酸酯(286.49 mg，675.47 μmol，209.27 μL，2.0 當量)於 DCM (5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 3 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (25 mL × 3)萃取。用鹽水(15 mL × 3)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，得到呈黃色油狀之(*S*)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁醛(90 mg，254.75 μmol，75.43%產率)。

步驟 B. 3-(6-(4-((*S*)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3834】 將(*S*)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁醛(90 mg，

254.75 μmol，1.0 當量)、3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(100.08 mg，305.70 μmol，1.2 當量)於 DCM (3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 15 小時。15 小時後，添加 $NaBH(OAc)_3$ (161.97 mg，764.24 μmol，3.0 當量)，且在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 30 分鐘。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 EtOAc (25 mL × 3)萃取。用鹽水(15 mL) × 3 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，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10% DCM/MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 3-(6-(4-((*S*)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(60 mg，90.27 μmol，35.44%產率)。

【3835】 **MS (ESI)** *m/z:* 666.2 $[M+H]^+$

【3836】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.84 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 3H), 3.21 (s, 4H), 2.69 - 2.65 (m, 2H), 2.63 - 2.58 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.08 - 2.02 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 1H), 1.50 - 1.38 (m, 2H), 1.37 - 1.29 (m, 2H), 1.26 - 1.19 (m, 4H), 1.13 - 0.98 (m, 4H), 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H)

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((3*S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3837】 將 3-(6-(4-((*S*)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(82.94 mg，135.40 μmol，1.5 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，90.27 μmol，1.0 當量)、KF (1.5 M，180.54 μL，3.0 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (6.57

mg，9.03 μmol，0.1 當量)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (25 mL × 3)萃取。用鹽水(15 mL × 3)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，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((3*S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(90 mg，79.95 μmol，88.57%產率)。

【3838】 **MS (ESI)** *m/z:* 1070.8 $[M+H]^+$

步驟 D. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((3*S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

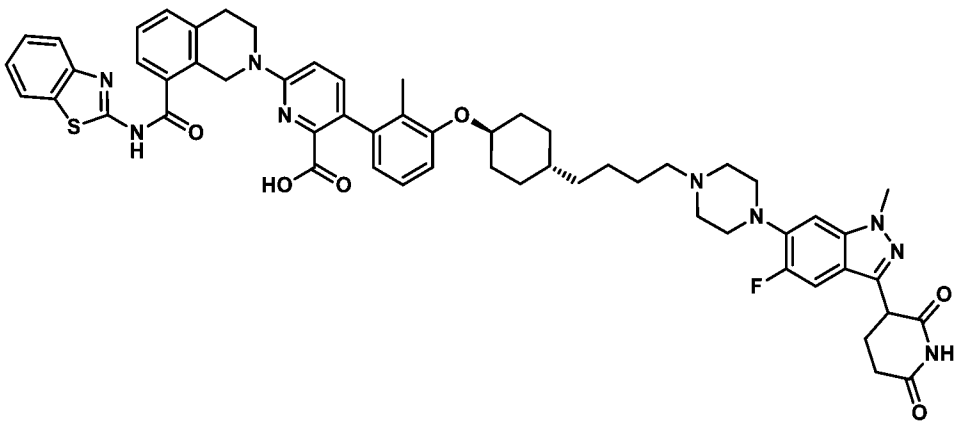
【3839】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((3*S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(90 mg，84.08 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (0.3 mL)中之溶液脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((3*S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸 [6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-

(((1R,4r)-4-((3S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (27.48 mg，26.56 μmol，31.59%產率)。

【3840】 **MS (ESI)** *m/z:* 1014.4 $[M+H]^+$

【3841】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.91 - 12.58 (m, 1H), 10.90 - 10.78 (m, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 4H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.64 - 6.57 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.28 - 4.14 (m, 2H), 3.92 - 3.90 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.22 - 3.20 (m, 4H), 3.03 - 3.01 (m, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 2.20 - 2.14 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 4H), 1.90 - 1.85 (m, 3H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.47 - 1.41 (m, 1H), 1.35 (dd, *J* = 2.8, 1.6 Hz, 2H), 1.29 - 1.13 (m, 4H), 1.13 - 0.96 (m, 4H), 0.91 - 0.85 (m, 3H)

實例 270. 製備化合物 296a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛之製備程序

【3842】 在-78°C下於 N_2 氛圍下向 DMSO (457.88 mg，5.86 mmol，457.88 μL，4 當量)於 DCM (20 mL)中之溶液中逐滴添加含乙二醯二氯(371.91 mg，2.93

mmol，256.49 μL，2 當量)之 DCM (2 mL)。在-78℃下攪拌混合物 90 分鐘。此後，在-78℃下逐滴添加含 4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-1-醇(500 mg，1.47 mmol，1 當量)之 DCM (2 mL)。在-78℃下攪拌反應混合物 30 分鐘。接著將 TEA (889.49 mg，8.79 mmol，1.22 mL，6 當量)添加至溶液中。在 25℃下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 1 小時。在 25℃下藉由添加 H_2O (5mL)淬滅反應混合物且用 DCM (5 mL × 3)萃取。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-5%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛(400 mg，1.02 mmol，69.29%產率)。

【3843】 **MS (ESI)** *m/z:* 340.1 $[M+H]^+$。

【3844】 **^{1}H NMR** (400 MHz,$CDCl_3$) δ = 9.77 (s, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 6.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.85 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.66 (d, *J* = 7.6, 15.6 Hz, 2H), 1.50 - 1.38 (m, 3H), 1.28 - 1.21 (m, 2H), 1.09 - 0.96 (m, 2H)

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3845】 將 4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛(400 mg，1.18 mmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(866.64 mg，1.41 mmol，1.2 當量)、KF (205.49 mg，3.54 mmol，82.86 μL，3 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+)雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷甲烷磺酸鹽(171.73 mg，235.80 μmol，0.2 當量)在微波管中溶於二噁烷(1 mL)及 H_2O (0.1 mL)中。在 100℃下於微波反應器中加熱密封管 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]

噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(430 mg，499.30 μmol，42.35%產率)。

【3846】 **MS (ESI)** *m/z:* 745.7 $[M+H]^+$。

步驟 C. 4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3847】 向 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑(850 mg，1.64 mmol，1 當量)及哌嗪-1-甲酸三級丁酯(916.21 mg，4.92 mmol，3 當量)於甲苯(20 mL)中之溶液中添加 $Pd_2(dba)_3$ (150.15 mg，163.97 μmol，0.1 當量)、Cs_2CO_3 (1.60 g，4.92 mmol，3 當量)及 RuPhos (153.03 mg，327.95 μmol，0.2 當量)。在 110°C 下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(700 mg，1.11 mmol，67.42%產率)。

【3848】 **MS (ESI)** *m/z:* 624.5 $[M+H]^+$。

步驟 D. 4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3849】 在 N_2 氛圍下向 4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(600 mg，961.98 μmol，1 當量)於 THF (3 mL)及 EtOH (3 mL)中之溶液中添加 $Pd(OH)_2$ (202.64 mg，144.30 μmol，10%純度，0.15 當量)、Pd/C (200 mg，144.30 μmol，10%純度，0.15 當量)及 AcOH (173.31 mg，2.89 mmol，165.21 μL，3 當量)。將懸浮液在真空下脫氣且用 H_2 吹掃數次。在 25°C下於 H_2 (15 psi)下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物，得到呈黃色固體狀之 4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(400 mg，858.39 μmol，89.23%產率)。

【3850】 **MS (ESI)** *m/z:* 446.1 $[M+H]^+$。

步驟 E. 3-(5-氟-1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3851】 在 25°C下將 4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-5-氟-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(380 mg，853.00 μmol，1 當量)於 HCl/二噁烷(2 mL)及 DCM (2 mL)中之溶液攪拌 5 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物，得到呈白色固體狀之 3-(5-氟-1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(300 mg，762.66 μmol，89.41%產率)。

【3852】 **MS (ESI)** *m/z:* 345.9 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3853】 在25°C下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，134.24 μmol，1 當量)及 3-(5-氟-1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(46.36 mg，134.24 μmol，1 當量)於 DCM (1.5 mL)中之溶液攪拌 15.5 小時。向此溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$ (85.35 mg，402.72 μmol，3 當量)。在 25°C下攪拌所得混合物 0.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，61.16 μmol，45.56%產率)。

【3854】 **MS (ESI)** *m/z:* 538.0 $[M/2+H]^+$。

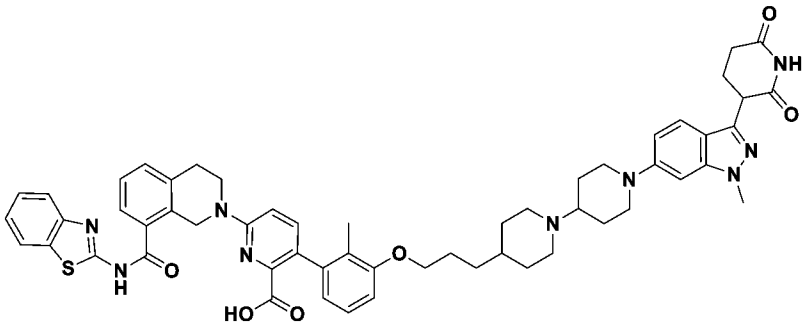
步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3855】 在25℃下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(90 mg，83.77 μmol，1 當量)於 DCM (1.5 mL)及 TFA (1 mL)中之溶液攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3- (((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(26.86 mg，25.88 μmol，30.89%產率)。

【3856】 **MS (ESI)** *m/z:* 1018.5 $[M+H]^+$。

【3857】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.8, 13.6 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.27 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 2.38 - 2.31 (m, 3H), 2.13 (dd, *J* = 5.6, 13.6 Hz, 1H), 2.07 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.78 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.58 - 1.19 (m, 10H), 1.13 - 0.98 (m, 2H)

實例 271. 製備化合物 306



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1'-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)

吡啶甲酸

步驟 A. 製備 8-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

【3858】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(500 mg，1 當量，999 μmol)及 1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷(172 mg，153 μL，1.2 當量，1.20 mmol)懸浮於 1,4-二噁烷(10 mL)中。向此混合物中逐滴添加甲烷磺酸(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (83.6 mg，0.1 當量，99.9 μmol)，繼而逐滴添加 2-甲基丙-2-醇鈉(288 mg，1.50 mL，2.0 莫耳濃度，3 當量，3.00 mmol)。將混合物用 N_2 吹掃且在 100°C下加熱 1 小時。用水淬滅反應物，且濃縮至乾。用乙酸乙酯及水萃取殘餘物。分離有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且蒸發至乾。接著藉由矽膠層析(0-100%乙酸乙酯/庚烷)純化殘餘物，得到呈橙色油狀之 8-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷(452 mg，803 μmol，80.4%)。

【3859】 **MS (ESI)** m/z: 563.4 $[M+H]^+$

步驟 B. 製備 3-(1-甲基-6-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【3860】 將 8-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷(450 mg，1 當量，800 μmol)溶解於乙酸乙酯(10 mL)及 DMF (1mL)中。向此混合物中添加 Pd/C (426 mg，10 重量%，0.5 當量，400 μmol)。在 50°C下於 H_2 氛圍下攪拌所得混合物隔夜。經矽藻土過濾混合物且用乙酸乙酯沖洗(3 次)。接著在減壓下濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之 3-(1-甲基-6-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(225 mg，585 μmol，73.2%)。

【3861】 **MS (ESI)** m/z: 385.1 $[M+H]^+$

步驟 C. 製備 3-(1-甲基-6-(4-側氧基哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

【3862】 將 3-(1-甲基-6-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(180 mg，1 當量，468 μmol)溶解於水(2 mL)及甲酸(21.6 mg，17.7 μL，1 當量，468 μmol)中。在 60°C至 80°C下加熱反應物 8 小時。將反應物冷卻降至室溫且濃縮，得到呈棕色固體狀之 3-(1-甲基-6-(4-側氧基哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(155 mg，455 μmol，97.3%)。

【3863】 **MS (ESI)** m/z: 341.1 $[M+H]^+$

步驟 D. 製備 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯酚

【3864】 將 3-溴-2-甲基苯酚(2 g，1 當量，0.01 mol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (4 g，1.5 當量，0.02 mol)、乙酸鉀(3 g，3 當量，0.03 mol)及 $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 加合物(0.4 g，0.05 當量，0.5 mmol)懸浮於 1,4-二噁烷(20 mL)中。將混合物用 N_2 吹掃，攪拌，且在 85°C下加熱隔夜。將混合物冷卻降至室溫。向此混合物中添加乙酸乙酯(100 mL)。過濾所得混合物且蒸發至乾。接著藉由矽膠層析(0-10% MeOH/DCM)純化所得殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯酚(3.2 g，14 mmol，100%)。

【3865】 **MS (ESI)** m/z: 235.3 $[M+H]^+$

步驟 E. 製備 4-(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【3866】 將 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯酚(300 mg，1 當量，1.28 mmol)溶解於乙腈(5 mL)中。向此混合物中添加 4-(3-溴丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(471 mg，1.2 當量，1.54 mmol)，繼而添加 K_2CO_3 (531 mg，3 當量，3.84 mmol)。接著將混合物用 N_2 吹掃，攪拌，且在 70°C下加熱隔夜。完成後，接著將混合物冷卻降至室溫，過濾，且用乙腈沖洗。接著將濾液蒸發至乾。接著藉由矽膠層析(0-100%乙酸乙酯/庚烷)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 4-(3-

(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(620 mg，1.35 mmol，105%)，其未經進一步純化即繼續使用。

步驟 F. 製備 4-(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶鹽酸鹽

【3867】 將 4-(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(620 mg，1 當量，1.35 mmol)溶解於含 HCl 之二噁烷(4 M，4 mL)中。接著在室溫下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應物，得到呈白色固體狀之 4-(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶鹽酸鹽(531 mg，1.34 mmol，99.4%)。**MS (ESI)** m/z: 361.0 $[M+H]^+$

步驟 G. 製備 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【3868】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-溴吡啶甲酸三級丁酯(300 mg，1 當量，531 μmol)懸浮於 1,4-二噁烷(3 mL)及 1.5 M K_3PO_4 (1 mL)中。向此混合物中添加 4-(3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶鹽酸鹽(252 mg，1.2 當量，637 μmol)，繼而添加甲磺酸[(二(1-金剛烷基)-正丁基膦)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (38.6 mg，0.1 當量，53.1 μmol)。接著在 100°C下於微波反應器中加熱混合物 40 分鐘。用乙酸乙酯及水萃取混合物。接著分離有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且蒸發至乾。接著藉由逆相 HPLC 純化粗產物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(103 mg，143 μmol，27.0%)。

【3869】 **MS (ESI)** m/z: 718.5 $[M+H]^+$

步驟 H. 製備 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1'-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)丙氧

基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【3870】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(75 mg，1 當量，0.10 mmol)及 3-(1-甲基-6-(4-側氧基哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(53 mg，1.5 當量，0.16 mmol)懸浮於 DCM (10 mL)中。向此混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(66 mg，3 當量，0.31 mmol)。接著將混合物用 N_2 吹掃且在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物濃縮至乾且藉由逆相 HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1'-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(17 mg，16 μmol，16%)。

【3871】 **MS (ESI)** *m/z:* 521.9 $[M+2H]^{2+}$

步驟 I. 製備 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1'-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三氟乙酸鹽

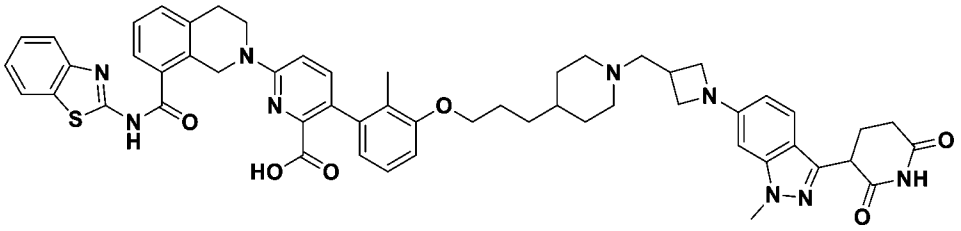
【3872】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1'-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(17 mg，1 當量，16 μmol)溶解於 DCM (4 mL)中。向此混合物中添加 2 mL TFA。接著在室溫下攪拌混合物隔夜。接著濃縮混合物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1'-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-[1,4'-聯哌啶]-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三氟乙酸鹽(18 mg，16 μmol，100%)。

【3873】 **MS (ESI)** m/z: 986.5 $[M+H]^+$；

【3874】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.24 (m, 6H),

7.03 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 - 6.78 (m, 4H), 6.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.19 (dd, J = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.43 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.00 - 2.84 (m, 4H), 2.72 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.60 - 2.45 (m, 2H), 2.23 (dd, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 2.09 (dt, J = 7.6, 5.5 Hz, 1H), 2.04 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.70 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 1.32 (dd, J = 23.5, 10.4 Hz, 4H)。

實例 272. 製備化合物 312



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 製備(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮雜環丁烷-3-基)甲醇

【3875】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(2.0 g，1 當量，4.0 mmol)及氮雜環丁烷-3-基甲醇鹽酸鹽(0.59 g，1.2 當量，4.8 mmol)懸浮於 1,4-二噁烷(20 mL)中。向此混合物中添加甲烷磺酸(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (0.33 g，0.1 當量，0.40 mmol)。將混合物用 N_2 吹掃。接著逐滴添加 2-甲基丙-2-醇鉀(0.54 g，4.8 mL，1.0 M，1.2 當量，4.8 mmol)。接著在 40°C下於 N_2 下加熱混合物且攪拌隔夜。將混合物冷卻降至室溫，用水淬滅，過濾，且用乙酸乙酯(3 x)沖洗。將濾液蒸發至乾，接著藉由矽膠層析(0-100%乙酸乙酯/庚烷)進行純化，得到呈灰白色固體狀之(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮雜環丁烷-3-基)甲醇(260 mg，513 μmol，13%)。

【3876】 **MS (ESI)** m/z: 507.3 $[M+H]^+$

步驟 B. 製備 3-(6-(3-(羥甲基)氮雜環丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)噘啶-2,6-二酮

【3877】 將(1-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮雜環丁烷-3-基)甲醇(260 mg，1 當量，513 μmol)溶解於乙酸乙酯(5 mL)中。向混合物中添加 $Pd(OH)_2$ (90.1 mg，20 重量%，0.25 當量，128 μmol)。在 50°C下於 H_2 氣球下攪拌混合物隔夜。接著將混合物冷卻降至室溫且經矽藻土過濾。接著濃縮濾液且藉由逆相 HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 3-(6-(3-(羥甲基)氮雜環丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(15 mg，46 μmol，8.9%)。

【3878】 **MS (ESI)** m/z: 329.2 $[M+H]^+$

步驟 C. 製備 1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮雜環丁烷-3-甲醛

【3879】 將 3-(6-(3-(羥甲基)氮雜環丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(30 mg，1 當量，91 μmol)溶解於 DCM (2 mL)中。向此混合物中添加戴斯-馬丁過碘烷(43 mg，31 μL，1.1 當量，0.10 mmol)。在室溫下攪拌混合物約 2 小時。混合物未經進一步純化即進行下一步驟。

步驟 D. 製備 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【3880】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(15 mg，1 當量，21 μmol)添加至 1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮雜環丁烷-3-甲醛(8 mg，1.2 當量，25 μmol)之混合物中。向此混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(22 mg，5 當量，0.10 mmol)。將混合物用 N_2 吹掃且在室溫下攪拌隔夜。將反應混合

物濃縮至乾且藉由逆相 HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(4.7 mg，4.6 μmol，22%)。

【3881】 **MS (ESI)** *m/z:* 514.9 $[M+2H]^{2+}$

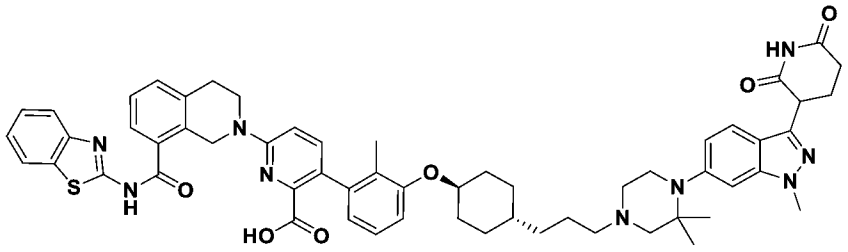
步驟 E. 製備 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三氟乙酸鹽

【3882】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1-((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(4.7 mg，1 當量，4.6 μmol)溶解於 DCM (2 mL)中。向此混合物中添加 TFA (1 mL)。接著在室溫下攪拌混合物約 24 小時。接著在減壓下濃縮混合物，得到呈灰白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-(1- ((1-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三氟乙酸鹽(4.9 mg，4.5 μmol，99%)。**MS (ESI)** m/z: 486.9 $[M+2H]^{2+}$；

【3883】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 10.76 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 17.4, 8.0 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.24 (m, 7H), 7.17 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.22 - 4.09 (m, 1H), 4.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.57 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.13 (s, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.85 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.08 (dd, J = 13.4, 6.0 Hz,

1H), 1.83 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.50 (s, 1H), 1.34 (s, 4H)。

實例 273. 製備化合物 318a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3884】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1r,4r)-4-(3-側氧基丙基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(30 mg，1當量，41 μmol)及 3-(6-(2,2-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(18 mg，1.1 當量，45 μmol)懸浮於 DCM (2 mL)中。向此混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(26 mg，18 μL，3 當量，0.12 mmol)。接著在室溫下攪拌混合物隔夜。接著用 DCM 及水萃取混合物。用鹽水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且蒸發至乾，得到呈淺棕色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續使用。

【3885】 **MS (ESI)** m/z: 535.9 $[M+2H]^{2+}$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌

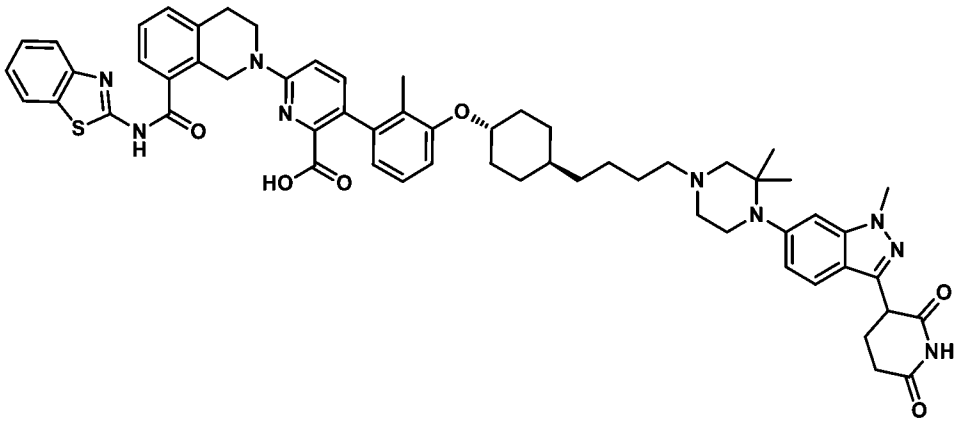
嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3886】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(44 mg，1 當量，41 μmol)溶解於 DCM (3 mL)中。向此混合物中添加 1 mL TFA (1.4 g，0.95 mL，300 當量，12 mmol)。接著在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮反應混合物，接著藉由逆相 HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(21 mg，21 μmol，50%)。

【3887】 **MS (ESI)** m/z: 1014.5 $[M+H]^+$；

【3888】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 12.49 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.29 (dt, J = 9.4, 7.3 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 - 6.80 (m, 3H), 6.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.25 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 11.1 Hz, 5H), 3.07 (s, 2H), 2.96 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.55 (td, J = 10.7, 4.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 1H), 2.24 (s, 5H), 2.10 (dd, J = 13.3, 5.6 Hz, 1H), 2.03 (s, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.74 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.43 (s, 2H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.00 (s, 7H)。

實例 274. 製備化合物 322a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3889】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，1當量，81 μmol)及 3-(6-(2,2-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(35 mg，1.1 當量，89 μmol)懸浮於 DCM (5 mL)中。向此混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(51 mg，3 當量，0.24 mmol)。接著在室溫下攪拌混合物隔夜。將混合物分配於 DCM 與水之間。用鹽水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且蒸發至乾，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續使用。

【3890】 **MS (ESI)** m/z: 542.9 $[M+2H]^{2+}$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌

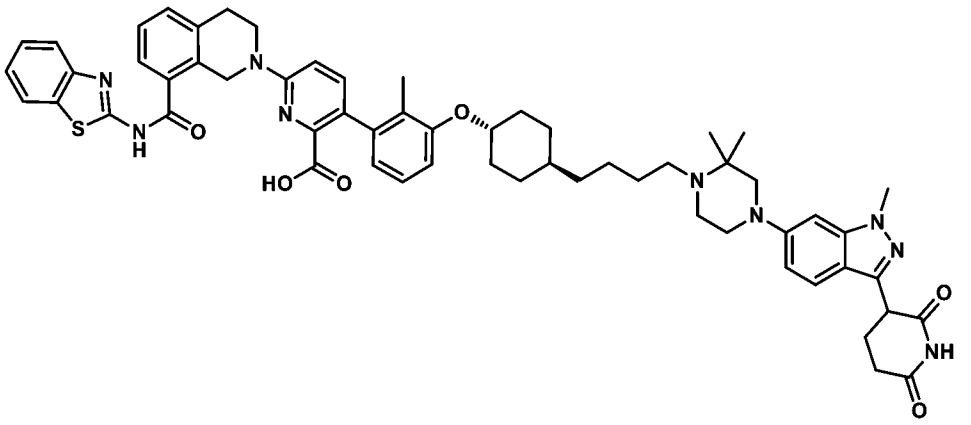
嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3891】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(88 mg，1 當量，81 μmol)溶解於 DCM (4 mL)中。向此混合物中添加 TFA (1 mL)。接著在室溫下攪拌混合物隔夜。接著濃縮混合物且藉由逆相 HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(41 mg，40 μmol，49%)。

【3892】 **MS (ESI)** m/z: 1028.5 $[M+H]^+$；

【3893】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 12.49 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.21 (m, 5H), 7.01 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.81 (m, 2H), 6.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.27 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.88 (d, J = 23.4 Hz, 4H), 3.67 (s, 1H), 3.41 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.96 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.56 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.2, 5.6 Hz, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.80 (s, 2H), 1.73 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.28 (s, 5H), 1.21 (s, 2H), 1.13 (s, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 2H)。

實例 275. 製備化合物 323a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-

(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3894】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，1當量，81 μmol)及 3-(6-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(31 mg，1.1 當量，89 μmol)懸浮於 DCM (5 mL)中。向此混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(51 mg，3 當量，0.24 mmol)。接著在室溫下攪拌混合物隔夜。接著將混合物分配於 DCM 與水之間。用鹽水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且蒸發至乾，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續使用。

【3895】 **MS (ESI)** m/z: 542.9 $[M+2H]^{2+}$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

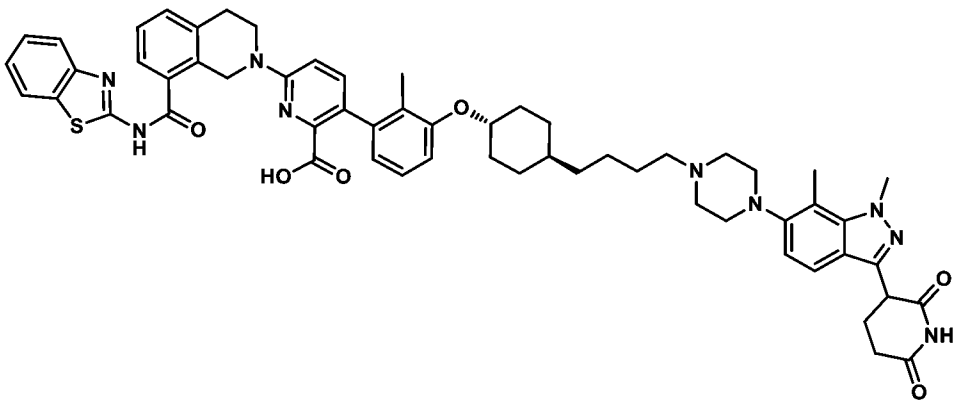
【3896】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(88 mg，1 當量，81 μmol)溶解於 DCM (4 mL)中。向此混合物中添加 TFA (1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。接著濃縮混合物，且藉由逆相 HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(34 mg，33 μmol，41%)。

【3897】 **MS (ESI)** m/z: 1028.5 $[M+H]^+$；

【3898】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 10.77 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 4H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 3H), 6.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.18 (dd, J = 9.1, 5.1 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.11 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.58 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.58 - 2.43 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 0H), 2.09 (dd, J = 13.2, 5.9 Hz, 1H), 2.01 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.72 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.36 - 1.25 (m, 2H), 1.17 (s, 2H), 0.99 (s, 6H)。

實例 276. 製備化合物 324a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3899】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，1當量，81 μmol)及 3-(1,7-二甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(33 mg，1.1 當量，89 μmol)懸浮於 DCM (5 mL)中。向此混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(51 mg，3 當量，0.24 mmol)。接著在室溫下攪拌混合物隔夜。接著用 DCM 及水萃取混合物。用鹽水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且蒸發至乾，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續使用。

【3900】 **MS (ESI)** m/z: 535.9 $[M+2H]^{2+}$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

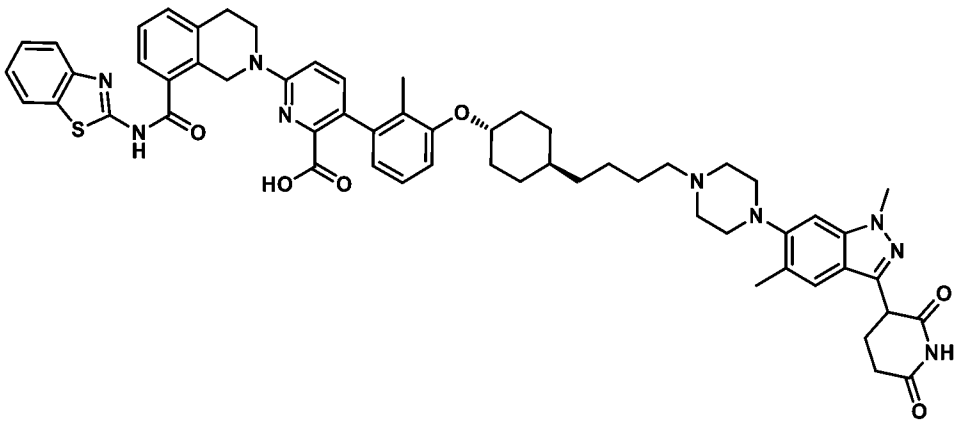
【3901】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(87 mg，1 當量，81 μmol)溶解於 DCM (4 mL)中。向此混合物中添加 TFA (1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。接著濃縮混合物，且藉由逆相 HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3- (((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(49 mg，48 μmol，60%)。

【3902】 **MS (ESI)** m/z: 1014.5 $[M+H]^+$；

【3903】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.72

(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 4H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 3H), 6.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.21 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.61 - 2.43 (m, 5H), 2.33 - 2.17 (m, 3H), 2.04 (dt, J = 27.1, 5.2 Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.72 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.39 (s, 1H), 1.28 (s, 1H), 1.25 (s, 4H), 1.17 (s, 2H), 0.98 (q, J = 11.9 Hz, 2H)。

實例 277. 製備化合物 325a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3904】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，1 當量，81 μmol)及 3-(1,5-二甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(33 mg，1.1 當量，89 μmol)懸浮於 DCM (5 mL)中。向此混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(51 mg，3 當量，0.24 mmol)。接著在室溫下攪拌混合物隔夜。接著將混合物分配於 DCM 與水之間。用鹽水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，

且蒸發至乾，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續使用。

【3905】 **MS (ESI)** m/z: 535.9 $[M+2H]^{2+}$。

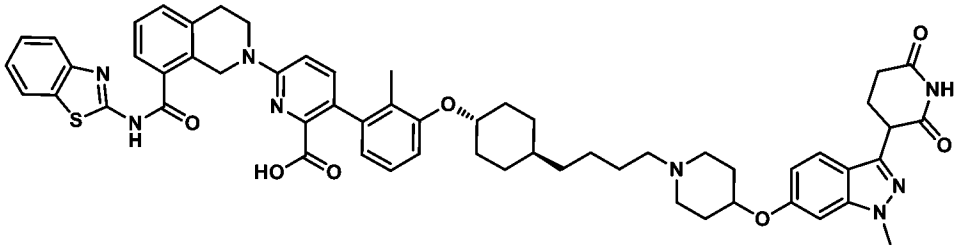
步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3906】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(87 mg，1 當量，81 μmol)溶解於 DCM (4 mL)中。向此混合物中添加 TFA (1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。接著濃縮混合物，且藉由逆相 HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)- 4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(54 mg，53 μmol，66%)。**MS (ESI)** m/z: 1014.5 $[M+H]^+$；

【3907】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 10.77 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 4H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 14.8, 8.6 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.19 (dd, J = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 2.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.85 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.61 - 2.45 (m, 2H), 2.50 (s, 4H), 2.35 - 2.20 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.72 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.40 (s, 2H), 1.27 (s, 5H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 12.1 Hz,

1H)。

實例 278. 製備化合物 326a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-溴-3-碘-1-甲基-吲唑之製備程序

【3908】 在 0°C下向 6-溴-3-碘-1*H*-吲唑(30 g，92.90 mmol，1 當量)於 DMF (200 mL)中之溶液中添加 NaH (7.43 g，185.80 mmol，60%純度，2 當量)。攪拌混合物 1 小時。攪拌後，將 MeI (26.37 g，185.80 mmol，11.57 mL，2 當量)添加至溶液中。在 20°C下攪拌混合物 1 小時。完成後，將溶液冷卻至 0°C，接著逐滴添加飽和 NH_4Cl *溶液*(300 mL)。用乙酸乙酯(500 mL × 3)萃取溶液。用鹽水(500 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，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC 純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之 6-溴-3-碘-1-甲基-吲唑(15.3 g，45.41 mmol，48.88%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 336.8 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.02 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 4.04 (s, 3H)

步驟 B. 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑之製備程序

【3909】 將 6-溴-3-碘-1-甲基-吲唑(14.8 g，43.92 mmol，1 當量)、2,6-二苯甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(18.33 g，43.92 mmol，1 當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (3.21 g，4.39 mmol，0.1 當量)、Cs_2CO_3 (42.93 g，131.77 mmol，3 當量)及 H_2O (10 mL)於 THF (100 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。完成後，將反應混合物傾倒至水(200

mL)中且用乙酸乙酯(150 mL × 3)萃取。用鹽水(200 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，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 20/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(14 g，27.98 mmol，63.70%產率)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.23 (m, 8H), 7.10 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 4.04 (s, 3H)

步驟 C. 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-醇之製備程序

【3910】 將 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(13 g，25.98 mmol，1 當量)、H_2O (936.07 mg，51.96 mmol，936.07 μL，2 當量)、NaO^{t}Bu (7.49 g，77.94 mmol，3 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]-甲基磺醯氧基-鈀;二-三級丁基-[3,6-二甲氧基-2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷(22.20 g，25.98 mmol，1 當量)於 THF (100 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 80°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 1/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-醇(11 g，16.77 mmol，64.55%產率)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.65 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 7.43 - 7.27 (m, 8H), 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.59 - 6.52 (m, 2H), 5.43 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 3.91 (s, 3H)

步驟 D. 4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3911】 將 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-醇(5.5 g，12.57 mmol，1 當量)、4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(5.06 g，25.14 mmol，2 當量)及 2-(三丁基-λ^5-亞磷烷基)乙腈(3.34 g，13.83 mmol，1.1 當量)於甲苯(100 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 110°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮

反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 2/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(16 g，粗物質)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.24 (m, 8H), 7.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.48 - 5.40 (m, 4H), 4.70 - 4.64 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.30 - 3.15 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.60 - 1.53 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)

步驟 E. 4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3912】 將 4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(16 g，25.78 mmol，1 當量)、Pd/C (3 g，25.78 mmol，10%純度，1 當量)、AcOH (1.55 g，25.78 mmol，1.48 mL，1 當量)、$Pd(OH)_2$ (3 g，2.14 mmol，10%純度，0.0829 當量)及 EtOH (100 mL)於 THF (100 mL)中之混合物脫氣且用 H_2 (50 Psi)吹掃三次。在 80°C下於 H_2 (50 Psi)氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC (含 0.1% TFA)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.8 g，8.59 mmol，33.32%產率)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.65 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.74 - 3.63 (m, 2H), 3.29 - 3.16 (m, 2H), 2.71 - 2.56 (m, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)

步驟 F. 3-[1-甲基-6-(4-哌啶基氧基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3913】 在 25°C下將 4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.8 g，8.59 mmol，1 當量)於 HCl/二噁烷(30 mL)、DCM (10

mL)中之溶液攪拌 1 小時。過濾反應混合物，得到濾餅。在 25°C下用 MeCN 濕磨濾餅 10 分鐘，得到呈白色固體狀之 3-[1-甲基-6-(4-哌啶基氧基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(2.20 g，5.82 mmol，67.74%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 343.2 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 9.39 (s, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 4H), 4.88 - 4.73 (m, 1H), 4.31 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.12 - 3.01 (m, 2H), 2.72 - 2.54 (m, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 2H)。

步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3914】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，1 當量，81 μmol)及 3-[1-甲基-6-(4-哌啶基氧基)吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(34 mg，1.1 當量，89 μmol)懸浮於 DCM (5 mL)中。向此混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(51 mg，3 當量，0.24 mmol)。接著在室溫下攪拌混合物隔夜。接著將混合物分配於 DCM 與水之間。用鹽水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且蒸發至乾，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續使用。

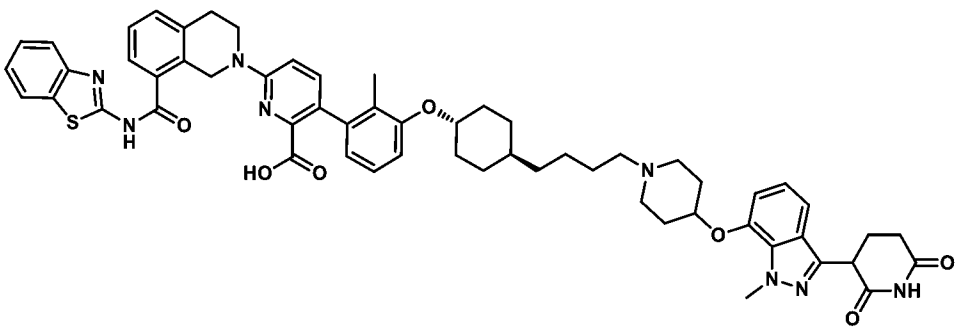
【3915】 **MS (ESI)** m/z: 536.4 $[M+2H]^{2+}$。

步驟 H. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3916】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(87 mg，1 當量，81 μmol)溶解於 DCM (4 mL)中。向混合物中添加 TFA (1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。接著濃縮混合物，且藉由逆相 HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)- 4-(4-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(46 mg，45 μmol，56%)。**MS (ESI)** m/z: 1015.5 $[M+H]^+$；

【3917】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 13.8, 8.6 Hz, 2H), 6.67 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 9.4, 5.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.85 (s, 4H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 2.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.60 - 2.43 (m, 2H), 2.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.09 (dd, J = 13.2, 5.8 Hz, 1H), 2.00 (q, J = 4.4 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.71 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.60 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.22 (s, 8H), 1.16 (s, 1H), 0.97 (q, J = 12.3 Hz, 2H)。

實例 279. 製備化合物 327a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)環己

基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 7-溴-3-碘-1-甲基-吲唑之製備程序

【3918】 在 0°C下向 7-溴-3-碘-1*H*-吲唑(20 g，61.93 mmol，1.0 當量)於 THF (50 mL)中之溶液中添加 t-BuOK (13.90 g，123.87 mmol，2.0 當量)持續 1 小時。接著在 0°C下將 CH_3I (26.37 g，185.80 mmol，11.57 mL，3.0 當量)添加至混合物中。在 20°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 7-溴-3-碘-1-甲基-吲唑(15 g，42.29 mmol，54.63%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 336.6 $[M+H]^+$

步驟 B. 7-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑之製備程序

【3919】 將 2,6-二苯甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(17.34 g，41.55 mmol，1.0 當量)、7-溴-3-碘-1-甲基-吲唑(14 g，41.55 mmol，1.0 當量)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (6.79 g，8.31 mmol，0.2 當量)及 Cs_2CO_3 (40.61 g，124.65 mmol，3.0 當量)於 THF (200 mL)及 H_2O (40 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 85°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 10/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 7-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(15.1 g，28.06 mmol，63.04%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 502.3 $[M+H]^+$

步驟 C. 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-醇之製備程序

【3920】 向 7-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(15 g，29.98 mmol，1.0 當量)於 THF (300 mL)中之溶液中添加 NaO*t*-Bu (8.64 g，89.93 mmol，3.0 當量)、甲烷磺酸[(2-二-三級丁基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (2.56 g，3.00 mmol，0.1 當量)及 H_2O (1.08 g，59.95 mmol，1.08 mL，2.0 當量)，在 60°C下攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚 /乙酸乙酯 = 1/0 至 4/1)純化殘餘物，得到呈棕色油

狀之 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-醇(5.6 g，11.52 mmol，38.43%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 438.6 $[M+H]^+$

步驟 D. 4-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3921】 向 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-醇(2.8 g，6.40 mmol，1.0 當量)於甲苯(100 mL)中之溶液中添加 2-(三丁基-λ^5-亞磷烷基)乙腈(3.09 g，12.80 mmol，2.0 當量)及 4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.55 g，7.68 mmol，1.2 當量)。在 110℃下攪拌反應混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 5/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 4-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.5 g，6.52 mmol，50.97%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 621.6 $[M+H]^+$

步驟 E. 4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3922】 在 N_2 氛圍下向 4-((3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.5 g，7.25 mmol，1.0 當量)於 EtOH (50 mL)及 THF (50 mL)中之溶液中添加 AcOH (870.66 mg，14.50 mmol，829.20 μL，2.0 當量)、$Pd(OH)_2$ (3 g，4.27 mmol，20%純度，0.589 當量)及 Pd/C (3 g，3.62 mmol，10%純度，0.5 當量)。將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 50℃下於 H_2 (50 Psi)下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC 純化粗產物，得到呈白色固體狀之 4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.58 g，5.71 mmol，78.81%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 443.0 $[M+H]^+$

步驟 F. 3-(1-甲基-7-(哌啶-4-基氧基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽之製備程序

【3923】 向 4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.58 g，5.82 mmol，1.0 當量)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加 HCl/二噁烷(4 M，1.46 mL，1.0 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 3-(1-甲基-7-(哌啶-4-基氧基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(1.01 g，2.49 mmol，42.74%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。**MS (ESI)** *m/z:* 343.2 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 - 6.90 (m, 2H), 4.92 - 4.83 (m, 1H), 4.33 (dd, *J* = 5.2, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.72 - 2.55 (m, 2H), 2.34 - 2.13 (m, 4H), 2.07 - 1.98 (m, 2H)

步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3924】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，1 當量，81 μmol)及 3-(1-甲基-7-(哌啶-4-基氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(34 mg，1.1 當量，89 μmol)懸浮於 DCM (5 mL)中。向此混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(51 mg，3 當量，0.24 mmol)。接著在室溫下攪拌混合物隔夜。接著將混合物分配於 DCM 與水之間。用鹽水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且蒸發至乾，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續使用。

【3925】 **MS (ESI)** m/z: 536.3 $[M+2H]^{2+}$。

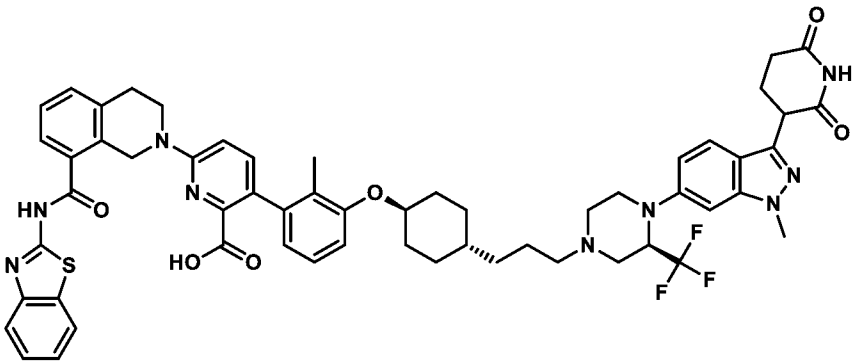
步驟 H. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-

(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3926】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(87 mg，1 當量，81 μmol)溶解於 DCM (4 mL)中。向此混合物中添加 TFA (1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。接著濃縮混合物，且藉由逆相 HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(16 mg，16 μmol，19%)。**MS (ESI)** m/z: 1015.4 $[M+H]^+$；

【3927】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 10.80 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.78 (m, 4H), 6.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.24 (dd, J = 9.8, 5.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.60 - 2.45 (m, 1H), 2.13 - 1.98 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.71 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.39 (s, 2H), 1.23 (s, 7H), 1.16 (s, 1H), 0.98 (q, J = 11.8 Hz, 2H)。

實例 280. 製備化合物 301a



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-

((3*R*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-((3*R*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【3928】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1r,4r)-4-(3-側氧基丙基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，1 當量，137 μmol)及 3-(1-甲基-6-((*R*)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(59.5 mg，1.1 當量，150 μmol)於 DCM (2.00 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(87.0 mg，3 當量，410 μmol)。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。用 DCM (75 mL)、水(10 mL)及鹽水(10 mL)稀釋反應混合物。分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮，得到粗物質 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(122 mg，110 μmol，80%產率)，其未經進一步純化即繼續使用。

【3929】 **MS (ESI)** *m/z*: 1110.6 $[M+H]^+$。

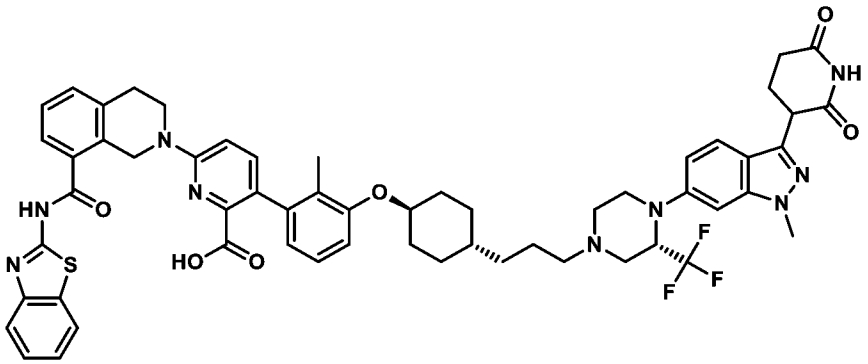
步驟 B. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-((3*R*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

【3930】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(122 mg，1 當量，110 μmol)於 DCM (10.00 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(5 mL)。在室溫下攪拌反應溶液 48 小時。接著濃縮反應溶液且藉由逆相 HPLC 進行純化，得到 6-(8-

(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(64 mg，61 μmol，55%產率)。

【3931】 **MS (ESI)** *m/z*: 1054.4 $[M+H]^+$

實例 281. 製備化合物 301b



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-((3*S*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【3932】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1r,4r)-4-(3-側氧基丙基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(50 mg，1 當量，68 μmol)及 3-(1-甲基-6-((*S*)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(30 mg，1.1 當量，75 μmol)於 DCM (2.00 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(43 mg，3 當量，0.21 mmol)。在室溫下攪拌反應溶液 72 小時。用 DCM (75 mL)及水(10 mL)稀釋反應溶液。分離有機層，用鹽水(10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗物質 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-

1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(84 mg)，其未經進一步純化即繼續使用。

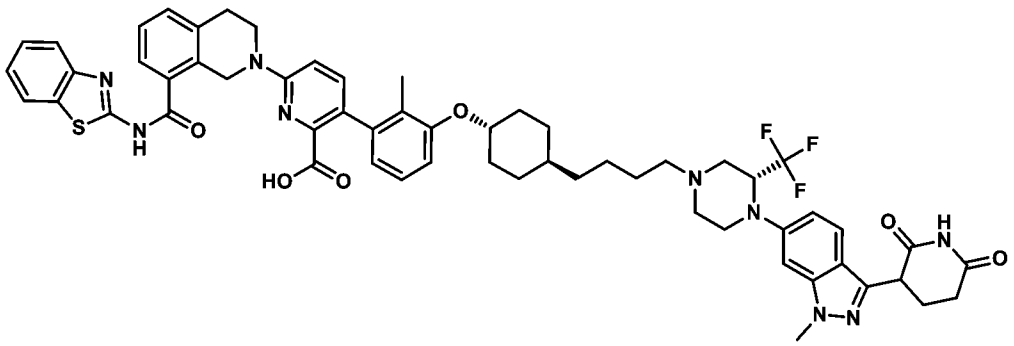
【3933】 **MS (ESI):** *m/z* 1110.6 $[M+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-((3*S*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

【3934】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(84 mg，1 當量，76 μmol)於 DCM (10.00 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(4.3 g，2.9 mL，500 當量，38 mmol)。在室溫下攪拌反應溶液 18 小時。濃縮反應溶液且藉由逆相 HPLC 進行純化，得到 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-((3*S*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(20 mg，19 μmol，25%產率)。

【3935】 **MS (ESI):** *m/z* 1054.6 $[M+H]^+$

實例 282. 製備化合物 339a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (3*R*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3936】 將 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1.97 g，3.93 mmol，2.0 當量)、(3*R*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(500 mg，1.97 mmol，1.0 當量)、$Pd_2(dba)_3$ (180.08 mg，196.66 μmol，0.1 當量)、NaOtBu (377.99 mg，3.93 mmol，2.0 當量)及三-三級丁基磷烷(795.74 mg，393.32 μmol，923.14 μL，10%純度，0.2 當量)於甲苯(25 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(3*R*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.4 g，1.91 mmol，97.21%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 674.3 $[M+H]^+$。

步驟 B. (3*R*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3937】 在 N_2 氛圍下向(3*R*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.4 g，2.08 mmol，1.0 當量)於 THF (10 mL)及 EtOH (10 mL)中之溶液中添加 Pd/C (653.33 mg，613.92 μmol，10%純度，0.295 當量)及 $Pd(OH)_2$ (653.33 mg，4.65 mmol，2.24 當量)。將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 40°C下於 H_2 (15 Psi)下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且用 THF (100 mL)洗滌。濃縮濾液，得到呈棕色固體狀之(3*R*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.3 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。**MS (ESI)** *m/z:* 496.3 $[M+H]^+$。

步驟 C. 3-[1-甲基-6-[(2*R*)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3938】 在 25°C下將(3*R*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-

(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.3 g，2.62 mmol，1.0 當量)於 HCl/二噁烷(20 mL)中之溶液攪拌 1 小時。過濾反應混合物，得到呈白色固體狀之 3-[1-甲基-6-[(2*R*)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(900 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。**MS (ESI)** *m/z:* 396.1 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

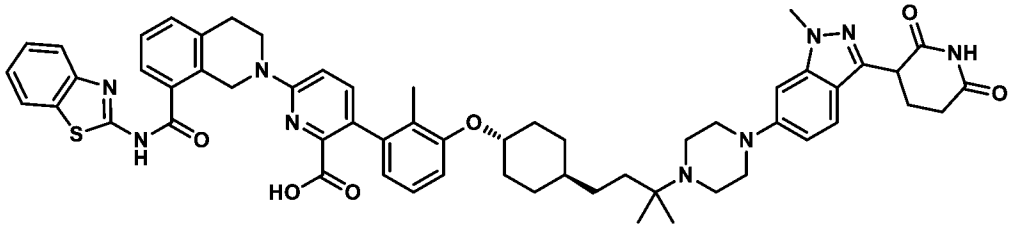
【3939】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[2-甲基-3-[4-(4-側氧基丁基)環己氧基]苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(200 mg，268.48 μmol，1.0 當量)及 3-[1-甲基-6-[(2*R*)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(159.23 mg，402.72 μmol，1.5 當量)於 DCM (5 mL)中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$ (170.70 mg，805.44 μmol，3.0 當量)。在 25℃下攪拌混合物 16 小時。用 H_2O (20 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(300 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。**MS (ESI)** *m/z:* 1124.6 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3940】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(300 mg，

266.83 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (4.60 g，40.39 mmol，3.00 mL，151.36 當量)。在 30℃下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3- (((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(118.19 mg，109.27 μmol，40.95%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1068.6 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.86 (s, 1H), 12.64 - 12.52 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.11 - 6.88 (m, 5H), 6.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.34 - 4.15 (m, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 5H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 3.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.71 - 2.53 (m, 3H), 2.44 - 2.21 (m, 4H), 2.20 - 1.98 (m, 4H), 1.93 - 1.86 (m, 3H), 1.78 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.50 - 1.20 (m, 9H), 1.05 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H)

實例 283. 製備化合物 340a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 1-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙-1-酮之製備程序

【3941】 在 40℃下將 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸(800 mg，2.34 mmol，1.0 當量)、3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑(1.42

g，2.81 mmol，1.2 當量)、EDCI (674.14 mg，3.52 mmol，1.5 當量)於吡啶(10 mL)中之混合物攪拌 2 小時。接著在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-70%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 1-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙-1-酮(2.7 g，粗物質)。**MS (ESI)** *m/z:* 828.4 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.28 (m, 10H), 7.15 - 7.00 (m, 3H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.76 - 5.74 (m, 1H), 5.46 - 5.40 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.66 - 3.58 (m, 4H), 3.24 - 3.15 (m, 4H), 2.21 (s, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.50 - 1.26 (m, 6H), 1.22 - 1.13 (m, 4H), 1.11 - 0.98 (m, 2H)

步驟 B. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑之製備程序

【3942】 將 1-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙-1-酮(2.7 g，3.26 mmol，1.0 當量)及 $ZrCl_4$ (835.05 mg，3.58 mmol，298.23 μL，1.1 當量)於 THF (30 mL)中之溶液脫氣且用 N_2 吹掃三次。在-10°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。接著逐滴添加 MeMgBr (3 M，7.60 mL，7.0 當量)，且將混合物升溫至 25°C。攪拌所得混合物 1 小時。完成後，將反應混合物傾倒至飽和 NH_4Cl 水溶液(50 mL)中，接著用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 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，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10% DCM/MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑(1.3 g，1.54 mmol，47.34%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 844.4 $[M+H]^+$。

步驟 C. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4-(2-甲基-4-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)丁-2-基)哌嗪-1-

基)-1H-吲唑之製備程序

【3943】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑(1.2 g，1.42 mmol，1.0 當量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (1.08 g，4.27 mmol，3.0 當量)、KOAc (209.58 mg，2.14 mmol，1.5 當量)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (312.51 mg，427.10 μmol，0.3 當量)於二噁烷(15 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 90°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4-(2-甲基-4-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑(1.6 g，粗物質)。**MS (ESI)** *m/z:* 890.8 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 8H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.76 - 5.74 (m, 2H), 5.47 - 5.40 (m, 4H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 - 3.92 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.72 - 2.56 (m, 3H), 2.30 (s, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.48 - 1.32 (m, 4H), 1.30 - 1.28 (m, 8H), 1.17 - 1.15 (m, 11H), 1.08 - 1.06 (m, 4H)

步驟 D. 3-(1-甲基-6-(4-(2-甲基-4-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3944】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4-(2-甲基-4-((1r,4s)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑(800 mg，898.91 μmol，1.0 當量)於 EtOH (10 mL)中之溶液中添加 Pd/C (400 mg，375.87 μmol，10%純度，0.418 當量)及 $Pd(OH)_2$ (400 mg，569.66

μmol，20%純度，0.634 當量)。在 50°C下攪拌混合物 16 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 3-(1-甲基-6-(4-(2-甲基-4-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(300 mg，421.50 μmol，46.89%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 712.5 $[M+H]^+$。

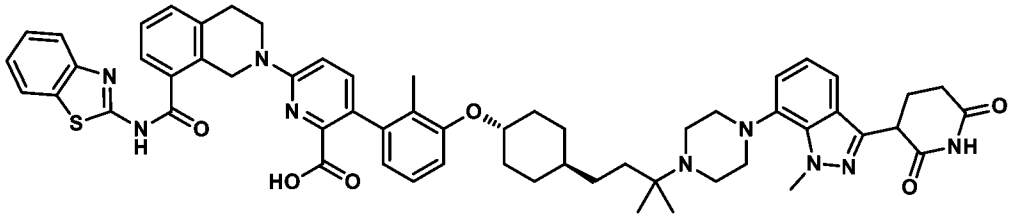
步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3945】 將 3-(1-甲基-6-(4-(2-甲基-4-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(271.87 mg，381.98 μmol，1.2 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-溴-吡啶-2-甲酸三級丁酯(180 mg，318.31 μmol，1 當量)、KF (1.5 M，636.63 μL，3.0 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1^+)雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷甲烷磺酸鹽(46.36 mg，63.66 μmol，0.2 當量)於二噁烷(0.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-100%石油醚/乙酸乙酯)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(110 mg，102.77 μmol，32.29%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1070.6 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3946】 在25℃下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，93.43 μmol，1.0當量)於TFA (1 mL)及DCM (1 mL)中之溶液攪拌2小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(28.38 mg，27.07 μmol，28.98%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1014.6 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.06 - 12.47 (m, 2H), 10.97 - 10.73 (m, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 6H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 3H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 - 4.14 (m, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 5H), 3.31 - 3.29 (m, 7H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.68 - 2.65 (m, 2H), 2.35 - 2.28 (m, 2H), 2.19 - 2.04 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.49 - 1.22 (m, 8H), 1.12 - 1.01 (m, 6H)

實例 284. 製備化合物 341a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸之製備程序

【3947】 在25℃下將3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸乙酯(3 g，

8.12 mmol，1.0 當量)及 $LiOH•H_2O$ (1.70 g，40.62 mmol，5.0 當量)於 THF (30 mL)及 H_2O (10 mL)中之混合物攪拌 16 小時。用 H_2O (5 mL)稀釋反應混合物且濃縮成混濁液體。接著用 1 N HCl (5 mL)將混濁液體之 pH 調節至 pH 約 3。用 DCM/MeOH (20:1)萃取所得溶液且過濾經合併之有機層並濃縮，得到呈黃色油狀之 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸(3 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 B. 1-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙-1-酮之製備程序

【3948】 在 25℃下將 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙酸(1.60 g，4.68 mmol，1.1 當量)、3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑(2.15 g，4.25 mmol，1.0 當量)、EDCI (1.22 g，6.38 mmol，1.5 當量)於吡啶(5 mL)中之混合物攪拌 2 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-60%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 1-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙-1-酮(1.8 g，2.17 mmol，51.07%產率)。**MS (ESI)** ***m/z:*** 830.4 $[M+H]^+$。

步驟 C. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑之製備程序

【3949】 將 1-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丙-1-酮(1.8 g，2.17 mmol，1.0 當量)及 $ZrCl_4$ (556.70 mg，2.39 mmol，198.82 μL，1.1 當量)於 THF (20 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在-10℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時，繼而添加 MeMgBr (3 M，5.07 mL，7 當量)。在 25℃下於 N_2 氛圍下攪拌反應混合物 1 小時。完成後，將反應混合物傾倒至飽和 NH_4Cl 水溶液(50 mL)中，且用乙酸乙酯

150 mL (50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 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，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10% DCM/MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑(1.2 g，1.42 mmol，65.55%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 844.4 $[M+H]^+$。

步驟 D. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-(2-甲基-4-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑之製備程序

【3950】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑(1.2 g，1.42 mmol，1.0 當量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (1.08 g，4.27 mmol，3.0 當量)、KOAc (209.58 mg，2.14 mmol，1.5 當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (312.51 mg，427.10 μmol，0.3 當量)於二噁烷(12 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 90°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-(2-甲基-4-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑(1.6 g，粗物質)。**MS (ESI)** *m/z:* 890.8 $[M+H]^+$。

步驟 E. 3-(1-甲基-7-(4-(2-甲基-4-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3951】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-(2-甲基-4-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑(800 mg，898.91 μmol，1 當量)、Pd/C (400 mg，375.87 μmol，

10%純度，0.418 當量)及 $Pd(OH)_2$ (400 mg，569.66 μmol，20%純度，0.634 當量)於 EtOH (10 mL)中之溶液脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 50°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，獲得呈黃色油狀之 3-(1-甲基-7-(4-(2-甲基-4-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(350 mg，491.75 μmol，54.71%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。**MS (ESI)** *m/z:* 712.5 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

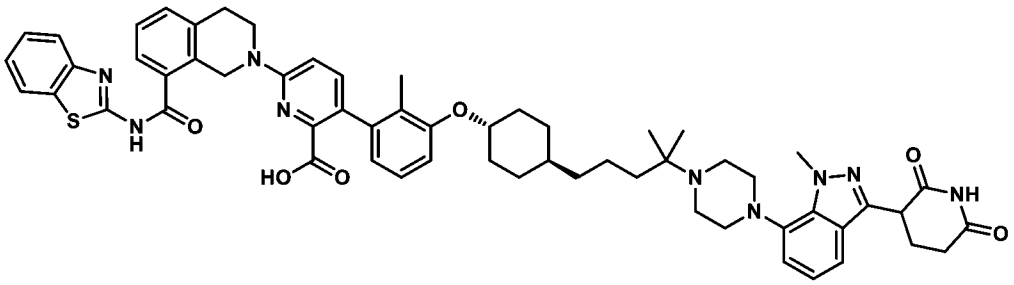
【3952】 將 3-(1-甲基-7-(4-(2-甲基-4-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)丁-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(151.04 mg，212.21 μmol，1.2 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-溴-吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，176.84 μmol，1.0 當量)、KF (1.5 M，353.68 μL，3.0 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+)雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷甲烷磺酸鹽(25.76 mg，35.37 μmol，0.2 當量)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下在微波反應器中攪拌混合物 1 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(65 mg，60.73 μmol，34.34%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1070.6 $[M+H]^+$。

步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-

(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3953】 在25°C下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，56.06 μmol，1.0當量)於TFA (1 mL)及DCM (1 mL)中之溶液攪拌16小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(24.74 mg，23.73 μmol，42.34%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1014.6 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.98 - 12.77 (m, 1H), 12.69 - 12.33 (m, 1H), 10.95 - 10.81 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 6H), 7.10 - 6.90 (m, 5H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.06 - 4.90 (m, 2H), 4.37 - 4.31 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.98 - 3.84 (m, 2H), 3.29 - 3.27 (m, 6H), 3.05 - 3.01 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 4H), 2.36 - 2.30 (m, 2H), 2.23 - 2.03 (m, 4H), 1.89 - 1.79 (m, 5H), 1.41 - 1.23 (m, 8H), 1.16 - 0.97 (m, 6H)

實例 285. 製備化合物 342a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)環己

基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 1-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-1-酮之製備程序

【3954】 向 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁酸(380 mg，1.07 mmol，1 當量)於 DMF (10 mL)中之溶液中添加 HATU (488.04 mg，1.28 mmol，1.2 當量)及 TEA (324.70 mg，3.21 mmol，446.63 μL，3 當量)。此後，將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑(648.97 mg，1.28 mmol，1.2 當量)添加至混合物中。在 40°C下攪拌混合物 12 小時。藉由添加 H_2O 20 mL 淬滅反應混合物。過濾反應混合物，且用 10 mL 水洗滌濾餅且在 DCM (30 mL)中稀釋。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-60%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 1-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-1-酮(900 mg，粗物質)。**MS (ESI)** *m/z:* 844.4 $[M+H]^+$。

步驟 B. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-(4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑之製備程序

【3955】 將 1-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-1-酮(600 mg，711.86 μmol，1 當量)及 $ZrCl_4$ (199.07 mg，854.23 μmol，71.10 μL，1.2 當量)於 THF (20 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。接著在-10°C下逐滴添加 MeMgBr (2.5 M，1.99 mL，7 當量)。在-10°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 15 分鐘。完成後，將反應混合物傾倒至飽和 NH_4Cl 水溶液(40 mL)中，且用乙酸乙酯(40 mL)萃取。用鹽水(40 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，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-60%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-(4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲

基戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑(160 mg，179.24 μmol，25.18%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 858.5 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.24 (m, 9H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.42 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H), 4.32 (s, 3H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 2.98 - 2.70 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.08 - 2.02 (m, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.43 - 1.26 (m, 8H), 1.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 1.07 - 0.99 (m, 8H)。

步驟 C. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-(2-甲基-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑之製備程序

【3956】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-(4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑(160 mg，186.71 μmol，1 當量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (71.12 mg，280.07 μmol，1.5 當量)、KOAc (91.62 mg，933.57 μmol，5 當量)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (27.32 mg，37.34 μmol，0.2 當量)於二噁烷(3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 90°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-60%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-(2-甲基-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑(150 mg，152.66 μmol，81.76%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 904.6 $[M+H]^+$。

步驟 D. 3-(1-甲基-7-(4-(2-甲基-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【3957】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-(2-甲基-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-

甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑(150 mg，152.66 μmol，1 當量)、Pd/C (90 mg，84.57 μmol，10%純度，0.554 當量)及 $Pd(OH)_2$ (90 mg，128.17 μmol，20%純度，0.84 當量)於 EtOH (4 mL)及 THF (4 mL)中之混合物脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 40°C下於 H_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。過濾混合物且用 THF (50 mL)、DCM (50 mL)及 MeOH (20 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 0:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 3-(1-甲基-7-(4-(2-甲基-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(110 mg，137.92 μmol，90.35%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 726.5 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

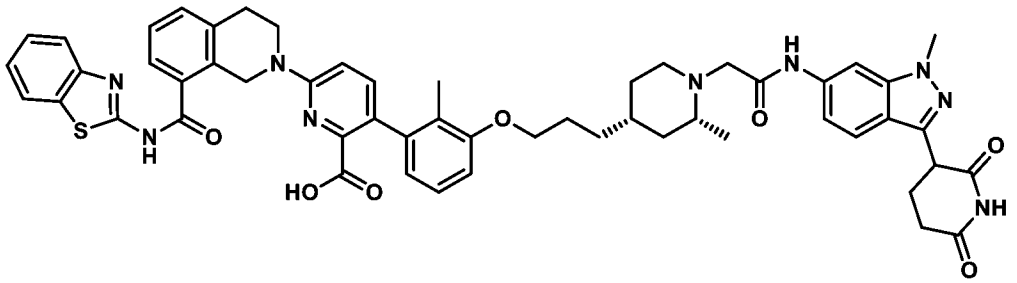
【3958】 向 3-(1-甲基-7-(4-(2-甲基-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(110 mg，151.56 μmol，1 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-溴吡啶甲酸三級丁酯(102.85 mg，181.88 μmol，1.2 當量)於二噁烷(2 mL)及 H_2O (0.2 mL)中之混合物中添加 KF (26.42 mg，454.69 μmol，10.65 μL，3 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (22.08 mg，30.31 μmol，0.2 當量)。添加後，將混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-40%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)- 4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)環己

基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(83 mg，62.00 μmol，40.91%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1084.7 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3959】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(83 mg，76.54 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.46 mmol，1 mL，175.88 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(39.52 mg，37.37 μmol，48.83%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1028.5 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.17 - 12.27 (m, 2H), 10.89 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.28 (m, 6H), 7.13 - 7.00 (m, 3H), 6.94 (dd, *J* = 8.8, 17.6 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.34 (dd, *J* = 5.6, 10.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.72 - 2.53 (m, 6H), 2.43 - 2.23 (m, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.65 - 0.80 (m, 20H)。

實例 286. 製備化合物 343a



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2*R*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (2*R*,4*R*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶之製備程序

【3960】 在 25°C下將(2*R*,4*R*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(300 mg，703.59 μmol，1.0 當量)於 HCl/二噁烷(5 mL)中之混合物攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之(2*R*,4*R*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶(230 mg，624.69 μmol，88.79%產率，HCl)。**MS (ESI)** *m/z:* 326.1 $[M+H]^+$。

步驟 B. 2-((2*R*,4*R*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸乙酯之製備程序

【3961】 在 40°C下將(2*R*,4*R*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶(230 mg，704.94 μmol，1.0 當量)、2-溴乙酸乙酯(117.72 mg，704.94 μmol，78.02 μL，1.0 當量)及 K_2CO_3 (292.28 mg，2.11 mmol，3.0 當量)於 DMF (5 mL)中之混合物攪拌 0.5 小時。將反應混合物分配於 H_2O (5 mL)與乙酸乙酯(10 mL×3)之間。分離有機相，用鹽水(15 mL × 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 2-((2*R*,4*R*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸乙酯(300 mg，粗物質)。**MS (ESI)** *m/z:* 414.2 $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R,4R)-1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶

甲酸三級丁酯之製備程序

【3962】 將 2-((2*R*,4*R*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸乙酯(300 mg，727.52 μmol，1.0 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(490.20 mg，800.27 μmol，1.1 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (105.97 mg，145.50 μmol，0.2 當量)及 KF (126.80 mg，2.18 mmol，51.13 μL，3.0 當量)於二噁烷(5 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯(5 mL × 3)與 H_2O (5 mL)之間。分離有機相，用鹽水(8 mL × 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-58%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2*R*,4*R*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(412 mg，453.84 μmol，62.38%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 818.8 $[M+H]^+$。

步驟 D. 2-((2R,4R)-4-(3-(3-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸之製備程序

【3963】 在 25°C下將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2*R*,4*R*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(410 mg，501.20 μmol，1.0 當量)、$LiOH.H_2O$ (84.13 mg，2.00 mmol，4 當量)於 THF (4 mL)及 H_2O (1 mL)中之混合物攪拌 19 小時。將反應混合物分配於 DCM (10 mL × 3)與 H_2O (10 mL)之間。分離有機相，用鹽水(20 mL × 2)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 2-((2*R*,4*R*)-4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-

(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸(398 mg，粗物質)。**MS (ESI)** *m/z:* 790.5 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.80 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 3H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.02 - 3.81 (m, 4H), 3.00 - 2.95 (m, 2H), 2.84 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.62 (s, 1H), 1.53 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.31 (s, 2H), 1.23 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 1.06 (s, 9H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 3H)

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(3-((2R,4R)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

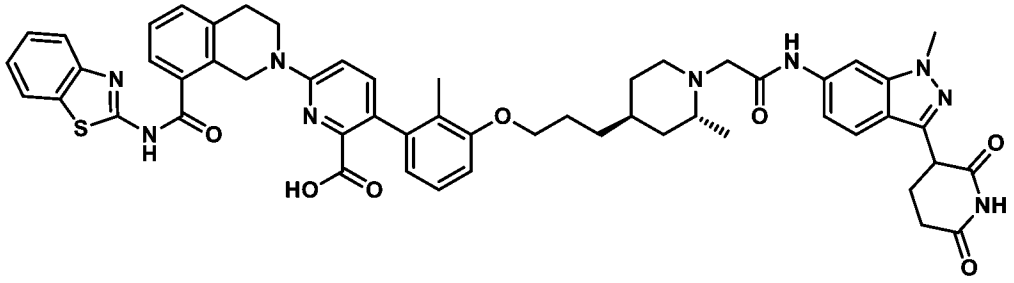
【3964】 向 2-((2*R*,4*R*)-4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸(200 mg，253.17 μmol，1.0 當量)及 EDCI (72.80 mg，379.76 μmol，1.5 當量)於吡啶(2 mL)中之混合物中添加 3-(6-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(78.47 mg，303.81 μmol，1.2 當量)。在 40°C下攪拌反應混合物 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2*R*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(220 mg，粗物質)。**MS (ESI)** *m/z:* 1030.7 $[M+H]^+$

步驟 F. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2*R*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3965】 在 25°C下將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-

基)-3-(3-(3-((2*R*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(220 mg，213.54 μmol，1.0 當量)於 TFA (3 mL)及 DCM (1 mL)中之混合物攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2*R*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(84.23 mg，84.58 μmol，39.61%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 974.7 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.93 - 12.76 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 4.8, 9.6 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 4H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.83 - 1.68 (m, 4H), 1.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 1.21 - 0.93 (m, 4H)。

實例 287. 製備化合物 343b



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2*R*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. (2*R*,4*E*)-4-(3-苯甲氧基亞丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3966】 在 0℃下於 N_2 氛圍下向溴化 3-苯甲氧基丙基(三苯基)鏻(10.14 g，20.63 mmol，1.1 當量)於 THF (40 mL)中之混合物中添加 LiHMDS (1 M，28.13 mL，1.5 當量)持續 1 小時。在 0℃下於 N_2 氛圍下向此混合物中添加(2*R*)-2-甲基-4-側氧基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.0 g，18.76 mmol，1.0 當量)。在 25℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 11 小時。藉由添加飽和 NH_4Cl (100 mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(90 mL × 3)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 50/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(2*R*,4*E*)-4-(3-苯甲氧基亞丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.6 g，7.92 mmol，42.23%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 246.4 $[M+H]^+$。

步驟 B. (2*R*)-4-(3-羥丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3967】 在 N_2 氛圍下向(2*R*,4*E*)-4-(3-苯甲氧基亞丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.6 g，10.42 mmol，1.0 當量)於 EtOH (50 mL)中之溶液中添加 Pd/C (1.11 g，1.04 mmol，10%純度，0.1 當量)及 $Pd(OH)_2$ (1.10 g，1.56 mmol，20%純度，0.15 當量)。將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 40℃下於 H_2 (15 Psi)下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之(2*R*)-4-(3-羥丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.4 g，9.33 mmol，89.49%產率)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.37 - 4.31 (m, 2H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 2.81 - 2.68 (m, 1H), 1.56 - 1.50 (m, 3H), 1.44 - 1.37 (m, 12H), 1.30 - 1.16 (m, 4H), 1.12 - 1.05 (m, 3H)

步驟 C. (2R)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3968】 向(2*R*)-4-(3-羥丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.4 g，9.33 mmol，1.0 當量)於甲苯(25 mL)中之溶液中添加 2-(三丁基-亞磷烷基)乙腈(3.38 g，13.99 mmol，1.5 當量)及 3-溴-2-甲基-苯酚(2.09 g，11.19 mmol，1.2 當量)。在 120℃下

攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 10/1)及逆相 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(2*R*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.7 g，3.93 mmol，42.11%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 326.0 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.85 - 1.81 (m, 2H), 1.60 (s, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.42 - 1.35 (m, 2H), 1.34 - 1.27 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)

步驟 D. (2*R*,4*S*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯及(2*R*,4*R*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3969】 藉由製備型 HPLC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD (250mm × 30 mm，10 um)；移動相：[CO_2-i-PrOH (0.1%NH_3H_2O)]；B%：20%，等度溶離模式)分離(2*R*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯之立體異構物，得到呈黃色油狀之(2*R*,4*S*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，2.35 mmol，58.82%產率)及呈黃色油狀之(2*R*,4*R*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(300 mg，703.59 μmol，17.65%產率)。

【3970】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.93 - 3.80 (m, 3H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.49 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.34 - 1.27 (m, 2H), 1.27 - 1.19 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.03 - 0.95 (m, 1H)。

【3971】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 8.0

Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.86 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.05 - 2.92 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.76 - 1.69 (m, 3H), 1.55 - 1.49 (m, 1H), 1.45 - 1.40 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.13 - 1.07 (m, 5H)。

步驟 E. (2*R*,4*S*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶之製備程序

【3972】 向(2*R*,4*S*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(400.00 mg，938.12 μmol，1.0 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 HCl/二噁烷(4 M，4 mL，17.06 當量)。在 25°C下攪拌混合物 30 分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之(2*R*,4*S*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶(300 mg，919.48 μmol，98.01%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 326.1 $[M+H]^+$。

步驟 F. 2-[(2*R*,4*S*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【3973】 向(2*R*,4*S*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶(280.00 mg，858.18 μmol，1.0 當量)於丙酮(3 mL)中之溶液中添加 TEA (260.52 mg，2.57 mmol，358.34 μL，3.0 當量)及 2-溴乙酸乙酯(143.32 mg，858.18 μmol，94.97 μL，1.0 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 至 1/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-[(2*R*,4*S*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(260 mg，624.21 μmol，72.74%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 412.3 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 3.94 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.40 - 3.24 (m, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.74 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.67 - 1.61 (m, 2H), 1.59 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-

[(2*R*,4*S*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3974】 向 2-[(2*R*,4*S*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(130.00 mg，315.26 μmol，1.0 當量)於二噁烷(4 mL)及 H_2O (1 mL)中之溶液中添加 KF (54.95 mg，945.78 μmol，22.16 μL，3.0 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(22.96 mg，31.53 μmol，0.1 當量)及 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(212.42 mg，346.78 μmol，1.1 當量)。在 100℃下攪拌混合物 1 小時。接著在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 至 1/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2*R*,4*S*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(250 mg，287.27 μmol，91.12%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 818.7 $[M+H]^+$。

步驟 H. 2-[(2*R*,4*S*)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【3975】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2*R*,4*S*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(240.00 mg，293.39 μmol，1.0 當量)於 THF (4 mL)及 H_2O (1 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (36.93 mg，880.16 μmol，3.0 當量)。在 40℃下攪拌混合物 1 小時。用 1M HCl 將反應混合物酸化至 pH = 5 且用 DCM (30 mL × 3)萃取。用鹽水(30 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 2-[(2*R*,4*S*)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲

醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸(220 mg，278.49 μmol，94.92%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 790.4 $[M+H]^+$。

步驟 I. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2*R*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

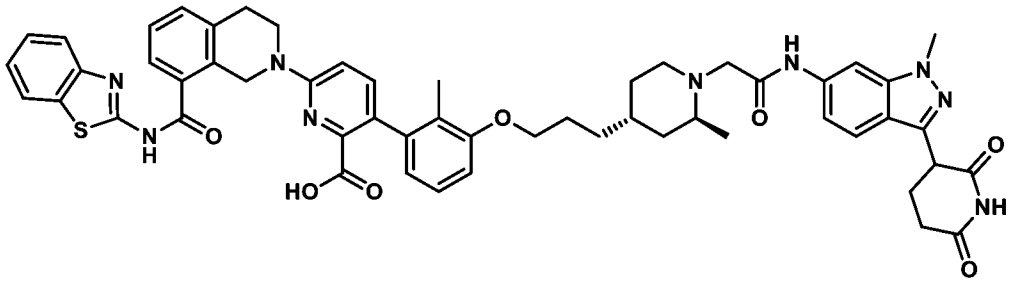
【3976】 向 2-[(2*R*,4*S*)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸(200 mg，253.17 μmol，1 當量)於吡啶(2 mL)中之溶液中添加 EDCI (72.80 mg，379.76 μmol，1.5 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(71.93 mg，278.49 μmol，1.2 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。用水(300 mL)稀釋反應物且用 DCM (100 mL × 2)萃取。用鹽水(100 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2*R*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(200 mg，194.13 μmol，76.68%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1030.6 $[M+H]^+$。

步驟 J. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2*R*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【3977】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2*R*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(200 mg，194.13 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (3.07 g，26.92 mmol，

2 mL，138.69 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。接著在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2*R*,4*S*) -1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(37.85 mg，36.17 μmol，18.63%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 974.6 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.00 - 12.54 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 10.01 - 9.89 (m, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 5H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.76 - 2.52 (m, 7H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.79 - 1.65 (m, 4H), 1.58 (s, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 2H), 1.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H)

實例 288. 製備化合物 343c



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (2*S*,4*R*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶之製備程序

【3978】　向(2*S*,4*R*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(320.00 mg，750.49 μmol，1.0 當量)於 DCM (3 mL)中之溶液中添加 HCl/二噁

烷(4 M，187.62 μL，1.0 當量)。在 25°C下攪拌混合物 0.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之(2*S*,4*R*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶(200 mg，612.99 μmol，81.68%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。**MS (ESI)** *m/z:* 326.0 $[M+H]^+$。

步驟 B. 2-((2*S*,4*R*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸乙酯之製備程序

【3979】 向(2*S*,4*R*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶(150.00 mg，459.74 μmol，1.0 當量)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (190.62 mg，1.38 mmol，3.0 當量)及 2-溴乙酸乙酯(76.78 mg，459.74 μmol，50.88 μL，1.0 當量)。在 40°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。用 H_2O (100 mL)稀釋殘餘物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用 DCM (50 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 2-((2*S*,4*R*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸乙酯(150 mg，363.76 μmol，79.12%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。**MS (ESI)** *m/z:* 413.1 $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【3980】 將 2-((2*S*,4*R*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸乙酯(150.00 mg，363.76 μmol，1.0 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(245.10 mg，400.14 μmol，1.1 當量)、KF (63.40 mg，1.09 mmol，25.56 μL，3.0 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+)雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷甲烷磺酸鹽(26.49 mg，36.38 μmol，0.1 當量)及 H_2O (0.5 mL)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫

氣且用 N_2 吹掃三次。在 100℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。用 H_2O (100 mL)稀釋殘餘物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用乙酸乙酯(50 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 8/1 至 2/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(290 mg，319.06 μmol，87.71%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 818.4 $[M+H]^+$。

步驟 D. 2-((2*S*,4*R*)-4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸之製備程序

【3981】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(290.00 mg，354.51 μmol，1.0 當量)於 THF (3 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (44.63 mg，1.06 mmol，3.0 當量)及 H_2O (1 mL)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。用 H_2O (100 mL)稀釋殘餘物且用 DCM (50 mL × 3)萃取。用 DCM (50 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 2-((2*S*,4*R*)-4-(3-(3- (6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸(260 mg，329.12 μmol，92.84%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。**MS (ESI)** *m/z:* 790.5 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

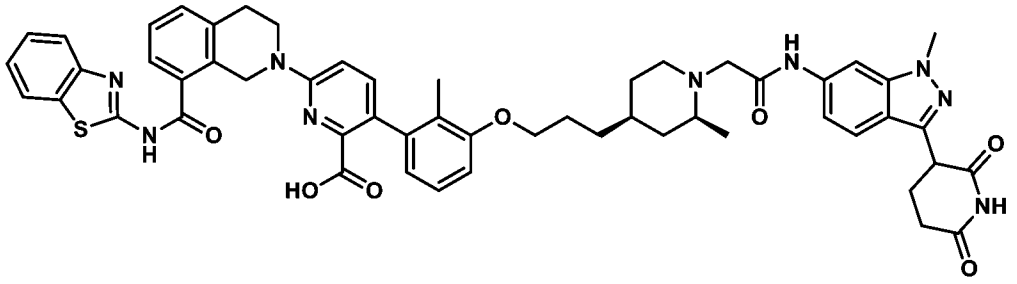
【3982】 向 2-((2*S*,4*R*)-4-(3-(3-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸(150 mg，189.88 μmol，1.0 當量)於吡啶(2 mL)中之溶液中添加 EDCI (47.32 mg，246.84 μmol，1.3 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(58.85 mg，227.85 μmol，1.2 當量)。在 40°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。用 H_2O (60 mL)稀釋殘餘物且用 DCM (50 mL × 2)萃取。用 DCM (30 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(150 mg，145.60 μmol，76.68%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。**MS (ESI)** *m/z:* 1030.8 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【3983】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(150 mg，145.60 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (3 mL)。在 40°C下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(61.41 mg，57.56 μmol，39.53%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 974.6 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz,

DMSO-d_6) δ = 12.95 - 12.79 (m, 1H), 12.73 - 12.45 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.4, 12.8 Hz, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 7.37 (td, *J* = 7.6, 11.4 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.34 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 5H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 8H), 2.18 (dd, *J* = 5.6, 13.2 Hz, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.81 - 1.65 (m, 5H), 1.52 - 1.35 (m, 4H), 1.26 - 1.02 (m, 3H)

實例 289. 製備化合物 343d



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2*S*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. (2*S*,4*E*)-4-(3-苯甲氧基亞丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3984】 在 0°C下向溴化 3-苯甲氧基丙基(三苯基)鏻(11.06 g，22.51 mmol，1.2 當量)於 THF (100 mL)中之溶液中添加 LiHMDS (1 M，37.51 mL，2.0 當量)。攪拌混合物 2 小時。向此溶液中添加含(2*S*)-2-甲基-4-側氧基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(4 g，18.76 mmol，1.0 當量)之 THF (20 mL)。在 25°C下攪拌所得混合物 10 小時。在 0°C下藉由添加飽和 NH_4Cl (50 mL)淬滅反應混合物。用乙酸乙酯(100 mL)萃取混合物，且用鹽水(50 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-3%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(2*S*,4*E*)-4-(3-苯甲氧基亞丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級

丁酯(1.44 g，4.08 mmol，21.78%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 246.3 $[M+H]^+$。

步驟 B. (2*S*)-4-(3-羥丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3985】 將(2*S*,4*E*)-4-(3-苯甲氧基亞丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.44 g，4.17 mmol，1 當量)、Pd/C (887.16 mg，833.64 μmol，10%純度，0.2 當量)及 $Pd(OH)_2$ (585.36 mg，833.64 μmol，20%純度，0.2 當量)於 MeOH (20 mL)中之混合物脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 40°C下於 H_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。過濾混合物且用 MeOH (150 mL)洗滌。在減壓下濃縮所得濾液，得到殘餘物。將濾餅浸漬於 MeOH 中且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之(2*S*)-4-(3-羥丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，粗物質)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.40 - 4.26 (m, 1H), 3.85 - 3.67 (m, 1H), 3.37 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.32 (s, 1H), 2.91 - 2.63 (m, 1H), 1.67 - 1.42 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.32 - 1.22 (m, 1H), 1.20 - 1.03 (m, 6H), 0.95 - 0.78 (m, 1H)

步驟 C. (2*S*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3986】 將(2*S*)-4-(3-羥丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，3.89 mmol，1 當量)、3-溴-2-甲基-苯酚(872.06 mg，4.66 mmol，1.2 當量)及 2-(三丁基-亞磷烷基)乙腈(1.41 g，5.83 mmol，1.5 當量)於甲苯(20 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-2%乙酸乙酯/石油醚)及 SFC 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(2*S*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.4 g，3.15 mmol，81.09%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 362.2 $[M-100+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.19 (m, 1H), 3.98 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.92 - 2.70 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.79 - 1.60 (m, 4H), 1.59 - 1.49 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.36

- 1.27 (m, 2H), 1.24 - 1.15 (m, 1H), 1.13 - 1.04 (m, 3H), 1.01 - 0.63 (m, 1H)

步驟 D. (2*S*,4*S*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯及(2*S*,4*R*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【3987】 藉由 SFC 分離呈立體異構混合物形式之(2*S*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯，得到呈黃色油狀之(2*S*,4*S*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(320 mg，750.49 μmol，43.84%產率)及呈黃色油狀之(2*S*,4*R*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(170 mg，398.70 μmol，23.29%產率)。**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.78 (m, 3H), 3.65 (dd, *J* = 7.2, 14.0 Hz, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.64 (m, 3H), 1.49 (s, 2H), 1.44 - 1.41 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.13 - 1.06 (m, 5H)

【3988】 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.86 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.77 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.66 - 1.46 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.35 - 1.17 (m, 4H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)

步驟 E. (2*S*,4*S*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶之製備程序

【3989】 在 25°C下將(2*S*,4*S*)-4-(3-(3-溴-2-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(190 mg，445.61 μmol，1 當量)於 HCl/二噁烷(3 mL)及 DCM (1 mL)中之溶液攪拌 1.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之(2*S*,4*S*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶(145 mg，444.42 μmol，99.73%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。**MS (ESI)** *m/z:* 362.0 $[M+H]^+$。

步驟 F. 2-[(2*S*,4*S*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【3990】 向(2*S*,4*S*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶(145 mg，444.42 μmol，1 當量)及 2-溴乙酸乙酯(74.22 mg，444.42 μmol，49.18 μL，1 當量)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (184.27 mg，1.33 mmol，3 當量)。在 40°C 下攪拌混合物 1.5 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯(20 mL)與水(10 mL)之間。分離有機相，用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 2-[(2*S*,4*S*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(190 mg，粗物質)。**MS (ESI)** *m/z:* 412.1 $[M+H]^+$。

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2*S*,4*S*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3991】 將 2-[(2*S*,4*S*)-4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(150 mg，363.76 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(267.38 mg，436.51 μmol，1.2 當量)、KF (63.40 mg，1.09 mmol，25.56 μL，3.0 當量)及 Ad2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (52.98 mg，72.75 μmol，0.2 當量)於二噁烷(5 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C 下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯(30 mL)與水(20 mL)之間。分離有機相，用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-45%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2*S*,4*S*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(260 mg，295.59 μmol，81.26%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 818.3 $[M+H]^+$。

步驟 H. 2-[(2*S*,4*S*)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹

啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【3992】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2*S*,4*S*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(130 mg，158.92 μmol，1.0 當量)於 THF (3 mL)及 H_2O (1 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (20.01 mg，476.75 μmol，3.0 當量)。在 40°C下攪拌混合物 6 小時。用檸檬酸將反應混合物酸化至 pH = 3-4 且分配於 DCM (20 mL)與水(15 mL)之間。分離有機相，用鹽水(15 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 2-[(2*S*,4*S*)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸(100 mg，粗物質)。**MS (ESI)** *m/z:* 790.4 $[M+H]^+$。

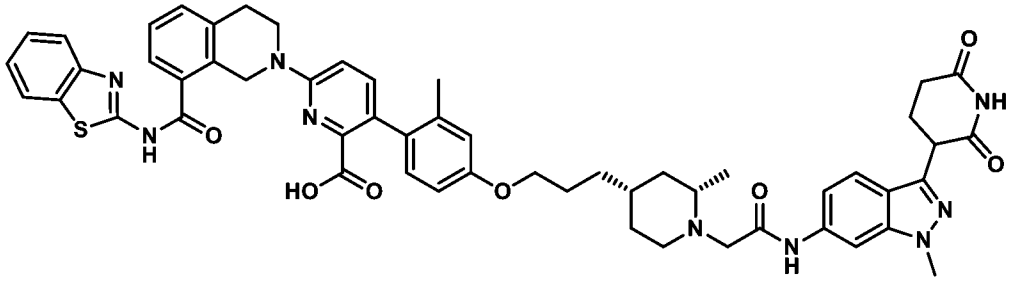
步驟 I. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2*S*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3993】 向 2-[(2*S*,4*S*)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸(100 mg，126.59 μmol，1 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(39.23 mg，151.90 μmol，1.2 當量)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加 EDCI (36.40 mg，189.88 μmol，1.5 當量)。在 40°C下攪拌混合物 1 小時。將反應混合物分配於 DCM (30 mL)與水(20 mL)之間。分離有機相，用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2*S*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。**MS (ESI)** *m/z:* 516.1 $[M/2+H]^+$。

步驟 J. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2*S*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【3994】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2*S*,4S)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(130 mg，126.18 μmol，1 當量)於 TFA (3 mL)及 DCM (1 mL)中之溶液攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[(2*S*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(40.67 mg，37.77 μmol，29.93%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 487.9 $[M/2+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.96 - 12.51 (m, 2H), 10.88 (s, 1H), 9.89 - 9.71 (m, 1H), 8.18 - 8.09 (m, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 7.36 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.92 (s, 5H), 3.19 - 3.06 (m, 1H), 3.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 3H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.83 - 1.60 (m, 5H), 1.39 (s, 3H), 1.30 - 1.21 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 4.0 Hz, 4H)

實例 290. 製備化合物 344a



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2*S*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. (2*S*,4*S*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶之製備程序

【3995】 將(2*S*,4*S*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(230 mg，539.42 μmol，1.0 當量)於 HCl/二噁烷(10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之(2*S*,4*S*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶(55 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。**MS (ESI)** *m/z:* 327.8 $[M+H]^+$

步驟 B. 2-[(2*S*,4*S*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【3996】 將(2*S*,4*S*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶(230 mg，704.94 μmol，1.0 當量)、2-溴乙酸乙酯(123.61 mg，740.18 μmol，81.92 μL，1.05 當量)及 TEA (214.00 mg，2.11 mmol，294.36 μL，3.0 當量)於丙酮(5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 30°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 10 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 2-[(2*S*,4*S*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(230 mg，557.77 μmol，79.12%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 412.2 $[M+H]^+$

步驟 C. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2*S*,4*S*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【3997】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(392.16 mg，640.22 μmol，1.2 當量)、2-[(2*S*,4*S*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(250 mg，606.27 μmol，1 當量)、Ad2nBuP Pd G3 (77.71 mg，106.70 μmol，0.2 當量)及 K_2CO_3 (1.5 M，1.07 mL，3 當量)於二噁烷(5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下在微波反應器中攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-55%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2*S*,4*S*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(360 mg，440.08 μmol，82.49%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 818.7 $[M+H]^+$。

步驟 D. 2-[(2*S*,4*S*)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【3998】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2*S*,4*S*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(360 mg，440.08 μmol，1 當量)及 $LiOH•H_2O$ (55.40 mg，1.32 mmol，3.0 當量)於 H_2O (1.5 mL)及 THF (3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 10 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 2-[(2*S*,4*S*)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸(350 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。**MS (ESI)** *m/z:* 790.6 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.03 - 12.67 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.30 (m, 6H), 7.02 - 6.89 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H),

6.71 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.05 - 3.92 (m, 4H), 3.89 - 3.79 (m, 4H), 3.60 (dd, *J* = 2.8, 4.0, 6.4 Hz, 2H), 3.48 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.33 (dd, *J* = 6.4, 9.2 Hz, 2H), 3.13 - 2.96 (m, 4H), 2.35 - 2.18 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.85 - 1.62 (m, 9H), 1.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((2S,4S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

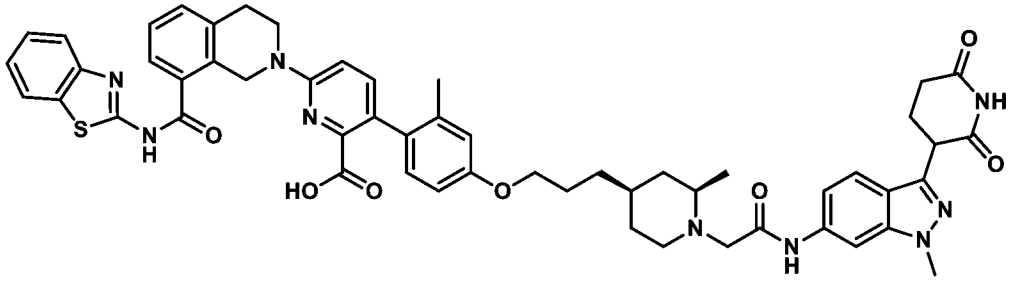
【3999】 將2-[(2*S*,4*S*)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸(60 mg，78.54 μmol，1.0 當量)、EDCI (22.58 mg，117.81 μmol，1.5 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(24.34 mg，94.25 μmol，1.2 當量)於吡啶(2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((2S,4S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(30 mg，29.87 μmol，38.04%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1030.6 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2*S*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【4000】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-((2S,4S)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，116.48

μmol，1.0 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2吹掃三次。在 25°C下於 N_2氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2*S*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(46.66 mg，47.44 μmol，40.73%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 974.5 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.02 - 12.29 (m, 2H), 10.88 (s, 1H), 9.89 - 9.73 (m, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.23 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.8, 14.8 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 7H), 3.10 - 2.89 (m, 4H), 2.72 - 2.54 (m, 3H), 2.35 (dt, *J* = 4.8, 9.2 Hz, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.76 - 1.62 (m, 4H), 1.49 - 1.17 (m, 5H), 1.11 - 0.99 (m, 4H)

實例 291. 製備化合物 344b



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2*R*,4*R*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. (2*R*,4*R*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶之製備程序

【4001】　將(2*R*,4*R*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(300.00 mg，703.59 μmol，1 當量)於 DCM (5 mL)及 HCl/二噁烷(5 mL)中之

混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。接著過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之(2*R*,4*R*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶(229 mg，701.87 μmol，99.76%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 328.0 $[M+H]^+$

步驟 B. 2-[(2*R*,4*R*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【4002】 將(2*R*,4*R*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶(229.00 mg，701.87 μmol，1 當量)、2-溴乙酸乙酯(105.49 mg，631.68 μmol，69.91 μL，0.9 當量)、K_2CO_3 (291.01 mg，2.11 mmol，3 當量)及 KI (11.65 mg，70.19 μmol，0.1 當量)於 DMF (3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 40°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 2-[(2*R*,4*R*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(280 mg，679.02 μmol，96.74%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 412.2 $[M+H]^+$

步驟 C. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2R,4R)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【4003】 將 2-[(2*R*,4*R*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(190.00 mg，460.76 μmol，1 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(338.69 mg，552.92 μmol，1.2 當量)、Ad_2nBuP Pd G_3 (67.11 mg，92.15 μmol，0.2 當量)及 KF (40.15 mg，691.14 μmol，16.19 μL，1.5 當量)於二噁烷(2 mL)及 H_2O (0.2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽

膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2*R*,4*R*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(310 mg，378.96 μmol，82.25%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 818.4 $[M+H]^+$

步驟 D. 2-[(2*R*,4*R*)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【4004】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2*R*,4*R*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(310.00 mg，378.96 μmol，1 當量)及 $LiOH•H_2O$ (79.51 mg，1.89 mmol，5 當量)於 THF (4 mL)及 H_2O (2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 25℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。用 H_2O (5 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (4 mL × 3)萃取。用 H_2O (4 mL × 3)洗滌經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 2-[(2*R*,4*R*)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸(260 mg，329.12 μmol，86.85%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 790.3 $[M+H]^+$

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2*R*,4*R*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【4005】 將 2-[(2*R*,4*R*)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸(260.00 mg，329.12 μmol，1 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(93.50 mg，362.03 μmol，1.1 當量)及 EDCI (75.71 mg，394.95 μmol，1.2

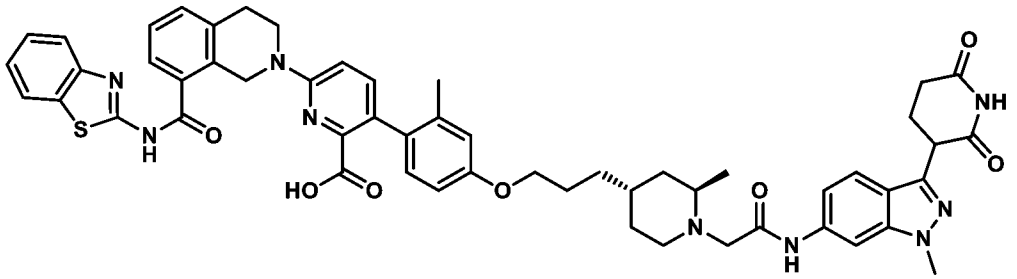
當量)於吡啶(3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 40°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-60%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2*R*,4*R*)- 1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(300 mg，291.19 μmol，88.48%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1031.2 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2*R*,4*R*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【4006】 將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2*R*,4*R*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(150 mg，145.60 μmol，1 當量)及 TFA (767.50 mg，6.73 mmol，0.5 mL，46.23 當量)於 DCM (1.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 40°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 140 分鐘。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2*R*,4*R*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(32 mg，25.95 μmol，17.82%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 974.5 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.19 - 12.33 (m, 2H), 10.88 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.90 (m,

5H), 3.46 - 3.41 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.04 - 3.01 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (s, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.65 (m, 2H), 1.36 - 1.34 (m, 2H), 1.09 - 1.00 (m, 5H)。

實例 292. 製備化合物 344c



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2*R*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. (2*R*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4007】 在 25°C下向(2*R*)-4-(3-羥丙基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.1 g，4.27 mmol，1.0 當量)於甲苯(20 mL)中之溶液中添加 4-溴-3-甲基-苯酚(879.33 mg，4.70 mmol，1.1 當量)及 2-(三丁基-亞磷烷基)乙腈(1.55 g，6.41 mmol，1.5 當量)。將反應混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次，接著在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC (含 0.1%甲酸)純化粗產物，得到呈無色油狀之(2*R*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.9 g，4.18 mmol，48.95%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 448.2 $[M+Na]^+$。

步驟 B. (2*R*,4*S*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯及(2R,4R)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4008】 藉由 SFC 分離(2*R*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲

酸三級丁酯之立體異構物，得到呈無色油狀之(2R,4R)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(310 mg，727.04 μmol，16.32%產率)及(2*R*,4*S*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.15 g，2.70 mmol，60.53%產率)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 3.58 - 3.43 (m, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.83 - 1.63 (m, 4H), 1.54 - 1.45 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 11H), 1.19 - 1.04 (m, 5H)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.80 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.93 - 2.66 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.77 - 1.58 (m, 4H), 1.57 - 1.50 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.31 - 1.21 (m, 2H), 1.20 - 1.10 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.95 - 0.80 (m, 1H)。

步驟 C. (2*R*,4*S*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶之製備程序

【4009】 在 25°C下向(2*R*,4*S*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(500.00 mg，1.17 mmol，1.0 當量)於 DCM (1.5 mL)中之溶液中添加 HCl/二噁烷(4 M，2.50 mL，8.53 當量)。在 25°C下攪拌反應物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之(2*R*,4*S*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶(460 mg，粗物質)。**MS (ESI)** *m/z:* 326.1 $[M+H]^+$。

步驟 D. 2-[(2*R*,4*S*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【4010】 在 25°C下向(2*R*,4*S*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-哌啶(450.00 mg，1.24 mmol，1 當量，HCl)於丙酮(4 mL)中之溶液中添加 2-溴乙酸乙酯(207.18 mg，1.24 mmol，137.30 μL，1.0 當量)及 TEA (251.07 mg，2.48 mmol，345.35 μL，2.0 當量)。在 25°C下攪拌反應物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，

得到呈無色油狀之 2-[(2*R*,4*S*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(300 mg，727.52 μmol，58.64%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 412.1 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2*R*,4*S*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【4011】 將 2-[(2*R*,4*S*)-4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸乙酯(290.00 mg，703.27 μmol，1.0 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(473.86 mg，773.60 μmol，1.1 當量)、KF (122.58 mg，2.11 mmol，49.43 μL，3.0 當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+)雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷甲烷磺酸鹽(102.43 mg，140.65 μmol，0.2 當量)於二噁烷(3 mL)及 H_2O (0.3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-6% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2*R*,4*S*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(400 mg，327.62 μmol，46.58%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 818.5 $[M+H]^+$。

步驟 F. 2-[(2*R*,4*S*)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【4012】 在 25°C下向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2*R*,4*S*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(390 mg，319.43 μmol，1.0 當量)於 THF (4 mL)及 H_2O (0.4 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (40.21 mg，958.28 μmol，3.0 當量)。在

25°C下攪拌反應物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。用水(30 mL)處理殘餘物，且藉由逐步添加稀 HCl 將其 pH 調節至約 5。用 DCM/MeOH (10/1) (20 mL × 5)萃取混合物。用鹽水(20 mL × 1)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 2-[(2*R*,4*S*)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸(250 mg，233.23 μmol，73.02%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 790.5 $[M+H]^+$。

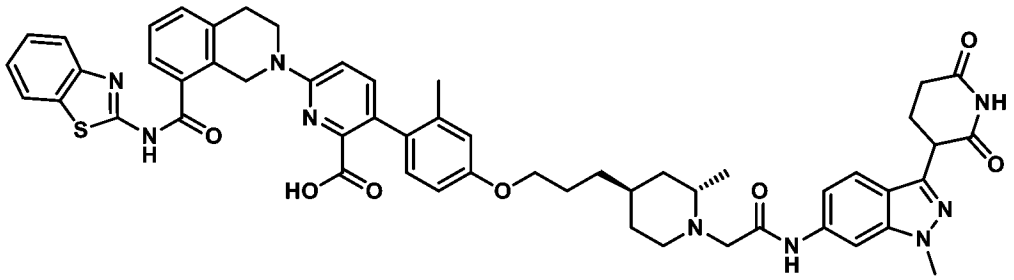
步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2*R*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【4013】 在 25°C下向 2-[(2*R*,4*S*)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-2-甲基-1-哌啶基]乙酸(250.00 mg，316.46 μmol，1.0 當量)於吡啶(3 mL)中之溶液中添加 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(98.08 mg，379.76 μmol，1.2 當量)及 EDCI (78.87 mg，411.40 μmol，1.3 當量)。在 25°C下攪拌反應物 16 小時。用水(50 mL)稀釋混合物且過濾。濃縮有機層，得到棕色殘餘物。將殘餘物懸浮於 MeOH (30 mL)中且在 15°C下攪拌 30 分鐘。藉由過濾收集所得固體且在真空中乾燥，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2*R*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(235 mg，164.23 μmol，51.90%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1030.6 $[M+H]^+$。

步驟 H. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2*R*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【4014】 在 40°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2*R*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(225 mg，218.40 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)及 TFA (1 mL)中之溶液攪拌 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[(2*R*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-2-甲基-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(49.42 mg，48.00 μmol，21.98%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 974.5 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.03 - 12.23 (m, 2H), 10.88 (s, 1H), 10.09 - 9.67 (m, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 4.8, 9.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 7H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.75 - 2.57 (m, 4H), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 2.17 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.79 - 1.53 (m, 7H), 1.46 - 1.27 (m, 4H), 1.13 - 1.00 (m, 3H)。

實例 293. 製備化合物 344d



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (*S,E*)-4-(3-(苯甲氧基)亞丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4015】 在 0°C下向溴化 3-苯甲氧基丙基(三苯基)鏻(17.28 g，35.17 mmol，1.5 當量)於 THF (50 mL)中之溶液中添加 LiHMDS (1 M，46.89 mL，2.0 當量)。在 N_2 氛圍下攪拌反應混合物 1 小時，接著在 0°C下逐滴添加含(2*S*)-2-甲基-4-側氧基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(5 g，23.44 mmol，1.0 當量)之 THF (50 mL)。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌所得混合物 15 小時。在 0°C下藉由添加飽和 NH_4Cl 50 mL 淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用 H_2O (100 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-6%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S,E*)-4-(3-(苯甲氧基)亞丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.4 g，9.84 mmol，41.98%產率)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.43 - 7.22 (m, 5H), 5.42 - 5.20 (m, 1H), 4.47- 4.40 (m, 2H), 4.37 - 4.19 (m, 1H), 4.05 - 3.77 (m, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 2H), 3.35 - 3.30 (m, 1H), 2.83 - 2.64 (m, 1H), 2.44 - 1.74 (m, 6H), 1.45 - 1.36 (m, 9H), 1.09 - 1.07 (m, 1H), 0.97 - 0.92 (m, 2H)

步驟 B. (2*S*)-4-(3-羥丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4016】 將(*S,E*)-4-(3-(苯甲氧基)亞丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.4 g，9.84 mmol，1.0 當量)、Pd/C (1.5 g，1.41 mmol，10%純度，0.143 當量)及 $Pd(OH)_2$ (1.5 g，2.14 mmol，20%純度，0.217 當量)於 EtOH (34 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 60°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之(2*S*)-4-(3-羥丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.4 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.42 - 4.17 (m, 2H), 3.86 - 3.71 (m, 1H), 2.90 - 2.64 (m, 1H), 1.70 - 1.47 (m, 3H), 1.43 - 1.37 (m, 13H), 1.30 - 1.11 (m, 4H), 1.10 - 1.04 (m, 3H)。

步驟 C. (2*S*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備

程序

【4017】 將(2*S*)-4-(3-羥丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.3 g，8.94 mmol，1.1 當量)、4-溴-3-甲基-苯酚(1.52 g，8.12 mmol，1.0 當量)、2-(三丁基-亞磷烷基)乙腈(2.94 g，12.19 mmol，1.5 當量)於甲苯(23 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 120°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-3%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(2*S*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.95 g，4.37 mmol，53.79%產率)。

步驟 D. (2*S*,4*S*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯及(2*S*,4*R*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4018】 藉由製備型 HPLC (管柱：DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm × 30 mm，10 um)；移動相：[CO_2 - I - PrOH (0.1% NH_3H_2O)]；B%：15%，等度溶離模式及管柱：DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm × 30 mm，10 um)；移動相：[CO_2 - CAN / I - PrOH (0.1% NH_3H_2O)]；B%：20%，等度溶離模式)分離(2*S*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯之立體異構物，得到呈無色油狀之(2*S*,4*S*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(293 mg，687.17 μmol，15.42%產率)及(2*S*,4*R*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(650 mg，1.52 mmol，34.21%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 327.8 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ =7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.56 - 3.51 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.77 - 1.67 (m, 4H), 1.52 - 1.45 (m, 1H), 1.38 (s, 11H), 1.16 - 1.09 (m, 5H)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.80 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.90 - 2.70 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.75 - 1.62

(m, 4H), 1.58 - 1.52 (m, 1H), 1.40 - 1.37(m, 9H), 1.31 - 1.24 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.95 - 0.84 (m, 1H)

步驟 E. (2*S*,4*R*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶之製備程序

【4019】 在 25℃下將(2*S*,4*R*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(360.00 mg，844.30 μmol，1.0 當量)於 HCl/二噁烷(4 mL)中之溶液攪拌 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之(2*S*,4*R*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶(300 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。**MS (ESI)** *m/z:* 327.8 $[M+H]^+$。

步驟 F. 2-((2*S*,4*R*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸乙酯之製備程序

【4020】 在 25℃下將(2*S*,4*R*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶(270.00 mg，744.35 μmol，1.0 當量，HCl)、2-溴乙酸乙酯(124.31 mg，744.35 μmol，82.38 μL，1.0 當量)及 TEA (150.64 mg，1.49 mmol，207.21 μL，2.0 當量)於丙酮(3 mL)中之混合物攪拌 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-((2*S*,4*R*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸乙酯(300 mg，727.52 μmol，97.74%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 414.0 $[M+H]^+$。

步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【4021】 將 2-((2*S*,4*R*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸乙酯(300 mg，727.52 μmol，1.0 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(534.77 mg，873.02 μmol，1.2 當量)、KF (1.5 M，1.46 mL，3.0 當量)及

[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+)雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷甲烷磺酸鹽(52.98 mg，72.75 μmol，0.1 當量)於二噁烷(4 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C 下於 N_2 氛圍下在微波反應器中攪拌混合物 1 小時。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-70%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(600 mg，粗物質)。**MS (ESI)** *m/z:* 818.7 $[M+H]^+$。

步驟 H. 2-((2*S*,4*R*)-4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸之製備程序

【4022】 在 25°C下將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(600.00 mg，733.47 μmol，1.0 當量)、$LiOH•H_2O$ (92.34 mg，2.20 mmol，3.0 當量)於 H_2O (2 mL)及 THF (6 mL)中之混合物攪拌 2 小時。用 H_2O (5 mL)稀釋反應混合物且濃縮成混濁液體。接著用 1 N HCl (5 mL)將混濁液體之 pH 調節至 pH = 3。用 DCM/MeOH (20:1)萃取溶液且過濾經合併之有機層並濃縮，得到呈黃色固體狀之 2-((2*S*,4*R*)-4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸(550 mg，696.22 μmol，94.92%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。**MS (ESI)** *m/z:* 790.7 $[M+H]^+$。

步驟 I. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【4023】 在 25°C下將 2-((2*S*,4*R*)-4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-

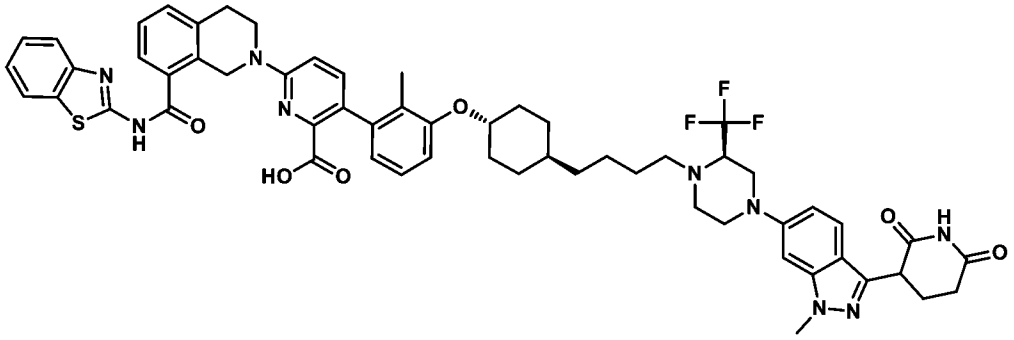
二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)-2-甲基哌啶-1-基)乙酸(200.00 mg，253.17 μmol，1.0 當量)、3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(78.47 mg，303.81 μmol，1.2 當量)及 EDCI (72.80 mg，379.76 μmol，1.5 當量)於吡啶(2 mL)中之混合物攪拌 2 小時。用 H_2O (5 mL × 3)稀釋混合物且用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。過濾經合併之有機層且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(200 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。**MS (ESI)** *m/z:* 1030.5 $[M+H]^+$。

步驟 J. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【4024】 在25℃下將6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(200.00 mg，194.13 μmol，1.0 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之溶液攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2-甲基哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(98.90 mg，98.35 μmol，50.66%產率)。**MS (ESI)** *m/z*: 974.5 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.02 - 12.76 (m, 1H), 12.73 - 12.39 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.99 - 9.24 (m, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.21 - 7.10 (m, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.8, 13.6 Hz, 2H), 6.81

- 6.77 (m, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.34 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.04 (m, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 7H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 4H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.90 - 1.60 (m, 6H), 1.53 - 1.20 (m, 6H)。

實例 294. 製備化合物 346a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. (2*R*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4025】 將 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(650 mg，1.30 mmol，1.0 當量)、(2*R*)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(495.40 mg，1.95 mmol，1.5 當量)、$Pd_2(dba)_3$ (118.95 mg，129.90 μmol，0.1 當量)、RuPhos (121.23 mg，259.80 μmol，0.2 當量)及 Cs_2CO_3 (1.27 g，3.90 mmol，3.0 當量)於甲苯(10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-23%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(2*R*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(700 mg，997.44 μmol，76.79%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 674.3 $[M+H]^+$。

步驟 B. (2*R*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-

1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4026】 在 N_2 氛圍下向(2*R*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(700 mg，1.04 mmol，1.0 當量)於 THF (10 mL)及 EtOH (10 mL)中之溶液中添加 Pd/C (350 mg，328.89 μmol，10%純度，0.317 當量)及 $Pd(OH)_2$ (350 mg，2.49 mmol，2.40 當量)。將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 40℃下於 H_2 (15 Psi)下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且用 THF (100 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色油狀之(2*R*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(600 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。**MS (ESI)** *m/z:* 496.4 $[M+H]^+$。

步驟 C. 3-[1-甲基-6-[(3*R*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【4027】 在 25℃下將(2*R*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(600 mg，1.21 mmol，1.0 當量)於 HCl/二噁烷(10 mL)中之溶液攪拌 16 小時。過濾反應混合物，得到呈白色固體狀之 3-[1-甲基-6-[(3*R*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(400 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。**MS (ESI)** *m/z:* 396.1 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.86 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 1.2, 9.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.37 - 3.14 (m, 5H), 2.65 - 2.58 (m, 2H), 2.32 (*J* = 4.8, 8.4 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 5.6, 13.6 Hz, 1H)

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【4028】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，

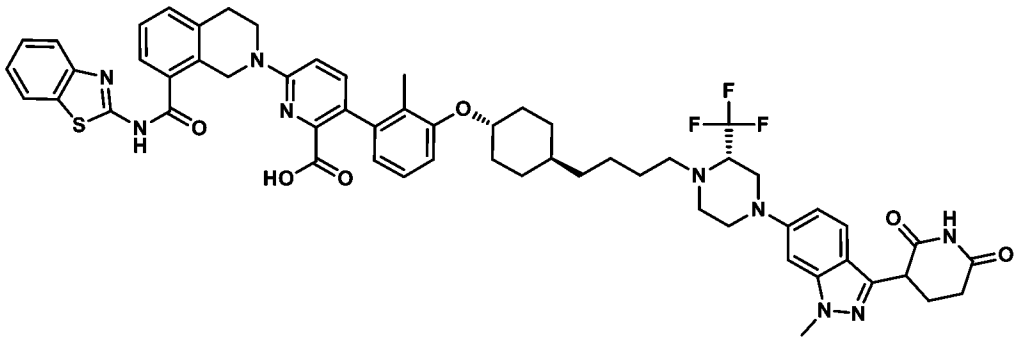
134.24 μmol，1.0 當量)及 3-[1-甲基-6-[(3*R*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(63.69 mg，161.09 μmol，1.2 當量)於 DCM (5 mL)中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$ (85.35 mg，402.72 μmol，3.0 當量)。在 25°C下攪拌混合物 5 小時。用 H_2O (30 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (二氯甲烷:甲醇 = 15:1)純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r) -4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(70 mg，44.20 μmol，32.93%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1124.5 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【4029】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(70 mg，62.26 μmol，1.0 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (3.07 g，26.92 mmol，2 mL，432.45 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。接著在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r) -4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(24.17 mg，22.36 μmol，35.91%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1068.5 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.91 - 12.83 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.54 -

7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.4, 18.4 Hz, 2H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.27 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.64 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.75 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.67 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.35 - 2.32 (m, 2H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.79 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.49 (dd, *J* = 4.0, 6.0 Hz, 2H), 1.40 - 1.20 (m, 9H), 1.11 - 1.02 (m, 2H)

實例 295. 製備化合物 346b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4r)-4-(4-((2*S*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4030】 將 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1.3 g，2.60 mmol，1.0 當量)、2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(990.81 mg，3.90 mmol，1.5 當量)、$Pd_2(dba)_3$ (237.90 mg，259.80 μmol，0.1 當量)、RuPhos (242.47 mg，519.60 μmol，0.2 當量)及 Cs_2CO_3 (2.54 g，7.79 mmol，3 當量)於甲苯(20 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在壓力下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-24%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-

2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.1 g，1.55 mmol，59.70%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 674.3 $[M+H]^+$。

步驟 B. (2*R*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯及(2*S*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4031】 藉由 SFC 分離 4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯混合物之立體異構物，得到呈白色固體狀之(2*R*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(390 mg，578.87 μmol，35.45%產率)及呈淺黃色固體狀之(2*S*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(290 mg，430.44 μmol，26.36%產率)。

步驟 C. (2*S*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4032】 在 N_2 氛圍下向(2*S*)-4-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(290 mg，430.44 μmol，1 當量)於 THF (5 mL)及 EtOH (5 mL)中之溶液中添加 Pd/C (150 mg，140.95 μmol，10%純度，0.327 當量)及 $Pd(OH)_2$ (150 mg，1.07 mmol，2.48 當量)。將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 40°C下於 H_2 (15 Psi)下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且用 THF (50 mL)洗滌。濃縮濾液，得到呈黃色油狀之(2*S*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(260 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。**MS (ESI)** *m/z:* 496.3 $[M+H]^+$。

步驟 D. 3-[1-甲基-6-[(3S)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮之製備程序

【4033】 在 25°C下將(2*S*)-4-[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-2-

(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(260.00 mg，524.73 μmol，1.0 當量)於 HCl/二噁烷(10 mL)中之溶液攪拌 16 小時。過濾反應混合物，得到呈淺黃色固體狀之 3-[1-甲基-6-[(3*S*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(170 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。**MS (ESI)** *m/z:* 396.2 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 1H), 4.30 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 3.36 - 3.18 (m, 3H), 2.72 - 2.55 (m, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H)

步驟 E. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((2*S*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

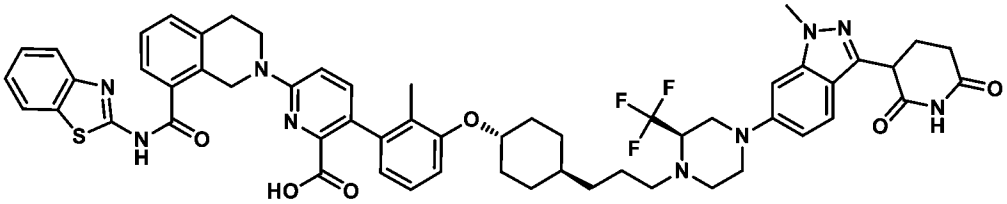
【4034】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，134.24 μmol，1.0 當量)及 3-[1-甲基-6-[(3*S*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(58.38 mg，147.66 μmol，1.1 當量)於 DCM (5 mL)中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$ (85.35 mg，402.72 μmol，3.0 當量)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。接著用 H_2O (30 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淺黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((2*S*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(150 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。**MS (ESI)** *m/z:* 1125.8 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4r)-4-(4-((2*S*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-2-(三氟

甲基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【4035】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4r)-4-(4-((2*S*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(150 mg，133.41 μmol，1.0 當量)於 DCM (3 mL)中之溶液中添加 TFA (9.21 g，80.77 mmol，6 mL，605.43 當量)。在 30°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4r) -4-(4-((2*S*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(56.36 mg，51.33 μmol，38.47%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1068.3 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.91 - 12.81 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 18.4 Hz, 2H), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.26 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 5H), 3.63 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.16 - 3.06 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 2.15 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 2.07 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 3H), 1.78 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.45 (m, 2H), 1.43 - 1.13 (m, 9H), 1.09 - 1.01 (m, 2H)

實例 296. 製備化合物 347a



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-

((2*R*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-((2*R*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

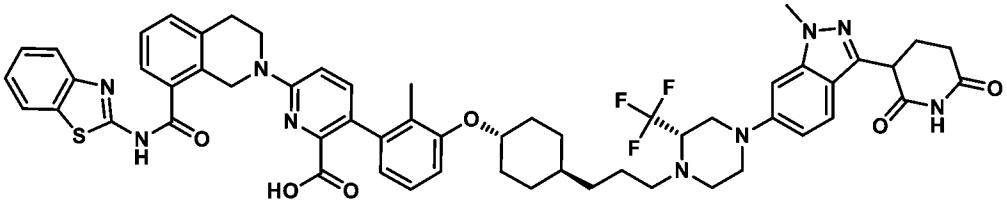
【4036】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-側氧基丙基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(40 mg，54.73 μmol，1 當量)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 3-[1-甲基-6-[(3*R*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(25.97 mg，65.67 μmol，1.2 當量)及 $NaBH(OAc)_3$ (57.99 mg，273.63 μmol，5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 15:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-((2*R*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(40 mg，粗物質)。**MS (ESI)** *m/z:* 1110.6[M+H]$^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-((2*R*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【4037】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-((2*R*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(40 mg，36.03 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1 mL)。在 25°C下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-

基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-((2*R*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(16.26 mg，15.13 μmol，41.99%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1054.5 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.88 - 6.76 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.30 - 4.14 (m, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 4H), 3.63 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.14 - 2.99 (m, 5H), 2.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.74 - 2.69 (m, 2H), 2.63 - 2.58 (m, 2H), 2.29 (dd, *J* = 4.4, 9.6 Hz, 1H), 2.20 - 2.00 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.43 - 1.29 (m, 3H), 1.26 - 1.19 (m, 3H), 1.12 - 1.01 (m, 2H)。

實例 297. 製備化合物 347b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4r)-4-(3-((2*S*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【4038】 向 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(2-甲基-3-(((1r,4r)-4-(3-側氧基丙基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(100 mg，136.82 μmol，1.0 當量)及 3-(1-甲基-6-((*S*)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(64.99 mg，150.50 μmol，1.1 當量，HCl)於 DCM (1 mL)中之溶液

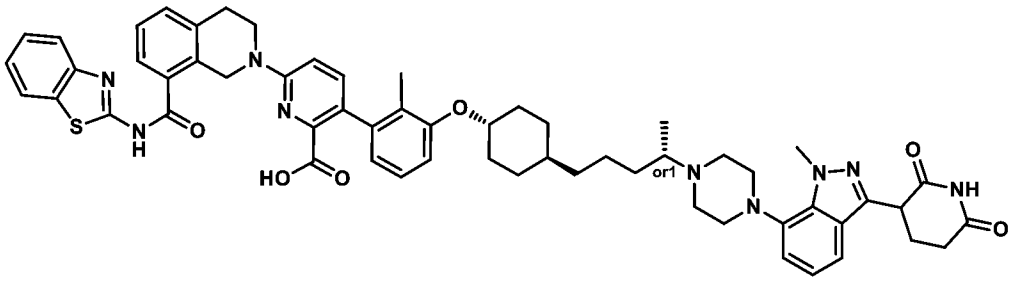
中添加 $NaBH(OAc)_3$ (86.99 mg，410.45 μmol，3.0 當量)。在 25℃下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 15:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4r)-4-(3-((2*S*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(74 mg，66.65 μmol，48.71%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 555.9 $[M/2+H]^+$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【4039】 在 25℃下將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*r*,4r)-4-(3-((2*S*)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(74 mg，66.65 μmol，1.0 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之溶液攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(27.59 mg，26.17 μmol，39.27%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1054.5 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.05 - 12.69 (m, 1H), 10.90 - 10.83 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 4H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 2H), 6.88 - 6.82 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.29 - 4.17 (m, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 6H), 3.43 (m, 1H), 3.37 - 3.31 (m, 1H), 3.15 - 3.01 (m, 4H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.79 - 2.71 (m, 2H), 2.63 - 2.59 (m,

2H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.85 - 1.73 (m, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 2H), 1.45 - 1.19 (m, 6H), 1.15 - 1.00 (m, 2H)

實例 298. 製備化合物 349a



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1r,4*r*)-4-((4*S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((4S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-((*S*)-5-((1*r*,4*r*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑之製備程序

【4040】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-(4-((*S*)-5-((1*r*,4*R*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑(200 mg，237.28 μmol，1.0 當量)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加 Pd(dppf)Cl_2 (17.36 mg，23.73 μmol，0.1 當量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (180.76 mg，711.83 μmol，3.0 當量)及 KOAc (69.86 mg，711.83 μmol，3.0 當量)。在 90°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。用 H_2O (50 mL)稀釋殘餘物且用乙酸乙酯 100 mL (50 mL × 2)萃取。用乙酸乙酯 30 mL 洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC

(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 3/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-((*S*)-5-((1*r*,4*r*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑(170 mg，181.47 μmol，76.48%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 890.5 $[M+H]^+$。

步驟 B. 3-(1-甲基-7-(4-((*S*)-5-((1*r*,4*r*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【4041】 在 40°C下於 H_2 氛圍下將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-((*S*)-5-((1*r*,4*R*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑(170 mg，191.02 μmol，1.0 當量)、Pd/C (40.66 mg，38.20 μmol，10%純度，0.2 當量)、EtOH (2 mL)及 $Pd(OH)_2$ (26.83 mg，38.20 μmol，20%純度，0.2 當量)於 THF (2 mL)中之混合物攪拌 12 小時。接著過濾混合物且用 THF (50 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之 3-(1-甲基-7-(4-((*S*)-5-((1*r*,4*r*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(140 mg，169.16 μmol，88.56%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。**MS (ESI)** *m/z:* 712.7 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 4H), 5.76 (s, 1H), 4.34 (dd, *J* = 4.8, 9.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.11 (m, 5H), 3.93 (s, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 4H), 2.38 - 2.31 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 2H), 1.26 - 1.19 (m, 5H), 1.17 (s, 1H), 1.09 - 1.01 (m, 12H), 0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

步驟 C. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1r,4*r*)-4-((4*S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-

基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

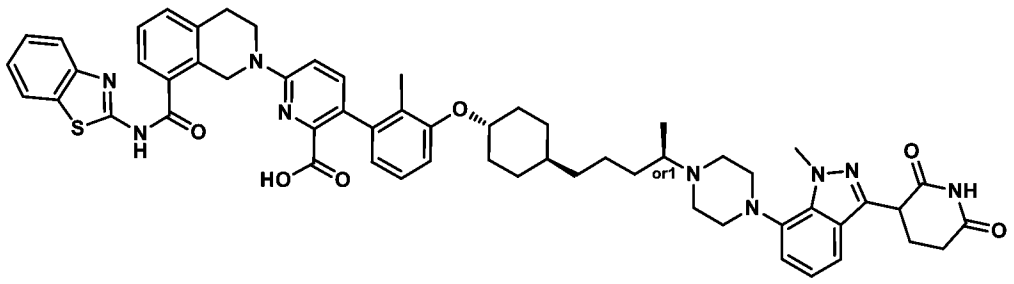
【4042】 將 3-(1-甲基-7-(4-((*S*)-5-((1*r*,4*R*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(140 mg，196.70 μmol，1.0 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-溴吡啶甲酸三級丁酯(133.48 mg，236.04 μmol，1.2 當量)、KF (34.29 mg，590.10 μmol，13.82 μL，3.0 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+)雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷甲烷磺酸鹽(28.65 mg，39.34 μmol，0.2 當量)及 H_2O (0.2 mL)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。用 H_2O (30 mL)稀釋殘餘物且用乙酸乙酯 100 mL (50 mL × 2)萃取。用鹽水 30 mL 洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 20:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1r,4*r*)-4-((4*S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(80 mg，66.52 μmol，33.82%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1070.6 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1r,4*r*)-4-((4*S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((4S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

【4043】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1r,4*r*)-4-((4*S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(80 mg，74.74 μmol，1.0 當

量)於 DCM (0.5 mL)中之溶液中添加 TFA (1 mL)。在 40℃下攪拌混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1r,4*r*)-4-((4*S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-((4S*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸](29.37 mg，28.38 μmol，37.97%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1014.6 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.96 - 12.77 (m, 1H), 12.73 - 12.41 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 6H), 7.10 - 6.91 (m, 5H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.73 - 2.55 (m, 5H), 2.44 - 2.29 (m, 4H), 2.22 - 2.01 (m, 4H), 1.93 (s, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.84 - 1.71 (m, 3H), 1.64 - 1.50 (m, 1H), 1.44 - 1.20 (m, 10H), 1.13 - 1.05 (m, 3H)。

實例 299. 製備化合物 349b



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((4*R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((4*R**)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)環

己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑之製備程序

【4044】 將 7-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(2.5 g，5.00 mmol，1.0 當量)、哌嗪(1.29 g，14.99 mmol，3.0 當量)、$Pd_2(dba)_3$ (457.51 mg，499.61 μmol，0.1 當量)、NaOtBu (960.26 mg，9.99 mmol，2.0 當量)及三-三級丁基磷烷(2.02 g，999.23 μmol，2.35 mL，10%純度，0.2 當量)於甲苯(100 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 4 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(10-30% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑(1.5 g，2.88 mmol，57.64%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 506.4 $[M+H]^+$。

步驟 B. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-(4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑之製備程序

【4045】 向 5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-酮(1.5 g，4.25 mmol，1.0 當量)於 DCM (30 mL)中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$ (3.60 g，16.98 mmol，4.0 當量)及 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-7-哌嗪-1-基-吲唑(2.15 g，4.25 mmol，1.0 當量)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。接著在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。用 H_2O (100 mL)稀釋殘餘物且用 DCM (50 mL × 3)萃取。用 DCM (50 mL)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-28%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-(4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑(800 mg，892.16 μmol，21.01%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 844.3 $[M+H]^+$。

步驟 C. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-(4-((*S*)-5-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑及 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-

(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑之製備程序

【4046】 藉由 SFC 分離 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-(4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑之立體異構物(800 mg，892.16 μmol，1.0 當量)，得到呈黃色固體狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-(4-((*S*)-5-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑(450 mg，533.87 μmol，56.25%產率)及呈黃色固體狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑(300 mg，336.34 μmol，35.44%產率)。

步驟 D. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑之製備程序

【4047】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*S*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑(300 mg，355.91 μmol，1.0 當量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (271.14 mg，1.07 mmol，3.0 當量)、KOAc (104.79 mg，1.07 mmol，3.0 當量)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (52.08 mg，71.18 μmol，0.2 當量)於二噁烷(3 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 90°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。向此溶液中添加乙酸乙酯(100 mL)及水(100 mL)，且分離各層。用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取水層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 3:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑(300 mg，323.17 μmol，90.80%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 890.8 $[M+H]^+$

步驟 E. 3-(1-甲基-7-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【4048】 向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑(300 mg，337.09 μmol，1.0 當量)於 THF (3 mL)及 EtOH (3 mL)中之混合物中添加 Pd/C (100 mg，93.97 μmol，10%純度)及 $Pd(OH)_2$ (100 mg，142.41 μmol，20%純度)。在 40°C下於 H_2 氛圍(15 Psi)下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到含少量 EtOH 之濾餅。在減壓下濃縮所收集之濾液，得到呈粉紅色固體狀之 3-(1-甲基-7-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(250 mg，333.69 μmol，98.99%產率)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ = 10.88 (s, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 7.08 - 7.06 (m, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.20 - 2.98 (m, 2H), 2.83 - 2.55 (m, 8H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.38 - 1.32 (m, 4H), 1.29 (s, 12H), 1.27 - 1.18 (m, 5H), 1.03 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

步驟 F. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((4*R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【4049】 將 3-(1-甲基-7-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(143.01 mg，252.90 μmol，1.2 當量)、KF (36.73 mg，632.25 μmol，14.81

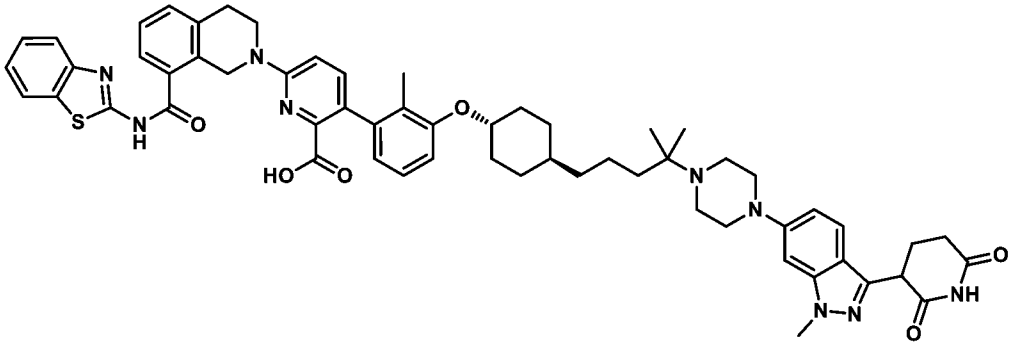
μL，3.0 當量)及 H_2O (0.4 mL)於二噁烷(4 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。向此混合物中添加[2-(2-胺基苯基)苯基]鈀(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(30.70 mg，42.15 μmol，0.2 當量)。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌所得混合物 1 小時。添加乙酸乙酯(100 mL)及水(100 mL)，且分離各層。用鹽水(30 mL × 2)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 20:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((4*R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，98.66 μmol，46.81%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 536.2 $[1/2M+H]^+$。

步驟 G. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((4*R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((4R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

【4050】 在 40°C下將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((4*R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(120 mg，112.11 μmol，1.0 當量)於 TFA (2 mL)及 DCM (1 mL)中之溶液攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3- (((1*S*,4*r*)-4-((4*R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉

-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-((4R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (39.51 mg，37.88 μmol，33.78%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1014.5 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ = 12.90 - 12.81 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 6H), 7.10 - 7.02 (m, 3H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 3.91 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.96 - 2.73 (m, 4H), 2.70 - 2.59 (m, 3H), 2.41 - 2.25 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.82 - 1.76 (m, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 1H), 1.47 - 1.17 (m, 10H), 1.11 - 1.00 (m, 4H)

實例 300. 製備化合物 350a



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁酸之製備程序

【4051】 向 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁醛(670 mg，1.97 mmol，1.0 當量)於 THF (6 mL)中之溶液中添加 t-BuOH (10 mL)及 H_2O (3 mL)、NaH_2PO_4 (710.81 mg，5.92 mmol，3.0 當量)、2-甲基丁-2-烯(831.01 mg，11.85 mmol，1.26 mL，6.0 當量)及 $NaClO_2$ (535.83 mg，5.92 mmol，3.0 當量)。在 20°C下於 O_2 (15

Psi)下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-6%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁酸(560 mg，粗物質)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.97 (s, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 5H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.76 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.56 - 1.46 (m, 2H), 1.39 - 1.29 (m, 2H), 1.28 - 1.23 (m, 1H), 1.21 - 1.15 (m, 2H), 1.09 - 0.97 (m, 2H)

步驟 B. 1-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-1-酮之製備程序

【4052】 向 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁酸(560 mg，1.58 mmol，1 當量)於 DMF (6 mL)中之溶液中添加 HATU (719.22 mg，1.89 mmol，1.2 當量)、TEA (478.51 mg，4.73 mmol，658.20 μL，3.0 當量)及 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑(916.53 mg，1.81 mmol，1.15 當量)。在 20°C下攪拌混合物 0.5 小時。將混合物傾倒至 H_2O (20 mL)中，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 1-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-1-酮(1.07 g，1.19 mmol，75.54%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 844.0 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.24 (m, 8H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 14.0 Hz, 4H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.62 (s, 4H), 3.22 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.37 - 2.32 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.77 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.41 - 1.30 (m, 2H), 1.30 - 1.26 (m, 1H), 1.25 - 1.20 (m, 2H), 1.09 - 0.98 (m, 2H)

步驟 C. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑之製備程序

【4053】 將 1-(4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-1-酮(500 mg，593.22 μmol，1.0 當量)及 $ZrCl_4$ (165.89 mg，711.86 μmol，59.25 μL，1.2 當量)於 THF (10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在-10°C下向此溶液中逐滴添加 MeMgBr (2.5 M，1.66 mL，7.0 當量)。在-10°C下於 N_2 氛圍下攪拌所得混合物 15 分鐘。將反應混合物傾倒至飽和 NH_4Cl 水溶液(40 mL)中，接著用乙酸乙酯 120 mL (40 mL × 3)萃取。用鹽水 50 mL 洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑(60 mg，65.29 μmol，11.01%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 858.2 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 3H), 7.42 - 7.23 (m, 8H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 6.84 - 6.77 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.20 - 3.14 (m, 4H), 2.63 (s, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.78 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.41 - 1.30 (m, 6H), 1.23 (s, 1H), 1.20 - 1.17 (m, 2H), 1.09 - 1.02 (m, 1H), 1.00 (s, 6H)

步驟 D. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4-(2-甲基-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑之製備程序

【4054】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑(60 mg，70.02 μmol，1.0 當量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (26.67 mg，105.03

μmol，1.5 當量)、KOAc (34.36 mg，350.09 μmol，5.0 當量)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (10.25 mg，14.00 μmol，0.2 當量)於二噁烷(1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，乙酸乙酯:甲醇 = 20:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4-(2-甲基-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑(50 mg，46.24 μmol，66.05%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 904.5 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 3H), 7.42 - 7.33 (m, 5H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.83 - 6.79 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.63 (s, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 6H), 1.28 (s, 11H), 1.23 (s, 1H), 1.20 - 1.16 (m, 2H), 1.08 - 1.02 (m, 2H), 1.00 (s, 6H)

步驟 E. 3-(1-甲基-6-(4-(2-甲基-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【4055】 在 N_2 氛圍下向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4-(2-甲基-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑(50 mg，55.31 μmol，1.0 當量)於 EtOH (2 mL)及 THF (2 mL)中之溶液中添加 Pd/C (25.31 mg，23.78 μmol，10%純度，0.43 當量)及 $Pd(OH)_2$ (25.24 mg，35.95 μmol，20%純度，0.65 當量)。將懸浮液脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 40°C下於 H_2 (15 psi)下攪拌混合物 16 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，乙酸乙酯:甲醇 = 20:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(1-甲基-6-(4-(2-甲基-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四

甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(35 mg，41.26 μmol，74.60%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 726.4 $[M+H]^+$

步驟 F. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

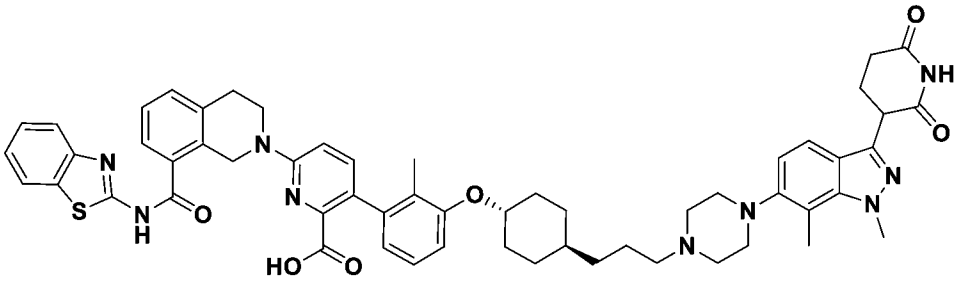
【4056】 將 3-(1-甲基-6-(4-(2-甲基-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(35 mg，48.22 μmol，1.0 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-溴吡啶甲酸三級丁酯(30.00 mg，53.05 μmol，1.1 當量)及 KF (8.41 mg，144.67 μmol，3.39 μL，3.0 當量)於二噁烷(1 mL)及 H_2O (0.1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。向此溶液中添加 Ad_2nBuP Pd G_3 (7.02 mg，9.64 μmol，0.2 當量)，且在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(20 mg，15.21 μmol，31.54%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1084.8 $[M+H]^+$

步驟 G. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【4057】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(20 mg，18.44 μmol，1.0 當量)於 DCM (0.5 mL)中之溶液中添加 TFA (767.50 mg，6.73 mmol，0.5 mL，

364.95 當量)。在 25℃下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物，將其用 DCM (2 mL)稀釋且用三乙胺調節至 pH = 7。濃縮此所得溶液，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(17.26 mg，16.50 μmol，89.45%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1028.5 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.91 - 12.49 (m, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 4H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.18 (s, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 6H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 7H), 1.10 - 1.03 (m, 2H), 1.09 - 1.03 (m, 2H), 1.00 (s, 6H)

實例 301. 製備化合物 334a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

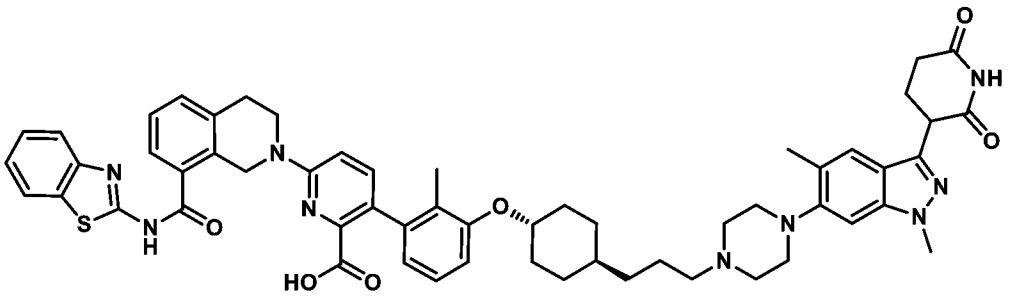
【4058】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1r,4r)-4-(3-側氧基丙基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，1當量，82 μmol)及 3-(1,7-二甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(34 mg，1.1 當量，90 μmol)懸浮於 DCM (5 mL)中。向混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(52 mg，3 當量，0.25 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。接著濃縮混合物且用 DCM 及水萃取。分離有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且蒸發至乾，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續使用。**MS (ESI)** m/z: 528.9 $[M+2H]^{2+}$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【4059】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(87 mg，1 當量，82 μmol)溶解於 DCM (4 mL)及 TFA (1 mL)中。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮反應混合物，接著藉由 RP-HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,7-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(47 mg，47 μmol，57%)。**MS (ESI)** m/z: 1000.4 $[M+H]^+$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 4H), 7.29 (ddd, J = 10.4, 8.8, 7.4 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 15.4, 8.6 Hz, 3H), 6.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H),

4.91 (s, 2H), 4.26 - 4.08 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.85 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.82 (s, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.66 - 2.45 (m, 2H), 2.22 (td, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 2.13 - 1.98 (m, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.73 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.30 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (q, J = 12.0 Hz, 2H)。

實例 302. 製備化合物 335a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

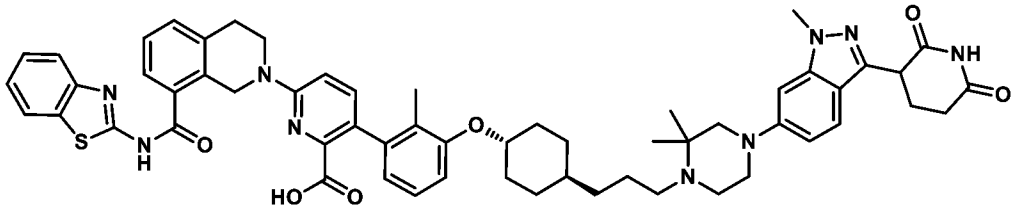
【4060】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1r,4r)-4-(3-側氧基丙基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，1 當量，82 μmol)及 3-(1,5-二甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(34 mg，1.1 當量，90 μmol)懸浮於 DCM (5 mL)中。向混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(52 mg，3 當量，0.25 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。接著濃縮混合物且用 DCM 及水萃取。分離有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且蒸發至乾，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續

使用。**MS (ESI)** m/z: 528.8 $[M+2H]^{2+}$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【4061】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(87 mg，1 當量，82 μmol)溶解於 DCM (4 mL)中。向混合物中添加 TFA (1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮反應混合物，接著藉由 RP-HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)- 4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(51 mg，51 μmol，62%)。**MS (ESI)** m/z: 1000.6 $[M+H]^+$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.3 Hz, 0H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 4H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.01 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 15.0, 8.5 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.16 (ddd, J = 28.0, 10.0, 5.6 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 3.9 Hz, 5H), 2.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.88 (s, 4H), 2.65 - 2.45 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.74 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.30 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.99 (dt, J = 20.5, 10.1 Hz, 2H)。

實例 303. 製備化合物 336a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-

(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

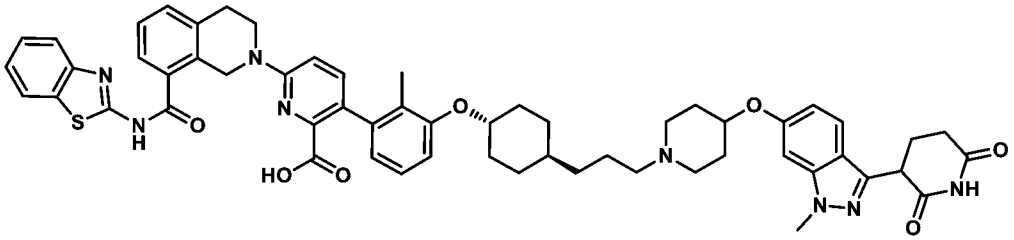
【4062】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1r,4r)-4-(3-側氧基丙基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，1當量，82 μmol)及 3-(6-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(35 mg，1.1 當量，90 μmol)懸浮於 DCM (5 mL)中。向混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(52 mg，3 當量，0.25 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。接著濃縮混合物且用 DCM 及水萃取。分離有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且蒸發至乾，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續使用。**MS (ESI)** m/z: 535.9 $[M+2H]^{2+}$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【4063】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(88 mg，1 當量，82 μmol)溶解於 DCM (4 mL)中。向混合物中添加 TFA (1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮反應混合物，接著藉由 RP-HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3- (((1s,4r)-4-(3-

(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(20 mg，20 μmol，24%)。**MS (ESI)** m/z: 1014.6 $[M+H]^+$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.79 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.01 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 15.7, 8.6 Hz, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.19 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.85 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 4H), 2.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.56 - 2.43 (m, 1H), 2.47 (s, 2H), 2.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 13.1, 6.0 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.73 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.34 - 1.26 (m, 8H), 1.17 (s, 5H), 1.00 (d, J = 11.4 Hz, 7H)。

實例 304. 製備化合物 337a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【4064】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1r,4r)-4-(3-側氧基丙基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，1 當量，82 μmol)及 3-(1-甲基-6-(哌啶-4-基氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(34 mg，1.1 當量，90 μmol)懸浮於 DCM (5 mL)中。向混合物中添加三乙醯氧

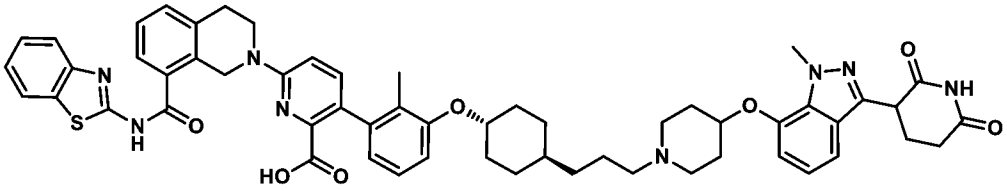
基硼氫化鈉(52 mg，3 當量，0.25 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。接著濃縮混合物且用 DCM 及水萃取。分離有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且蒸發至乾，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續使用。**MS (ESI)** m/z: 529.3 $[M+2H]^{2+}$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【4065】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(87 mg，1 當量，82 μmol)溶解於 DCM (4 mL)中。向混合物中添加 TFA (1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮反應混合物，接著藉由 RP-HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)- 4-(3-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(40 mg，40 μmol，49%)。**MS (ESI)** m/z: 1001.5 $[M+H]^+$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.06 - 6.96 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 14.4, 8.5 Hz, 2H), 6.69 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.85 (s, 5H), 3.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.61 - 2.43 (m, 3H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 2.15 - 1.97 (m, 1H), 2.00 (s, 5H), 1.80 (s, 3H), 1.72 (d, J = 12.8 Hz, 5H), 1.45 (d, J = 9.8 Hz, 3H), 1.30 (d,

J = 7.7 Hz, 0H), 1.14 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 0.99 (q, J = 12.1 Hz, 2H)。

實例 305. 製備化合物 338a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

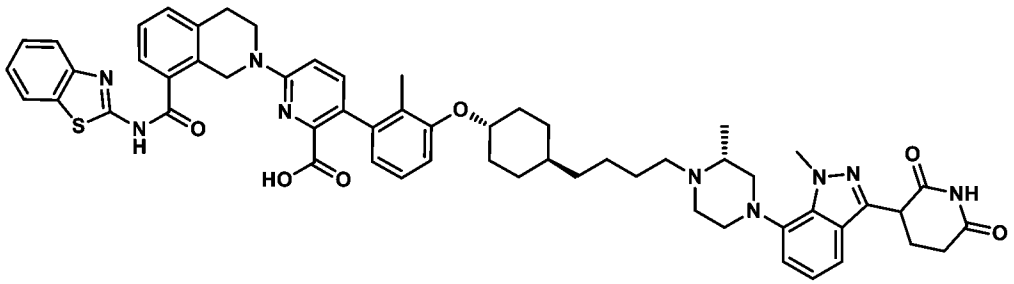
步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【4066】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1r,4r)-4-(3-側氧基丙基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，1 當量，82 μmol)及 3-(1-甲基-7-(哌啶-4-基氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(34 mg，1.1 當量，90 μmol)懸浮於 DCM (5 mL)中。向混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(52 mg，3 當量，0.25 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。接著濃縮混合物且用 DCM 及水萃取。分離有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且蒸發至乾，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續使用。**MS (ESI)** m/z: 529.3 $[M+2H]^{2+}$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【4067】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(87 mg，1 當量，82 μmol)溶解於 DCM (4 mL)中。向混合物中添加 TFA (1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮反應混合物，接著藉由 RP-HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)- 4-(3-(4-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(10 mg，10 μmol，12%)。**MS (ESI)** m/z: 501.4 $[M+2H]^{2+}$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.79 (m, 4H), 6.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.25 (dd, J = 9.7, 5.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.10 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.60 - 2.49 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.72 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 1.29 (s, 1H), 1.16 (s, 2H), 1.00 (d, J = 12.1 Hz, 2H)。

實例 306. 製備化合物 345a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-

(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

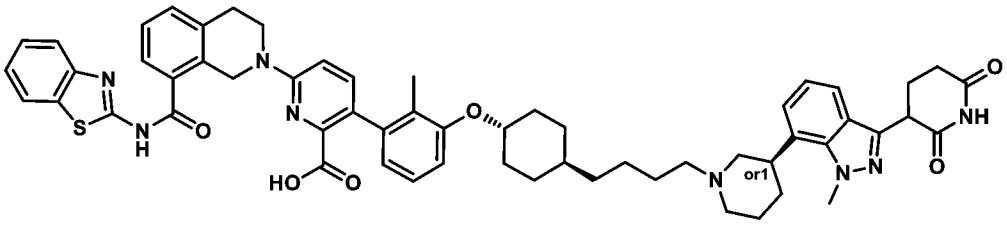
【4068】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，1當量，81 μmol)及 3-(1-甲基-7-((R)-3-甲基哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(37 mg，1.2 當量，97 μmol)懸浮於 DCM (4 mL)中。向混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(51 mg，36 μL，3 當量，0.24 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。接著濃縮混合物且用 DCM 及水萃取。分離有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且蒸發至乾，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續使用。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【4069】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(87 mg，1 當量，81 μmol)溶解於 DCM (4 mL)中。向混合物中添加 TFA (1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮反應混合物，接著藉由 RP-HPLC 進行純化，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r) -4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(38 mg，37 μmol，46%). **MS (ESI)** m/z: 507.9 $[M+2H]^{2+}$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1

Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (dt, J = 10.0, 7.7 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.27 (dd, J = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 3.85 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.96 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.56 (s, 2H), 2.10 (dd, J = 13.4, 5.8 Hz, 1H), 2.01 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.72 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.28 (s, 4H), 1.19 (s, 4H), 1.06 - 0.95 (m, 5H)。

實例 307. 製備化合物 351a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4070】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(100 g，199 mmol，1.00 當量)、化合物 4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(119 g，599 mmol，3.00 當量)、^{t}BuONa (57.6 g，599 mmol，3.00 當量)、RuPhos (27.9 g，59.9 mmol，0.30 當量)於 1,4-二噁烷(750 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。向此溶液中添加

$Pd_2(dba)_3$ (27.4 g，29.9 mmol，0.15 當量)，且在 65°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。將反應混合物傾倒至水(1.00 L)中且用乙酸乙酯(1.00 L x 3)萃取。在真空中濃縮經合併之有機相，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚:乙酸乙酯 = 8:1 至 1:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(200 g，323 mmol，80.7%產率)。

【4071】 **MS (ESI)** *m/z* = 619.4 $[M+H]^+$

步驟 B. 3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4072】 向 3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(55.0 g，88.9 mmol，1.00 當量)於二乙二醇(550 mL)中之溶液中添加 $N_2H_4{\cdot}H_2O$ (41.8 g，711 mmol，40.6 mL，85.0%純度，8.00 當量)及 KOH (29.9 g，533 mmol，6.00 當量)。在 120°C下攪拌混合物 6 小時。藉由添加 0.50 M HCl (1.20 L)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(1.60 L x 3)萃取。用鹽水(1.20 L x 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚:乙酸乙酯 = 1:0 至 2:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(48.0 g，78.6 mmol，44.3%產率)。**MS (ESI)** *m/z* = 605.6 $(M+H)^+$

步驟 C. (R)-3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯及(S)-3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4073】 藉由 SFC 分離 3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之立體異構物(56.5 g，93.4 mmol)，得到呈黃色固體狀之(R)-3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(27.4 g，45.31 mmol，48.5%產率)及(S)-3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲

基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(26.3 g，43.4 mmol，46.5%產率)。**MS (ESI)** *m/z* = 605.8 $[M+H]^+$。**MS (ESI)** *m/z* = 605.8 $[M+H]^+$

步驟 D. (3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4074】 在 Ar 下(R)-3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(13.0 g，21.5 mmol，1.00 當量)及 Pd/C (6.50 g，6.11 mmol，10.0%純度)、$Pd(OH)_2$ (6.50 g，9.26 mmol，20.0%純度)於 EtOH (130 mL)、THF (130 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 50°C下於 H_2 (50 psi)下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且用乙酸乙酯(300 mL)洗滌，且在減壓下濃縮，得到呈淺黃色固體狀之(3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(9.00 g，9.25 mmol，100%產率)。**MS (ESI)** *m/z* = 427.2 $[M+H]^+$

步驟 E. 3-(1-甲基-7-((R)-哌啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【4075】 在 25°C下將(3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(8.00 g，18.7 mmol，1.00 當量)於 HCl/二噁烷(80.0 mL)中之混合物攪拌 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 3-(1-甲基-7-((R)-哌啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(8.49 g，25.6 mmol，51.6%產率)。**MS (ESI)** *m/z* = 327.3 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.78 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 9.43 (br s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 4.9, 9.9 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.05 (br t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.41 - 3.28 (m, 2H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 3.02 - 2.87 (m, 1H), 2.74 - 2.55 (m, 2H), 2.41 - 2.27 (m, 1H), 2.15 (br dd, *J* = 5.5, 13.1 Hz, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.88 (br d, *J* = 14.5 Hz, 2H)

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-

(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

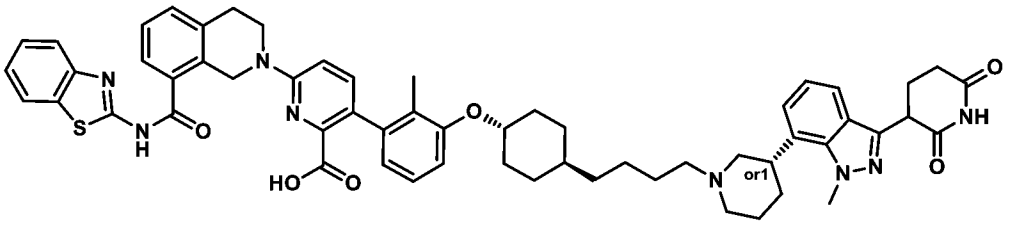
【4076】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，1當量，81 μmol)及 3-(1-甲基-7-((R)-哌啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(35 mg，1.2 當量，97 μmol)懸浮於 DCM (5 mL)中。向混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(51 mg，36 μL，3 當量，0.24 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。接著濃縮混合物且用 DCM 及水萃取。分離有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且蒸發至乾，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續使用。**MS (ESI)** m/z: 528.5 $[M+2H]^{2+}$。

步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

【4077】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(85 mg，1 當量，81 μmol)溶解於 DCM (4 mL)中。向混合物中添加 2 mL TFA。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮反應混合物，接著藉由 RP-HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)- 4-(4-((3R)-3-

(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (38 mg，38 μmol，47%)。**MS (ESI)** m/z: 500.4 $[M+2H]^{2+}$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 18.8, 7.8 Hz, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.29 (dt, J = 11.1, 7.5 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.00 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.28 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.11 (s, 1H), 3.84 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.95 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.61 - 2.45 (m, 2H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 2.08 (dd, J = 13.5, 5.5 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 4H), 1.77 - 1.65 (m, 4H), 1.60 (s, 1H), 1.43 (s, 2H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 0H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 0.98 (t, J = 12.2 Hz, 2H)。

實例 308. 製備化合物 351b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. (3S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸三

級丁酯之製備程序

【4078】 在 Ar 下將(S)-3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(23.0 g，38.0 mmol，1.00 當量)及 Pd/C (11.5 g，12.2 mmol，10.0%純度)、$Pd(OH)_2$ (11.5 g，18.5 mmol，20.0%純度)於 EtOH (230 mL)、THF (230 mL)中之溶液在真空下脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 50°C下於 H_2 (50 psi)下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且用乙酸乙酯(300 mL)洗滌，接著在減壓下濃縮，得到呈淺黃色固體狀之(3S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(18.0 g，48.4 mmol，100%產率)。**MS (ESI)** *m/z* = 427.2 $[M+H]^+$

步驟 B. 3-(1-甲基-7-((S)-哌啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【4079】 在 25°C下將(3S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(15.0 g，35.1 mmol，1.00 當量))於 HCl/二噁烷(150 mL)中之混合物攪拌 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈淺黃色固體狀之 3-(1-甲基-7-((S)-哌啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(8.49g，25.9 mmol，61.9%產率，HCl)。**MS (ESI)** *m/z* = 327.3 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 9.76 (br d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 9.41 (br s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 4.9, 9.9 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 3.42 - 3.28 (m, 2H), 3.14 (q, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.74 - 2.55 (m, 2H), 2.34 (ttd, *J* = 4.7, 9.3, 13.7 Hz, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 2H)。

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【4080】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-

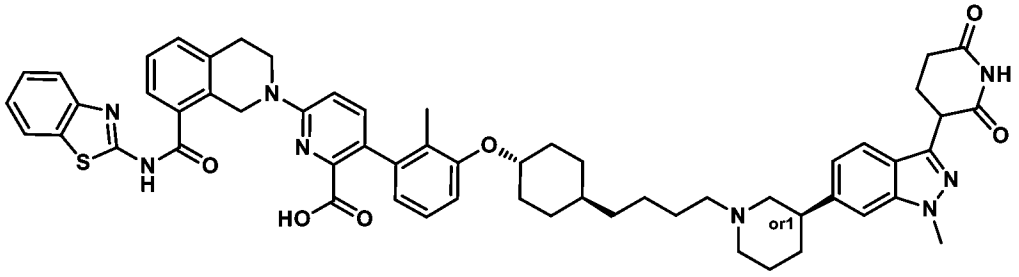
甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，1當量，81 μmol)及 rel-3-(1-甲基-7-((R)-哌啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(35 mg，1.2 當量，97 μmol)懸浮於 DCM (5 mL)中。向混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(51 mg，36 μL，3 當量，0.24 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。接著濃縮混合物且用 DCM 及水萃取。分離有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且蒸發至乾，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續使用。**MS (ESI)** m/z: 528.5 $[M+2H]^{2+}$。

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

【4081】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(85 mg，1 當量，81 μmol)溶解於 DCM (4 mL)中。向混合物中添加 2 mL TFA。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮反應混合物，接著藉由 RP-HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)- 4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-

基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (42 mg，42 μmol，52%)。**MS (ESI)** m/z: 500.4 $[M+2H]^{2+}$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 19.7, 7.8 Hz, 2H), 7.44 - 7.17 (m, 7H), 7.00 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 1H), 6.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.28 (dt, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 4.01 (s, 1H), 3.84 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.10 (s, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.61 - 2.45 (m, 2H), 2.34 - 2.20 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.82 (d, J = 17.4 Hz, 4H), 1.69 (d, J = 13.3 Hz, 3H), 1.42 (s, 2H), 1.24 (dd, J = 21.7, 9.4 Hz, 1H), 1.17 - 1.09 (m, 1H), 0.98 (t, J = 12.3 Hz, 2H)。

實例 309. 製備化合物 352a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4082】　將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(50.0 g，99.9 mmol，1.00 當量)、化合物 4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(59.7 g，299 mmol，3.00

當量)、^{t}BuONa (28.8 g，299 mmol，3.00 當量)及 RuPhos (13.9 g，29.9 mmol，0.30 當量)於 1,4-二噁烷(500 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。接著添加 $Pd_2(dba)_3$ (13.7 g，14.9 mmol，0.15 當量)，且在 65°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。將反應混合物傾倒至水(1.00 L)中且用乙酸乙酯(1.00 L x 3)萃取。在真空中濃縮經合併之有機相，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚:乙酸乙酯 = 8:1 至 1:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(100 g，146 mmol，48.9%產率)。**MS (ESI)** *m/z* = 619.6 $[M+H]^+$。**MS (ESI)** *m/z* = 619.6 $[M+H]^+$

步驟 B. 3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4083】 向 3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(35.0 g，56.5 mmol，1.00 當量)於二乙二醇(350 mL)中之溶液中添加 $N_2H_4{\cdot}H_2O$ (26.6 g，452 mmol，25.8 mL，85.0%純度，8.00 當量)及 KOH (19.0 g，339 mmol，6.00 當量)。在 120°C下攪拌混合物 6 小時。藉由添加 0.50 M HCl (500 mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(500 mL x 3)萃取。用鹽水(250 mL x 2)洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(石油醚:乙酸乙酯 = 5:1 至 1:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(31.0 g，51.1 mmol，37.2%產率)。**MS (ESI)** *m/z* = 605.7 $[M+H]^+$

步驟 C. (R)-3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯及(S)-3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4084】 藉由 SFC 分離 3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之立體異構物(31.0 g，51.1 mmol)，得到呈淺黃色固體狀

之(R)-3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(13.0 g，21.50 mmol，41.9%產率)及(S)-3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(13.0 g，21.50 mmol，41.9%產率)。

步驟 D. (3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4085】 在真空下將(R)-3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(13.0 g，21.5 mmol，1.00 當量)及 Pd/C (6.50 g，6.11 mmol，10.0%純度)、$Pd(OH)_2$ (6.50 g，9.26 mmol，20.0%純度)於 EtOH (130 mL)、THF (130 mL)中之溶液在 Ar 下脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 50°C下於 H_2 (50 psi)下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物，用乙酸乙酯(300 mL)洗滌，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之化合物(3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(6.20 g，14.4 mmol，67.2%產率，99.4%純度)。**MS (ESI)** *m/z* = 427.3 $[M+H]^+$

步驟 E. 3-(1-甲基-6-((R)-哌啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【4086】 在 25°C下將化合物(3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(5.00 g，11.7 mmol，1.00 當量)於 HCl/二噁烷(50.0 mL)中之混合物攪拌 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 3-(1-甲基-6-((R)-哌啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(4.62 g，14.1 mmol，100%產率，98.0%純度)。**MS (ESI)** *m/z* = 327.3 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 - 10.77 (m, 1H), 9.68 - 9.32 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.06 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.35 - 3.05 (m, 4H), 2.98 - 2.81 (m, 1H), 2.75 - 2.53 (m, 2H), 2.42 - 2.27 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 1H), 1.98 - 1.70 (m, 4H)

步驟 F. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-

(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

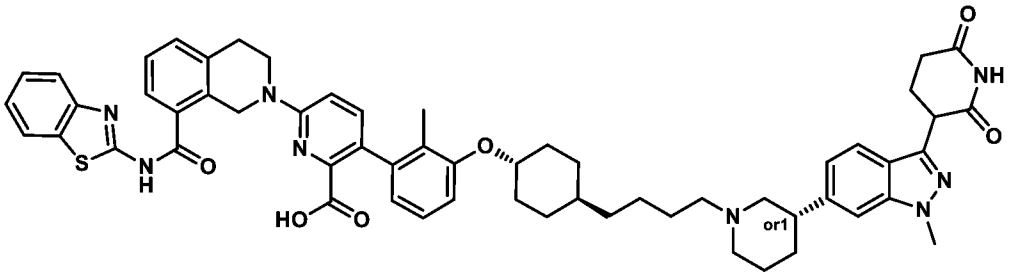
【4087】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，1當量，81 μmol)及 3-(1-甲基-6-((R)-哌啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(35 mg，1.2 當量，97 μmol)懸浮於 DCM (5 mL)中。向混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(51 mg，36 μL，3 當量，0.24 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。接著濃縮混合物且用 DCM 及水萃取。分離有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且蒸發至乾，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續使用。**MS (ESI)** m/z: 528.4 $[M+2H]^{2+}$。

步驟 G. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

【4088】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(85 mg，1 當量，81 μmol)溶解於 DCM (4 mL)中。向混合物中添加 2 mL TFA。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮反應混合物，接著藉由 RP-HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)- 4-(4-((3R)-3-

(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (43 mg，43 μmol，53%)。**MS (ESI)** m/z: 500.4 $[M+2H]^{2+}$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 2H), 7.38 (dt, J = 11.3, 3.8 Hz, 4H), 7.29 (dt, J = 10.7, 7.6 Hz, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.27 (dd, J = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 4.10 (tt, J = 10.5, 4.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.67 - 2.45 (m, 2H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.09 (dq, J = 12.9, 5.2 Hz, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.64 (d, J = 26.8 Hz, 1H), 1.59 - 1.49 (m, 1H), 1.43 (s, 2H), 1.31 - 1.20 (m, 1H), 1.14 (s, 2H), 0.96 (q, J = 11.9 Hz, 2H)。

實例 310. 製備化合物 352b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. (3S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4089】 在真空下將化合物(S)-3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(13.0 g，21.5 mmol，1.00 當量)、Pd/C (6.50 g，6.11 mmol，10.0%純度)及 $Pd(OH)_2$ (6.50 g，9.26 mmol，20.0%純度)於 EtOH (130 mL)及 THF (130 mL)中之溶液在 Ar 下脫氣且用 H_2 吹掃三次。在 50°C下於 H_2 (50 psi)下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物，用乙酸乙酯(300 mL)洗滌，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之化合物(3S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(6.13 g，14.3 mmol，66.5%產率)。**MS (ESI)** *m/z* = 427.2 $[M+H]^+$

步驟 B. 3-(1-甲基-6-((S)-哌啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【4090】 在 25°C下將化合物(3S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(5.00 g，11.7 mmol，1.00 當量)於 HCl/二噁烷(50.0 mL)中之混合物攪拌 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈淺黃色固體狀之 3-(1-甲基-6-((S)-哌啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(6.57 g，20.0 mmol，100%產率，HCl)。**^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.60 - 9.17 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.06 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 5.0, 9.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.30 (br d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 2.89 (br d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.74 - 2.54 (m, 2H), 2.43 - 2.27 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 3H), 1.80 (br dd, *J* = 9.0, 14.8 Hz, 1H)。**MS (ESI)** *m/z* = 327.1 $[M+H]^+$。

步驟 C. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【4091】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-

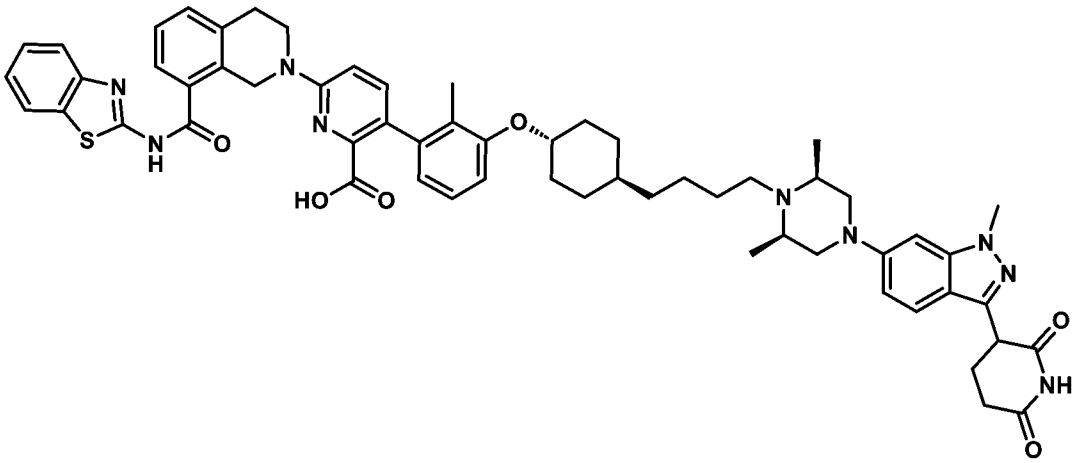
甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，1當量，81 μmol)及 3-(1-甲基-6-((R)-哌啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(35 mg，1.2 當量，97 μmol)懸浮於 DCM (5 mL)中。向混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(51 mg，36 μL，3 當量，0.24 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。接著濃縮混合物且用 DCM 及水萃取。分離有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且蒸發至乾，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續使用。**MS (ESI)** m/z: 528.5 $[M+2H]^{2+}$。

步驟 D. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3- (((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

【4092】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(85 mg，1 當量，81 μmol)溶解於 DCM (4 mL)中。向混合物中添加 TFA (2 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮反應混合物，接著藉由 RP-HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)- 4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1R,4r)-4- (4-((3S*)-3-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (35 mg，35 μmol，43%)。**MS (ESI)** m/z: 500.4 $[M+2H]^{2+}$；**^{1}H NMR** (400

MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 2H), 7.39 (ddd, J = 14.6, 8.5, 2.7 Hz, 4H), 7.29 (dt, J = 10.6, 7.6 Hz, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.26 (dd, J = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 3.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.67 - 2.45 (m, 2H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.85 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.73 - 1.49 (m, 3H), 1.43 (s, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 1H), 1.13 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 0.96 (q, J = 12.0 Hz, 2H)。

實例 311. 製備化合物 354a



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2S,6R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 製備(2S,6R)-4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【4093】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0 g，1 當量，2.0 mmol)溶解於 1,4-二噁烷(10 mL)中。向混合物中添加(2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.51 g，1.2 當量，2.4 mmol)，繼而添加甲烷磺酸(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (0.17 g，0.1 當量，0.20

mmol)及三級丁醇鈉(0.58 g，3.0 mL，2 莫耳濃度，3 當量，6.0 mmol)。接著將混合物用 N_2 吹掃，接著在 100°C下加熱約 2 小時。將混合物冷卻降至室溫，用水淬滅，接著用乙酸乙酯(3 x)萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且蒸發至乾。接著藉由矽膠管柱層析(0-100%乙酸乙酯/庚烷)純化殘餘物，得到(2S,6R)-4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 B. 製備(2S,6R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【4094】 將(2S,6R)-4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.3 g，1 當量，2.0 mmol)溶解於乙酸乙酯(20 mL)中。向混合物中添加 $Pd(OH)_2$ (0.35 g，20 重量%，0.25 當量，0.50 mmol)。在 50°C 下於 H_2 下攪拌混合物隔夜。經矽藻土過濾混合物且用乙酸乙酯(3 x)沖洗。接著將濾液蒸發至乾。接著藉由 RP-HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(2S,6R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.56 g，1.2 mmol，61%)。**MS (ESI)** m/z: 456.4 $[M+H]^+$。

步驟 C. 製備 3-(6-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽

【4095】 將(2S,6R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.56 g，1 當量，1.2 mmol)懸浮於含 4M HCl 之二噁烷(4mL)中。接著在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮混合物，得到呈白色固體狀之3-(6-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(0.49 g，1.3 mmol，100%)。**MS (ESI)** m/z: 356.2 $[M+H]^+$。

步驟 D. 製備 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2S,6R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-

二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

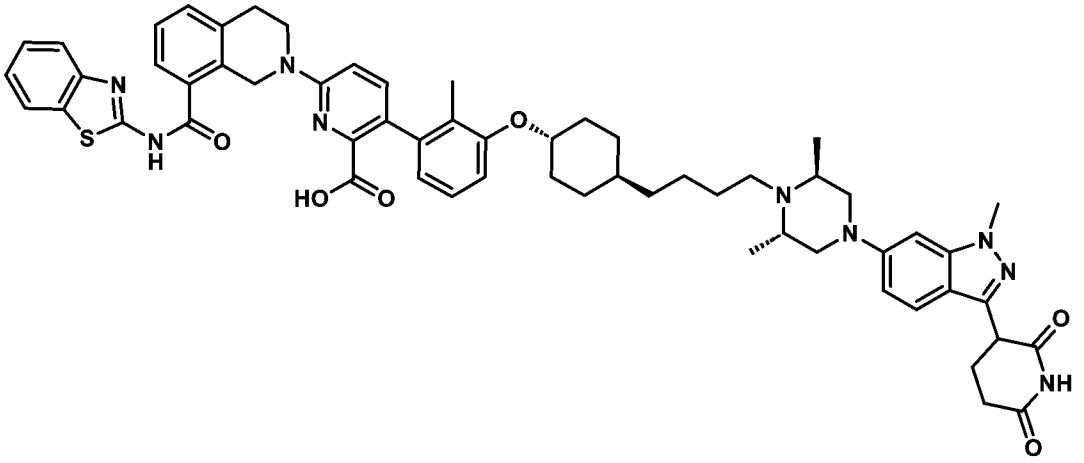
【4096】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，1當量，81 μmol)及 3-(6-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(35 mg，1.1 當量，89 μmol)懸浮於 DCM (5 mL)中。向混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(51 mg，36 μL，3 當量，0.24 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。接著濃縮混合物且用 DCM 及水萃取。分離有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且蒸發至乾，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2S,6R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續使用。**MS (ESI)** m/z: 543.0 $[M+2H]^{2+}$。

步驟 E. 製備 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2S,6R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

【4097】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2S,6R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(88 mg，1 當量，81 μmol)溶解於 DCM (4 mL)中。向混合物中添加 1 mL TFA。在室溫下攪拌混合物。濃縮混合物，且藉由 RP-HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1s,4r)-4- (4-((2S,6R)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(9 mg，9 μmol，10%)。**MS (ESI)** m/z: 514.9 $[M+2H]^{2+}$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.79 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 3H),

7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.00 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 17.1, 8.6 Hz, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.86 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.58 - 2.45 (m, 2H), 2.22 (s, 1H), 2.09 (dd, J = 13.0, 5.9 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.71 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.37 (s, 1H), 1.29 (s, 8H), 1.17 (s, 5H), 1.01 (s, 6H)。

實例 312. 製備化合物 354b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S,6S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 製備(2S,6S)-4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【4098】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0 g，1 當量，2.0 mmol)溶解於 1,4-二噁烷(10 mL)中。向混合物中添加(2S,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(0.51 g，1.2 當量，2.4 mmol)，繼而添加甲烷磺酸(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (0.17 g，0.1 當量，0.20 mmol)及三級丁醇鈉(0.58 g，3.0 mL，2 莫耳濃度，3 當量，6.0 mmol)。接著將混合物用 N_2 吹掃，接著在 100°C下加熱約 2 小時。將混合物冷卻降至室溫，用水淬滅，接著用乙酸乙酯(3 x)萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，

過濾，且蒸發至乾。接著藉由矽膠管柱層析(0-100%乙酸乙酯/庚烷)純化殘餘物，得到(2S,6S)-4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 B. 製備(2S,6S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯

【4099】 將(2S,6S)-4-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.3 g，1 當量，2.0 mmol)溶解於乙酸乙酯(20 mL)中。向混合物中添加 $Pd(OH)_2$ (0.35 g，20 重量%，0.25 當量，0.50 mmol)。在 50°C 下於 H_2 下攪拌混合物隔夜。經矽藻土過濾混合物且用乙酸乙酯(3x)沖洗。接著將濾液蒸發至乾。接著藉由 RP-HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(2S,6S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(415 mg，911 μmol，46%)。**MS (ESI)** m/z: 456.3 $[M+H]^+$。

步驟 C. 製備 3-(6-((3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽

【4100】 將(2S,6S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸三級丁酯(415 mg，1 當量，911 μmol)懸浮於含 4M HCl 之二噁烷(4mL)中。接著在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮混合物，得到呈灰白色固體狀之 3-(6-((3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(275 mg，702 μmol，77.0%)。**MS (ESI)** m/z: 356.2 $[M+H]^+$。

步驟 D. 製備 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S,6S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯

【4101】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(2-甲基-3-(((1s,4r)-4-(4-側氧基丁基)環己基)氧基)苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，1

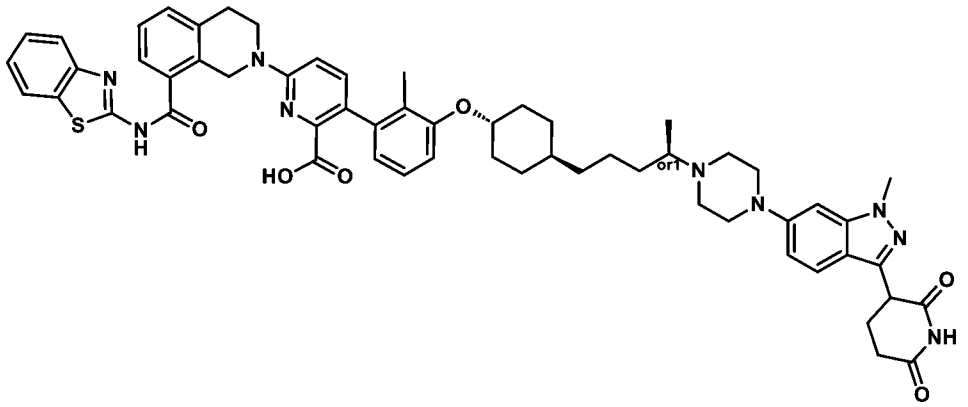
當量，81 μmol)及 3-(6-((3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(35 mg，1.1 當量，89 μmol)懸浮於 DCM (5 mL)中。向混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(51 mg，36 μL，3 當量，0.24 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。接著濃縮混合物且用 DCM 及水萃取。分離有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且蒸發至乾，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S,6S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續使用。**MS (ESI)** m/z: 542.9 $[M+2H]^{2+}$。

步驟 E. 製備 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S,6S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

【4102】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S,6S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(88 mg，1 當量，81 μmol)溶解於 DCM (4 mL)中。向混合物中添加 TFA (1 mL)。在室溫下攪拌混合物。濃縮混合物，且藉由 RP-HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S,6S)-4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丁基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(28 mg，27 μmol，34%)。**MS (ESI)** m/z: 514.9 $[M+2H]^{2+}$；**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.24 (m, 5H), 7.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.77 (m, 4H), 6.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.19 (dd, J = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.85 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.85 (s, 9H), 2.54 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.15 - 1.98

(m, 3H), 1.80 (s, 2H), 1.72 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.28 (s, 5H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (s, 5H), 0.99 (q, J = 15.0 Hz, 2H)。

實例 313. 製備化合物 333b



6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((4*R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((4*R**)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑之製備程序

【4103】 將 6-溴-3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(2.5 g，5.00 mmol，1.0 當量)、哌嗪(1.29 g，14.99 mmol，3.0 當量)、$Pd_2(dba)_3$ (457.51 mg，499.61 μmol，0.1 當量)、NaOtBu (960.26 mg，9.99 mmol，2.0 當量)及三-三級丁基磷烷(2.02 g，999.23 μmol，2.35 mL，10%純度，0.2 當量)於甲苯(80 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 16 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(10 至 20% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑(2.4 g，4.67 mmol，93.44%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 506.4 $[M+H]^+$。

步驟 B. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環

己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑之製備程序

【4104】 在 35℃下將 5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-酮(1.5 g，4.25 mmol，1.0 當量)、3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑(2.15 g，4.25 mmol，1.0 當量)於 DCM (15 mL)中之溶液攪拌 1 小時。向混合物中添加 $NaBH(OAc)_3$ (2.70 g，12.74 mmol，3 當量)。在 35℃下攪拌所得混合物 11 小時。添加 DCM (300 mL)及水(300 mL)，且分離各層。用 DCM (50 mL × 2)萃取水層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由急驟矽膠層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑(1.8 g，2.06 mmol，48.60%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 844.6 $[M+H]^+$

步驟 C. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(4-((*S*)-5-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑及 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑之製備程序

【4105】 藉由 SFC 分離 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑之立體異構物(1.0 g，949.11 μmol，1.0 當量)，得到呈黃色固體狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(4-((*S*)-5-((1*r*,4*r*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑(150 mg，163.01 μmol，12.90%產率)及 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑(240 mg，276.17 μmol，22.85%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 844.3 $[M+H]^+$。**MS (ESI)** *m/z:* 844.3 $[M+H]^+$

步驟 D. 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*S*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-

基)-1*H*-吲唑之製備程序

【4106】 將 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*S*)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑(240 mg，284.73 μmol，1.0 當量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (216.91 mg，854.19 μmol，3.0 當量)及 KOAc (83.83 mg，854.19 μmol，3.0 當量)於二噁烷(4 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。接著將 Pd(dppf)Cl_2 (41.67 mg，56.95 μmol，0.2 當量)添加至混合物中。在 90°C下於 N_2 氛圍下攪拌反應混合物 12 小時。添加乙酸乙酯(100 mL)及水(100 mL)，且分離各層。用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取水層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*S*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑(90 mg，93.04 μmol，32.68%產率)。

MS (ESI) *m/z:* 890.4 $[M+H]^+$

步驟 E. 3-(1-甲基-6-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮之製備程序

【4107】 在 H_2 氛圍(15 Psi)下向 3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑(90 mg，101.13 μmol，1.0 當量)於 THF (2 mL)及 EtOH (2 mL)中之混合物中添加 Pd/C (30.00 mg，28.19 μmol，10%純度)及 Pd$(OH)_2$ (30.00 mg，42.72 μmol，20%純度)。在 40°C下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到含少量 EtOH 之濾餅。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之 3-(1-甲基-6-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)

哌啶-2,6-二酮(85 mg，83.60 μmol，82.67%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 712.4 $[M+H]^+$

步驟 F. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((4*R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

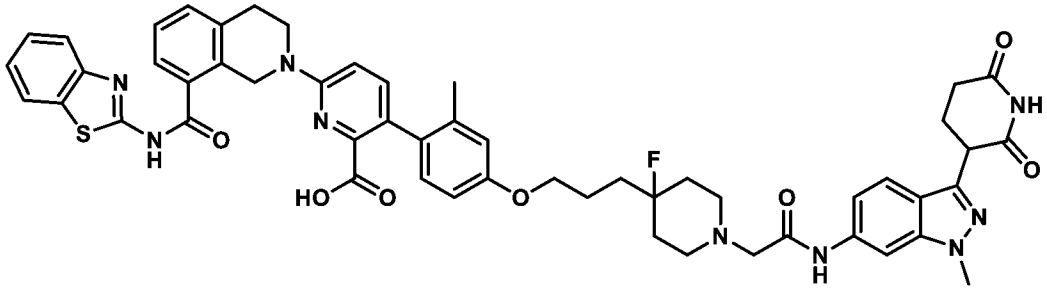
【4108】 將 3-(1-甲基-6-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(85 mg，83.60 μmol，1.0 當量)、6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-溴吡啶甲酸三級丁酯(56.73 mg，100.32 μmol，1.2 當量)、KF (14.57 mg，250.79 μmol，5.88 μL，3.0 當量)及 H_2O (0.2 mL)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。接著將 Ad_2nBuP Pd G_3 (12.18 mg，16.72 μmol，0.2 當量)添加至混合物中。將所得混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 20:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4- ((4*R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，52.13 μmol，62.36%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1070.5 $[M+H]^+$。

步驟 G. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((4*R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【4109】 在 40°C下將 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((4*R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(60 mg，56.06 μmol，1.0 當量)於 TFA (2 mL)及 DCM (1 mL)中之溶液攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應

混合物，得到殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(3-(((1*s*,4*r*)- 4-((4*R*)-4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)戊基)環己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(15.71 mg，15.06 μmol，26.87%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1014.4 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.90 - 12.50 (m, 2H), 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 5H), 3.27 - 3.12 (m, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 4H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.41 - 1.27 (m, 6H), 1.23 (s, 3H), 1.11 - 0.96 (m, 5H)。

實例 314. 製備化合物 355



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-氟-4-甲醯基-哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4110】　在-78°C下於 N_2 氛圍下將乙二醯二氯(2.72 g，21.43 mmol，1.88 mL，2.0 當量)於 DCM (30 mL)中之溶液逐滴添加至 DMSO (3.35 g，42.87 mmol，3.35 mL，4.0 當量)中。在-78°C下攪拌混合物 1 小時。此後，在-78°C下逐滴添加含 4-

氟-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.5 g，10.72 mmol，1.0 當量)之 DCM (30 mL)。在-78°C下攪拌溶液 1 小時。接著將 TEA (6.51 g，64.30 mmol，8.95 mL，6.0 當量)添加至溶液中。在-78°C下於 N_2 氛圍下攪拌溶液 0.5 小時。接著將反應混合物分配於 DCM (100 mL)與水(50 mL)之間。分離有機相，用鹽水(50 mL × 3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之 4-氟-4-甲醯基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.8 g，粗物質)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 3.86 (s, 2H), 3.16 - 2.76 (m, 2H), 1.86 - 1.47 (m, 4H), 1.47 - 1.33 (m, 9H)

步驟 B. 4-[(*E*)-3-乙氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]-4-氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4111】 在 0°C下於 N_2 氛圍下向 NaH (747.13 mg，18.68 mmol，60%純度，1.8 當量)於 THF (120 mL)中之溶液中添加 2-二乙氧基磷醯基乙酸乙酯(3.49 g，15.57 mmol，3.09 mL，1.5 當量)持續 1 小時。向此溶液中添加含 4-氟-4-甲醯基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.4 g，10.38 mmol，1 當量)之 THF (10 mL)。在 0°C下攪拌混合物 11 小時。在 0°C下藉由添加 NH_4Cl 水溶液(100 mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(200 mL)萃取。用鹽水 100 mL 洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-6%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-[(*E*)-3-乙氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]-4-氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.3 g，4.31 mmol，20.78%產率)。

【4112】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.06 - 6.89 (m, 1H), 6.02 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.04 (m, 2H), 3.86 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.98 (s, 2H), 1.96 - 1.66 (m, 4H), 1.43 - 1.38 (m, 9H), 1.27 - 1.14 (m, 3H)

步驟 C. 4-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)-4-氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4113】 向 4-[(*E*)-3-乙氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]-4-氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.65 g，2.16 mmol，1.0 當量)於 EtOH (20 mL)中之溶液中添加 Pd/C (459.08 mg，

431.39 μmol，10%純度，0.2 當量)。在 25°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。用 EtOH (100 mL)過濾混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色油狀之 4-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)-4-氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.25 g，粗物質)。

【4114】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.07 - 2.80 (m, 2H), 2.41 - 2.37 (m, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.01 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 2H), 1.41 - 1.38 (m, 9H), 1.21 - 1.15 (m, 3H)

步驟 D. 4-氟-4-(3-羥丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4115】 在 N_2 氛圍下向 4-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)-4-氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.6 g，1.98 mmol，1.0 當量)於 THF (50 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (2.5 M，949.34 μL，1.2 當量)。在 0°C下攪拌混合物 1 小時。在 0°C下藉由添加 Na_2SO_4·10 H_2O (1 g)淬滅反應混合物，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-45%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-氟-4-(3-羥丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.92 g，3.52 mmol，89.00%產率)。

【4116】 **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.44 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.66 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 3.09 - 2.78 (m, 2H), 1.72 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 1.65 - 1.54 (m, 3H), 1.52 - 1.45 (m, 2H), 1.43 - 1.37 (m, 10H), 1.26 - 1.14 (m, 1H)

步驟 E. 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4117】 將 4-氟-4-(3-羥丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(460 mg，1.76 mmol，1.0 當量)、4-溴-3-甲基-苯酚(362.14 mg，1.94 mmol，1.1 當量)及 2-(三丁基-亞磷烷基)乙腈(637.25 mg，2.64 mmol，1.5 當量)於甲苯(20 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 125°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-1%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(700 mg，

1.63 mmol，92.41%產率)。

步驟 F. 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-哌啶之製備程序

【4118】 在 25℃下將 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(700 mg，1.63 mmol，1.0 當量)於 HCl/二噁烷(5 mL)及二噁烷(3 mL)中之溶液攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-哌啶(530 mg，粗物質)。**MS (ESI)** *m/z:* 332.0 $[M+H]^+$。

步驟 G. 2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【4119】 向 4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-哌啶(530 mg，1.60 mmol，1.0 當量)及 2-溴乙酸乙酯(536.05 mg，3.21 mmol，355.23 μL，2.0 當量)於 DMF (5 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (665.43 mg，4.81 mmol，3.0 當量)。在 40℃下攪拌混合物 5.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC 純化粗產物，得到呈黃色油狀之 2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-1-哌啶基]乙酸乙酯(160 mg，372.79 μmol，23.23%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 416.1 $[M+H]^+$。

步驟 H. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【4120】 將 2-[4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-1-哌啶基]乙酸乙酯(160 mg，384.32 μmol，1.0 當量)、6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(258.95 mg，422.75 μmol，1.1 當量)、KF (66.98 mg，1.15 mmol，27.01 μL，3.0 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (55.98 mg，76.86 μmol，0.2 當量)於二噁烷(5 mL)及 H_2O (0.5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 1 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯(30 mL)與水(20 mL)之間。分離有機相，用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉

由製備型 TLC (SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 0:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(240 mg，268.61 μmol，69.89%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 822.4 $[M+H]^+$。

步驟 I. 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-4-氟-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【4121】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(240 mg，291.97 μmol，1.0 當量)於 THF (2.4 mL)及 H_2O (0.8 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (36.76 mg，875.92 μmol，3.0 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。用檸檬酸將反應混合物酸化至 pH = 3-4 且分配於 DCM (30 mL)與水(15 mL)之間。分離有機相，用鹽水(15 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-4-氟-1-哌啶基]乙酸(230 mg，粗物質)。**MS (ESI)** *m/z:* 794.7 $[M+H]^+$。

步驟 J. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

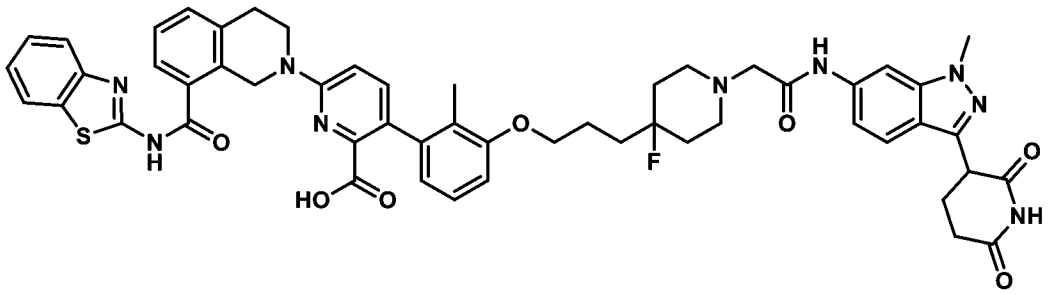
【4122】 向 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-3-甲基-苯氧基]丙基]-4-氟-1-哌啶基]乙酸(230 mg，289.69 μmol，1.0 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(149.64 mg，579.39 μmol，2.0 當量)於吡啶(2 mL)中之溶液中添加 EDCI (111.07 mg，579.39 μmol，2.0 當量)。在 40°C下攪拌混合物 2 小時。在減壓下濃縮反應

混合物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 20:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(230 mg，206.83 μmol，71.39%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1034.4 $[M+H]^+$。

步驟 K. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【4123】 在 25°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(230 mg，222.39 μmol，1.0 當量)於 TFA (2 mL)及 DCM (2 mL)中之溶液攪拌 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC 純化粗產物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(114.06 mg，108.34 μmol，48.72%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 978.6 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.14 - 12.29 (m, 2H), 10.97 - 10.70 (m, 1H), 9.96 - 9.66 (m, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 2H), 3.93 - 3.88 (m, 5H), 3.22 - 3.17 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.77 - 2.58 (m, 4H), 2.46 - 2.42 (m, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 2H), 2.17 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.80 (s, 5H), 1.76 - 1.70 (m, 2H)

實例 315. 製備化合物 357



6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸

步驟 A. 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯之製備程序

【4124】 將 4-氟-4-(3-羥丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(460 mg，1.76 mmol，1.0 當量)、3-溴-2-甲基-苯酚(362.14 mg，1.94 mmol，1.1 當量)及 2-(三丁基-亞磷烷基)乙腈(637.25 mg，2.64 mmol，1.5 當量)於甲苯(20 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 125°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-1%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(670 mg，1.56 mmol，88.45%產率)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.16 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.11 - 3.86 (m, 3H), 3.81 - 3.57 (m, 2H), 2.99 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 3H), 1.88 - 1.74 (m, 5H), 1.66 - 1.51 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.11 - 0.91 (m, 1H)

步驟 B. 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-哌啶之製備程序

【4125】 向 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(670 mg，1.56 mmol，1.0 當量)於二噁烷(3 mL)中之溶液中添加 HCl/二噁烷(5 mL)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除，得到呈白色固體狀之 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-哌啶(530 mg，粗物質)。**MS (ESI)** *m/z:* 332.1 $[M+H]^+$。

步驟 C. 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-1-哌啶基]乙酸乙酯之製備程序

【4126】 向 4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-哌啶(530 mg，1.60 mmol，1.0 當量)及 2-溴乙酸乙酯(268.02 mg，1.60 mmol，177.62 μL，1.0 當量)於 DMF (5 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (665.43 mg，4.81 mmol，3.0 當量)。在 40°C下攪拌混合物 2.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-1-哌啶基]乙酸乙酯(620 mg，粗物質)。**MS (ESI)** *m/z:* 416.2 $[M+H]^+$。

步驟 D. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

【4127】 向 2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)丙基]-4-氟-1-哌啶基]乙酸乙酯(570 mg，1.37 mmol，1.0 當量)及 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸三級丁酯(838.65 mg，1.37 mmol，1.0 當量)於二噁烷(3 mL)及 H_2O (0.3 mL)中之溶液中添加 KF (238.63 mg，4.11 mmol，96.22 μL，3.0 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (199.42 mg，273.83 μmol，0.2 當量)。在 100°C下攪拌混合物 1 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯(30 mL)與水(20 mL)之間。分離有機相，用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-45%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(530 mg，638.32 μmol，46.62%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 822.4 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 5H), 7.14 - 7.04 (m, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 14.4 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.07 - 4.88 (m,

2H), 4.09 - 3.86 (m, 6H), 3.25 - 3.18 (m, 2H), 3.08 - 2.99 (m, 2H), 2.65 - 2.60 (m, 2H), 2.41 - 2.36 (m, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.88 (s, 2H), 1.84 - 1.66 (m, 7H), 1.21 - 1.14 (m, 4H), 1.00 (s, 9H)

步驟 E. 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-4-氟-1-哌啶基]乙酸之製備程序

【4128】 向 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-(2-乙氧基-2-側氧基-乙基)-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(200 mg，243.31 μmol，1.0 當量)於 THF (2.1 mL)及 H_2O (0.7 mL)中之溶液中添加 $LiOH·H_2O$ (30.63 mg，729.93 μmol，3.0 當量)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。用檸檬酸將反應混合物酸化至 pH = 5-6 且分配於 DCM (20 mL)與水(15 mL)之間。分離有機相，用鹽水(15 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-4-氟-1-哌啶基]乙酸(120 mg，151.14 μmol，62.12%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 794.4 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯之製備程序

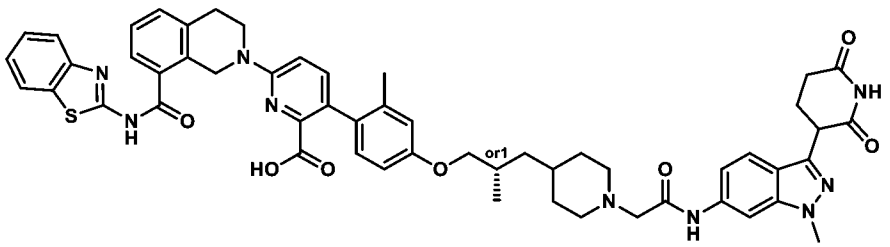
【4129】 向 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-2-三級丁氧基羰基-3-吡啶基]-2-甲基-苯氧基]丙基]-4-氟-1-哌啶基]乙酸(120 mg，151.14 μmol，1.0 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(58.56 mg，226.72 μmol，1.5 當量)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加 EDCI (57.95 mg，302.29 μmol，2.0 當量)。在 40°C下攪拌混合物 4 小時。在減壓下濃縮反應混合

物，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (SiO_2，DCM:MeOH = 20:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(110 mg，104.23 μmol，68.96%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 1034.7 $[M+H]^+$。

步驟 G. 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸之製備程序

【4130】 在 40°C下將 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸三級丁酯(90 mg，87.02 μmol，1.0 當量)於 TFA (1 mL)及 DCM (1 mL)中之溶液攪拌 1.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由逆相 HPLC 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基]-3-[3-[3-[1- [2-[[3-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]胺基]-2-側氧基-乙基]-4-氟-4-哌啶基]丙氧基]-2-甲基-苯基]吡啶-2-甲酸(36.35 mg，34.56 μmol，39.71%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 978.3 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.22 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68 - 6.58 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 5H), 3.18 (s, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.45 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 8H)。

實例 316. 製備化合物 271b



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2*S*)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2*S*)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]

步驟 A. (*S*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶之製備程序

【4131】 向(*S*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，2.35 mmol，1 當量)之溶液中添加 HCl/EtOAc (4 M，586.32 μL，1 當量)。在25°C下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之(*S*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶(800 mg，粗物質)。**MS (ESI)** *m/z:* 326.0 $[M+H]^+$。

步驟 B. (*S*)-2-(4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯之製備程序

【4132】 向(*S*)-4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶(300 mg，919.48 μmol，1 當量)、2-溴乙酸乙酯(153.55 mg，919.48 μmol，101.69 μL，1 當量)於 MeCN (4 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (381.23 mg，2.76 mmol，3 當量)。在 40°C 下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之(*S*)-2-(4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(300 mg，粗物質)。**MS (ESI)** *m/z:* 412.0 $[M+H]^+$。

步驟 C. (*S*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-

(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【4133】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶甲酸三級丁酯(222.82 mg，363.76 μmol，1 當量)、(*S*)-2-(4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(150 mg，363.76 μmol，1 當量)於二噁烷(3 mL)中之混合物中添加 KF (1.5 M，727.52 μL，3 當量)及 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (26.49 mg，36.38 μmol，0.1 當量)。將反應混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 2 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(0-38%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(*S*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(180 mg，184.53 μmol，50.73%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 818.4 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.48 (m, 2H), 7.42 - 7.27 (m, 5H), 7.02 - 6.83 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.09 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.87 - 3.66 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.16 - 2.98 (m, 4H), 2.17 - 1.99 (m, 5H), 1.54 - 1.43 (m, 4H), 1.33 - 1.22 (m, 5H), 1.19 (s, 9H), 1.11 (s, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

步驟 D. (*S*)-2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-基)乙酸之製備程序

【4134】 向(*S*)-6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-(3-(1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(180 mg，220.04 μmol，1 當量)於 THF (2 mL)中之溶液中添加

$LiOH•H_2O$ (27.70 mg，660.12 μmol，3 當量)及 H_2O (0.5 mL)。在 25°C下攪拌混合物 1.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除 THF。用 1M HCl 將水相調節至 pH = 4-5。過濾反應混合物。在乙酸乙酯中稀釋濾餅。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之(*S*)-2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-基)乙酸(170 mg，粗物質)。**MS (ESI)** *m/z:* 790.7 $[M+H]^+$。

步驟 E. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-((2*S*)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

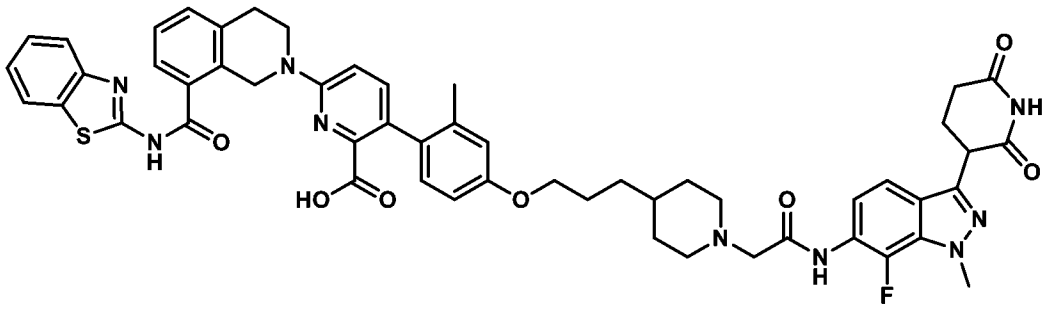
【4135】　向(*S*)-2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-基)乙酸(160 mg，202.54 μmol，1 當量)及 3-(6-胺基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(52.31 mg，202.54 μmol，1 當量)於吡啶(2 mL)中之溶液中添加 EDCI (58.24 mg，303.81 μmol，1.5 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。藉由添加 H_2O (2 mL)淬滅反應混合物。過濾反應混合物，且用水(5 mL)洗滌濾餅。接著在 DCM (10 mL)中稀釋濾餅。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-((2*S*)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(160 mg，粗物質)。**MS (ESI)** *m/z:* 1030.4 $[M+H]^+$。

步驟 F. 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-((2*S*)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯

基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2*S*)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸]之製備程序

【4136】 向 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-((2*S*)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(160 mg，155.30 μmol，1 當量)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.54 g，13.51 mmol，1 mL，86.97 當量)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物，將其藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈黃色固體狀之 6-(8-(苯并[*d*]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-3-(4-((2*S*)-3-(1- (2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸[*rel*-6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-((2*S*)-3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸] (61.56 mg，59.84 μmol，58.29%產率)。**MS (ESI)** *m/z:* 974.3 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.28 - 12.39 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 10.66 - 10.20 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.8, 4.0 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.75 - 6.67 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.34 (dd, *J* = 4.8, 4.8 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 5H), 3.87 - 3.66 (m, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.91 - 2.51 (m, 5H), 2.41 - 2.28 (m, 1H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 4H), 1.81 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 1H), 1.51 - 1.08 (m, 5H), 1.05 - 0.93 (m, 3H)。

實例 317. 製備化合物 356



6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸

步驟 A. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯之製備程序

【4137】 將 2-(4-(3-(4-(6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基)-3-甲基苯氧基)丙基)哌啶-1-基)乙酸(94 mg，1 當量，0.12 mmol)溶解於 DCM (5 mL)及 DMF (1 mL)中。向混合物中添加 HATU (51 mg，1.1 當量，0.13 mmol)，繼而添加 3-(6-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(40 mg，1.2 當量，0.15 mmol)及 DIEA (39 mg，53 μL，2.5 當量，0.30 mmol)。在 40℃下攪拌混合物 48 小時。將混合物濃縮至乾，得到 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2- ((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯，其未經進一步純化即繼續使用。**MS (ESI)** *m/z:* 517.8 $[M+2H]^{2+}$。

步驟 B. 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸之製備程序

【4138】 將 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-

(3-(1-(2-((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸三級丁酯(0.12 g，1 當量，0.12 mmol)溶解於 DCM (4 mL)中。向混合物中添加 TFA (1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮混合物，且藉由 RP-HPLC 進行純化，得到呈白色固體狀之 6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(4-(3-(1-(2- ((3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶甲酸(24 mg，25 μmol，20%)。**MS (ESI)** *m/z:* 978.5 $[M+H]^+$。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 4H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 6.86 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.30 (dd, J = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.86 (dt, J = 15.3, 6.1 Hz, 4H), 3.09 (s, 2H), 2.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.69 - 2.45 (m, 2H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.66 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 1.32 (s, 2H), 1.22 (s, 3H)。

【4139】 使用與上述**實例 1-317** 中所述之彼等類似之方法合成以下實例。

實例編號	化合物編號	LCMS (ESI)	^{1}H NMR
318	**353a**	m/z = 985.7 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 13.22 - 12.21 (m, 2H), 10.87 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.32 (dd, J = 4.8, 9.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.22 (s, 4H), 3.02 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 4H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 1.96 - 1.89 (m, 5H), 1.82 - 1.77 (m, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 4H), 1.37 - 1.33 (m, 4H), 1.29 - 1.23 (m, 6H)。
319	**353b**	m/z = 985.4 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 13.04 - 12.23 (m, 2H), 10.87 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 7.00 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 6.93 (dd, J = 8.4, 14.0 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97

實例編號	化合物編號	LCMS (ESI)	^{1}H NMR
			(s, 2H), 4.32 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 3.24 - 3.18 (m, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 2.71 - 2.59 (m, 4H), 2.19 - 2.14 (m, 1H), 2.10 - 2.05 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.83 - 1.76 (m, 4H), 1.39 - 1.29 (m, 8H), 1.23 (s, 4H), 1.12 - 0.99 (m, 3H)。
320	**186b**	m/z = 974.6 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 13.27 - 12.12 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 7.06 (td, J = 7.6, 11.6 Hz, 2H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.36 (dd, J = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.97 - 3.89 (m, 4H), 3.16 (s, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 4H), 1.79 - 1.66 (m, 4H), 1.62 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 1.50 - 1.43 (m, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 2H), 0.94 - 0.79 (m, 1H)。
321	**210b**	m/z = 960.4 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 13.02 - 12.70 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 10.19 - 9.78 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.99 - 3.88 (m, 4H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 3.03 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.74 - 2.52 (m, 4H), 2.47 - 2.21 (m, 2H), 2.21 - 2.00 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.83 - 1.72 (m, 4H), 1.71 - 1.56 (m, 2H), 1.44 - 1.30 (m, 2H)。
322	**218b**	m/z = 1029.4 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 13.03 - 12.32 (m, 2H), 10.90 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.38 (dd, J = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.01 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 3.51 -3.44 (m, 1H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 3H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 5H)。
323	**275b**	m/z = 1000.5 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 12.85 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m,

實例編號	化合物編號	LCMS (ESI)	^{1}H NMR
			3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 6.90 (m, 4H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.04 - 4.91 (m, 2H), 4.32 - 4.18 (m, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.03 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.63 - 2.60 (m, 1H), 2.54 (s, 6H), 2.33 (s, 1H), 2.22 - 2.02 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.85 - 1.73 (m, 3H), 1.38 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 1.31 - 1.20 (m, 3H), 1.14 - 1.05 (m, 2H)。
324	**311b**	m/z = 493.7 $[M/2+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 12.90 - 12.84 (m, 1H), 12.78 - 12.40 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.33 (m, 3H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.99 - 6.79 (m, 3H), 6.63 - 6.58 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 5H), 3.76 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.78 (d, J = 12.8 Hz, 4H), 1.46 - 1.20 (m, 16H)。
325	**339b**	m/z = 1067.4 $[M+H]^+$	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.78 (s, 1H), 12.49 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 7.29 (dt, J = 9.6, 7.5 Hz, 2H), 7.04 - 6.80 (m, 5H), 6.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 3H), 4.19 (dd, J = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 3.34 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.55 (dt, J = 8.3, 5.1 Hz, 2H), 2.26 (dp, J = 20.3, 6.9 Hz, 4H), 2.09 (dd, J = 13.2,6.0 Hz, 1H), 2.01 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 3H), 1.85 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.71 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.17 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 0.98 (q, J = 11.9 Hz, 2H)。

實例 P1

立體異構混合物之解析

【4140】　使用**表 P1** 中所述之方法解析立體異構物之混合物：

表 P1

起始物質	分離方法	滯留時間	最終產物
3-[(3-溴-2-甲基-苯氧基)甲基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯	管柱：Chiralcel OD-3 (50 × 4.6mm，內徑：3μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (含 0.05%二乙胺之 MeOH)；梯度溶離：B/A 5%至 40%；流動速	R_T = 1.372 分鐘	**262b** (實例 193)
		R_T = 1.451 分鐘	**262a** (實例 194)

	率：3mL/min；偵測器：PDA；波長：220 nm；管柱溫度：35°C；背壓：100 巴		
2-[4-[3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-1-哌啶基]乙酸乙酯	管柱：Chiralcel OJ-3 (50 × 4.6mm，內徑：3μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (含 0.05%二乙胺之 MeOH)；梯度溶離：B/A 5%至 40%；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；波長：220 nm；管柱溫度：35°C；背壓：100 巴	R_T = 0.957 分鐘	**263a** (實例 70)
		R_T = 1.151 分鐘	**263b** (實例 199)
4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)-1-甲基-丙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯	管柱：Chiralpak AD-3 (50 × 4.6mm，內徑：3μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (含 0.05%二乙胺之 MeOH)；梯度溶離：MeOH (0.05%二乙胺) 於 CO_2 中 5%至 40%；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；波長：220 nm；管柱溫度：35°C；背壓：100 巴	R_T = 1.431 分鐘	**266a** (實例 215)
		R_T = 1.601 分鐘	**266b** (實例 181)
3-(3-溴-2-甲基-苯氧基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸三級丁酯	管柱：Chiralcel OJ-3 (50 × 4.6mm，內徑：3μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (含 0.05%二乙胺之 MeOH)；梯度溶離：B/A 5%至 40%；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；波長：220 nm；管柱溫度：35°C；背壓：100 巴	R_T = 1.149 分鐘	**268a** (實例 204)
		R_T = 1.342 分鐘	**268b** (實例 205)
2-[3-[2-(3-溴-2-甲基-苯氧基)乙基]-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基]乙酸乙酯	管柱：Chiralcel OJ-3 (50 × 4.6mm，內徑：3μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (含 0.05%二乙胺之 EtOH)；梯度溶離：B/A 5%至 40%；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；波長：220 nm；管柱溫度：35°C；背壓：100 巴	R_T = 1.204 分鐘	**272a** (實例 72)
		R_T = 1.374 分鐘	**272b** (實例 206)
4-[3-(4-溴-3-甲基-苯氧基)丁基]哌啶-1-甲酸三級丁酯	管柱：Daicel ChiralPak AY-H (250 mm × 30 mm，5 μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (含 0.05%二乙胺之 EtOH)；梯度溶離：B/A 5%至 40%；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；波長：220 nm；管柱溫度：35°C；背壓：100 巴	R_T = 0.831 分鐘	**276a** (實例 77)
		R_T = 1.029 分鐘	**276b** (實例 78)
4-(3-(4-溴-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯	管柱：Chiralpak IC-3 (50 × 4.6mm，內徑：3μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (含 0.05%二乙胺之 iPrOH)；梯度溶離：B/A 5%至 40%；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；波長：220 nm；管柱溫度：35°C；背壓：100 巴	R_T = 1.794 分鐘	**271a** (實例 183)
		R_T = 1.434 分鐘	**271b** (實例 316)

4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-2-醇	管柱：Chiralpak IG-3 (50 × 3.0 mm，內徑：3μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (含 0.05%二乙胺之 MeOH)；梯度溶離：B/A 5%至 40%；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；波長：220 nm；管柱溫度：30°C；背壓：100 巴	R_T = 1.377 分鐘	**281a** (實例 207) **283a** (實例 209)
		R_T = 1.179 分鐘	**281b** (實例 208) **283b** (實例 211)
3-[4-(3-溴-2-甲基-苯氧基)環己基]-2-甲基-丙-1-醇	管柱：Daicel ChiralPak AD (250mm×30mm，10μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (含 0.05%二乙胺之 MeOH)；梯度溶離：B/A 5%至 40%；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；波長：220 nm；管柱溫度：35°C；背壓：100 巴	R_T = 1.657 分鐘	**282a** (實例 184) **284a** (實例 210)
		R_T = 1.474 分鐘	**282b** (實例 185) **284b** (實例 113)
2-(1-(2-(3-溴-2-甲基苯氧基)乙基)-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)乙酸乙酯	管柱：Chiralcel OJ - 3 (50 × 4.6mm，內徑：3μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (含 0.05%二乙胺之 iPrOH)；梯度溶離：B/A 5%至 40%；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；波長：220 nm；管柱溫度：35°C；背壓：100 巴	R_T = 1.186 分鐘	**289a** (實例 116)
		R_T = 1.338 分鐘	**289b** (實例 81)
4-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-3-甲基丁-1-醇	管柱：Chiralpak AD-3 (50 × 4.6mm，內徑：3μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (含 0.05%二乙胺之 EtOH)；梯度溶離：B/A 5%至 40%；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；波長：220 nm；管柱溫度：35°C；背壓：100 巴	R_T = 1.293 分鐘	**307a** (實例 250)
		R_T = 1.342 分鐘	**307b** (實例 251)
4-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)-2-甲基丁-1-醇	管柱：Chiralpak AD-3 (50 × 4.6mm，內徑：3μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (含 0.05%二乙胺之 MeOH)；梯度溶離：B/A 5%至 40%；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；波長：220 nm；管柱溫度：35°C；背壓：100 巴	R_T = 1.886 分鐘	**308a** (實例 252)
		R_T = 1.748 分鐘	**308b** (實例 269)
3-((1r,4r)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)丁-1-醇	管柱：Chiralpak IF-3 (50 × 4.6mm，內徑：3μm)；移動相：相 A (己烷 (0.05% iPrOH))，及相 B (含 0.05% iPrOH 之 EtOH)；梯度溶離：B/A 5%至 40%；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；波長：254 nm；管柱溫度：35°C；背壓：100 巴	R_T = 1.522 分鐘	**310a** (實例 243)
		R_T = 1.695 分鐘	**310b** (實例 244)
3-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲	管柱：Chiralpak AD-3 (50 × 4.6mm，內徑：3μm)；移動相：相 A (CO_2)，	R_T = 1.202 分鐘	**331a** (實例 263) **332a**

唑-6-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯	及相 B (含 0.05%二乙胺之 EtOH)；等度溶離：40% B/A；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；波長：220 nm；管柱溫度：35℃；背壓：100 巴		(實例 265)
		R_T = 1.539 分鐘	**331b** (實例 264) **332b** (實例 266)
3-[3-(2,6-二苯甲氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯	管柱：Chiralpak AD-3 (50 × 4.6mm，內徑：3μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (含 0.05%二乙胺之 iPrOH)；等度溶離：40% B/A；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；波長：220 nm；管柱溫度：35℃；背壓：100 巴	R_T = 1.195 分鐘	**320a** (實例 247) **321a** (實例 245)
		R_T = 1.556 分鐘	**320b** (實例 248) **321b** (實例 246)
4-(5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯	管柱：Daicel ChiralPak IG (250mm×50mm，10μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (CO_2 - MeOH/MeCN)；等度溶離 B%：40%；波長：220 nm；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；波長：220 nm；管柱溫度：35℃；背壓：100 巴	R_T = 0.752 分鐘	**333a** (實例 267)
		R_T = 1.201 分鐘	
3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-6-(4-(5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑	管柱：Daicel ChiralPak IG (250mm×50mm，10μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (CO_2 - ACN/iPrOH 含 0.1% NH_3•H_2O)；等度溶離 B%：60%；波長：220 nm；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；波長：220 nm；管柱溫度：35℃；背壓：100 巴	R_T = 1.827 分鐘	**333b** (實例 313)
		R_T = 2.066 分鐘	
3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-7-(4-(5-((1r,4s)-4-(3-溴-2-甲基苯氧基)環己基)戊-2-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲唑	管柱：Chiralpak IG-3 (50 × 4.6mm，內徑：3μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (含 0.05%二乙胺之 EtOH+MeCN)；等度溶離：60% B/A；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；波長：220 nm；管柱溫度：35℃；背壓：100 巴	R_T = 1.220 分鐘	**349a** (實例 298)
		R_T = 2.101 分鐘	**349b** (實例 299)
3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯	管柱：Chiralcel OJ-3 (50 × 4.6mm，內徑：3μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (含 0.05%二乙胺之 EtOH)；梯度溶離：B/A 5%至 40%；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；波長：220 nm；管柱溫度：35℃；背壓：100 巴	R_T = 1.669 分鐘	**351a** (實例 307)
		R_T = 2.029 分鐘	**351b** (實例 308)
3-(3-(2,6-雙(苯甲氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-	管柱：(S,S)Whelk-O1 (50 × 4.6mm，內徑：3μm)；移動相：相 A (CO_2)，及相 B (含 0.05%二乙胺之	R_T = 0.822 分鐘	**352a** (實例 309)
		R_T = 0.953 分鐘	**352b** (實例 310)

1-甲酸三級丁酯	iPrOH+MeCN)；等度溶離：40% B/A；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；波長：220 nm；管柱溫度：35℃；背壓：100 巴		

實例 B1

基於 HiBiT 之降解檢定

【4141】 自整合 DNA 技術(Integrated DNA Technologies，IDT)合成與 N 端 HiBiT 編碼序列融合之人類 BCL-X_L 蛋白質編碼開放閱讀框 緊接著 將 N-HiBiT-BCL-X_L 序列選殖至 pLV-UBC-PGK-Puro (一種購自 Vectorbuilder 之慢病毒質體)中，以產生 pLV-UBC-N-HiBiT-BCL-X_L-PGK-puro。藉由 pLV-UBC-N- HiBiT-BCL-X_L-PGK-puro 質體與慢病毒包裝質體混合物(Cellecta)之共轉染，自 Lenti-X™ 293T 細胞(Clontech)產生慢病毒粒子。用慢病毒轉染 HT-1080 [HT1080] (ATCC CCL-121)細胞，且藉由與 1 μg/mL 嘌呤黴素(puromycin) (Thermofisher)一起培育來建立與慢病毒載體穩定整合之 HT1080 細胞。

【4142】 將表現 N 端 HiBiT 標記之 BCL-X_L 之 HT1080 細胞分配至經不同濃度之化合物預點漬之 384 孔板中。將三千個細胞於 40 μL RPMI 1640 培養基中接種至各孔中。在 37℃與 5% CO_2 下培育 6 小時後，將 30 μL NANO-GLO® HiBiT 溶解偵測系統工作溶液(Promega)添加至各孔中且在室溫下培育 30 分鐘。培育後，在 PHERAstar FSX 板讀取器(BMG)上讀出發光。將各指示濃度下之 BCL-X_L 降解針對 DMSO 對照進行正規化。使用四參數羅吉斯模型(four-parameter logistic model)繪製 BCL-X_L 降解曲線。對於展現鉤狀效應之化合物，使用鉤狀曲線之底部點(亦即，Y_{min} 之點)作為底部平台進行曲線擬合以計算 EC_{50}。某些化合物之 Y_{min} 及 EC_{50} 值示於**表 B1** 中。

表 B1

化合物編號	Y_{min} (24h)	EC_{50} (24 h)	Y_{min} (6h)	EC_{50} (6 h)
101	B	+++	B	+++
102			B	+++
103	A	+++	A	+++

化合物編號	Y_{min} (24h)	EC_{50} (24 h)	Y_{min} (6h)	EC_{50} (6 h)
104	A	+++	B	+++
105	B	++	B	+++
106	A	+++	A	+++
107	C	+	C	+
108			B	+++
109			B	+++
110			B	+++
111			B	+++
112			B	+++
113			B	++
114			A	+++
115			B	+++
116a	A	+++	A	+++
117a	B	+++	B	+++
118	B	+	B	++
119	A	+++	A	+++
120	B	+++	B	+++
121	A	+++	A	+++
122	B	+++	B	+++
123			C	++
124a	C	+++	C	+
125a	C	+	C	+
126			B	++
127	A	+++	B	+++
128	C	+++	C	+
129	C	+++	C	+
130	A	+++	A	+++
131a	A	+++	A	+++
132	B	++	C	+
133	A	+++	A	+++
134	B	+++	B	++
135			B	+++
136	B	+++	B	++
137	A	+++	B	+++
138a	B	+++	B	+
138b	B	+++		
139	B	++	B	++
140	A	+++	A	+++
141	A	+++	B	+++
142	A	+++	A	+++
143	A	+++	A	+++
144	A	+++	A	+++
145	A	+++	B	+++
146a	A	+++	A	++
146b	B	++		
147a	A	+++	B	+++

化合物編號	Y_{min} (24h)	EC_{50} (24 h)	Y_{min} (6h)	EC_{50} (6 h)
147b	B	+++		
148a	A	+++	B	+++
148b	A	+++		
149	A	+++	B	+++
150	B	+++	B	++
151	A	+++	B	++
152	A	+++	B	+++
153	A	+++	A	+++
154a	A	+++	A	+++
155	A	+++	B	+++
156	A	+++	A	+++
157			B	+++
158	B	++	C	+++
159a			B	+++
160a	A	+++		
160b	A	+++		
161a	A	+++		
162a	A	+++	B	+++
162b	B	+++	C	++
163	A	+++		
164a	A	+++		
164b	A	+++		
165	B	++		
166	B	++		
167a	A	+++		
167b	B	+++		
168a	B	+++		
169a	B	+++	B	++
169b	B	+++	C	+++
170	B	++		
171a	B	++		
172	A	+++	C	++
173a	B	+++		
173b	B	++		
174a	A	+++		
174b	B	+++	C	++
175	B	+++		
176a	B	+++		
177a	B	++		
178	B	+++		
179a	A	+++		
180a	B	+++		
180b	B	+++		
181	A	+++		
182a	B	+++		
183a	A	+++	B	+++

化合物編號	Y_{min} (24h)	EC_{50} (24 h)	Y_{min} (6h)	EC_{50} (6 h)
184	A	+++	A	+++
185a	A	+++		
186a	B	+++		
186b	C	+		
187a	B	+++	B	++
187b	A	+++	B	+++
188	A	+++		
189	A	+++		
191	B	+++		
192	A	+++		
193a	B	++		
193b	B	++		
194	B	++	B	++
195	B	+++	C	+++
196	B	++		
197a	B	++		
197b	B	++		
198	A	+++		
201	A	+	B	+
202a	A	+++		
202b	A	+++		
203	A	+++	B	+++
204a	B	+++		
205	A	+++	B	+++
206	B	+++	C	+
207a	A	+++		
207b	A	+++	B	+++
208	A	+++		
209a	B	++		
210a	B	+++		
210b	C	+++	C	+
211a	B	+++		
212a	B	+++		
213	A	++	C	+
214a	B	+++		
215a	C	+++		
216a	B	+++		
216b	B	+++		
217	B	+++	B	+++
218a	B	++	C	+
218b	C	++	C	+
219a	A	+++		
219b	A	+++	B	+++
220	A	+++		
221	A	+++		
222	A	+++	B	+++

化合物編號	Y_{min} (24h)	EC_{50} (24 h)	Y_{min} (6h)	EC_{50} (6 h)
223	A	+++		
224a	B	+++	C	+
224b	B	+++		
225	A	+++		
226	B	++	C	+++
227a	A	+++		
228	B	+++		
229	B	+++		
230	A	+++		
231a	B	+++		
231b	B	+++		
232	A	+++		
233	A	+++		
234	B	+++	C	++
235	A	+++		
236	B	+++	B	+++
237			A	+++
238	B	+++	B	+++
239a	B	+++		
240a	B	+++		
240b	B	+++		
241	B	+++		
242	C	+++	C	+
243	B	+++	C	++
244	B	+++	C	+
245a	B	+++		
245b	B	+++		
246a	B	+++		
246b	B	+++		
247	A	+++		
248	A	+++		
249	A	+++		
250a	A	+++		
251a	A	+++		
252a	A	+++		
253a	B	++		
254a	A	+++		
255	A	+++		
256	A	+++		
257	A	+++		
258	A	+++		
259a	A	+++		
260	A	+++		
261	A	+++		
262a	A	+++		
262b	A	+++		

化合物編號	Y_{min} (24h)	EC_{50} (24 h)	Y_{min} (6h)	EC_{50} (6 h)
263a	B	+++		
263b	A	+++		
264	A	+++		
265	A	+++		
266a	A	+++		
266b	A	+++		
267	A	+++		
268a	A	+++		
268b	A	+++		
269a	A	+++		
270a	A	+++		
271a	A	+++		
271b	C	+++		
272a	A	+++		
272b	A	+++		
273a	A	+++		
273b	A	+++		
274a	A	+++		
274b	A	+++		
275a	A	+++		
275b	C	+++		
276a	A	+++		
276b	A	+++		
277	A	+++		
278a	A	+++		
278b	A	+++		
279	A	+++		
280	B	+++		
281a	A	+++		
281b	A	+++		
282a	A	+++		
282b	A	+++		
283a	A	+++		
283b	A	+++		
284a	A	+++		
284b	A	+++		
285	A	+++		
286	A	+++		
287	A	+++		
288	A	+++		
289a	A	+++		
289b	A	+++		
290	A	+++		
291	A	+++		
292	A	+++		
293a	A	+++		

化合物編號	Y_{min} (24h)	EC_{50} (24 h)	Y_{min} (6h)	EC_{50} (6 h)
294	A	+++		
295	B	++		
296a	A	+++		
297a	A	+++		
297b	A	+++		
298a	A	+++		
299a	A	+++		
300a	A	+++		
300b	A	+++		
301a	A	+++		
301b	B	+++		
302	B	+++		
303	A	+++		
304	B	+++		
305	A	+++		
306	A	+++		
307a	A	+++		
307b	A	+++		
308a	A	+++		
308b	A	+++		
309	B	++		
310a	A	+++		
310b	A	+++		
311a	B	+++		
311b	B	+++		
312	A	+++		
313	A	+++		
314	B	+++		
316a	A	+++		
317	B	+++		
318a	A	+++		
319a	A	+++		
320a	A	+++		
320b	A	+++		
321a	A	+++		
321b	A	+++		
322a	A	+++		
323a	A	+++		
324a	A	+++		
325a	A	+++		
326a	A	+++		
327a	A	+++		
328a	A	+++		
329a	A	+++		
330a	A	+++		
331a	A	+++		

化合物編號	Y_{min} (24h)	EC_{50} (24 h)	Y_{min} (6h)	EC_{50} (6 h)
331b	A	+++		
332a	A	+++		
332b	A	+++		
333a	A	+++		
333b	A	+++		
334a	A	+++		
335a	A	+++		
336a	A	+++		
337a	A	+++		
338a	A	+++		
339a	B	+++		
340a	A	+++		
341a	A	+++		
342a	A	+++		
343a	A	+++		
343b	A	+++		
343c	A	+++		
343d	A	+++		
344a	A	+++		
344b	A	+++		
344c	A	+++		
344d	A	+++		
345a	A	+++		
346a	A	+++		
346b	A	+++		
347a	A	+++		
347b	A	+++		
349a	A	+++		
349b	A	+++		
350a	A	+++		
351a	A	+++		
351b	A	+++		
352a	A	+++		
352b	A	+++		

注釋：

(1)「A」：$Y_{min} < 50\%$；「B」：$50\% \leq Y_{min} < 70\%$；「C」：$Y_{min} \geq 70\%$

(2)「+++」：$EC_{50} < 100$ nM；「++」：$100\ nM \leq EC_{50} < 1000$ nM；「+」：$1000\ nM \leq EC_{50} < 10{,}000$ nM

實例 B2

基於西方墨點之降解檢定

【4143】 使用傳統西方墨點法以及來自 ProteinSimple 之自動化「Jess」儀器量測人類癌細胞株中之 BCL-X_L 降解。將細胞以 0.5-1 百萬個細胞/孔於至多 2 mL 生長培養基(RPMI + 10% FBS)中接種至 6 孔板中。將板用不同濃度之化合物處理至多 5 天。收集細胞且使用含 Halt 蛋白酶與磷酸酶抑制劑混合液(#78441, Thermo Fisher)之 RIPA 緩衝液(#9806S, Cell Signaling Technology)溶解。使用 Pierce™ BCA 蛋白質檢定套組(#23225, Thermo Fisher)定量各樣品之蛋白質濃度。對於 Jess 儀器，遵循由製造商提供之使用 Jess 分離模組 SM-W004 之標準方案。對於傳統西方墨點，將樣品在 4-20% Criterion TGX 凝膠(#5671094, BioRad)上解析且使用 Trans-Blot Turbo 轉移系統(#1704157, BioRad)轉移至 PVDF 膜。根據製造商之說明書使用 BCL-X_L 抗體(#2764, Cell Signaling Technology)進行 BCL-X_L 之化學發光偵測。

實例 B3

MOLT-4 增殖檢定

【4144】 將 MOLT-4 (ATCC CRL-1582)細胞以 4,000 個細胞/孔於 50 μL RPMI 1640 培養基中接種至 384 孔板中。將板用不同濃度之化合物預點漬。在 37°C與 5% CO_2 下培育 3 天後，根據製造商之說明書(Promega)使用 CELLTITERGLO® 細胞存活力檢定套組評估細胞。將各濃度下之相對細胞增殖針對 DMSO 對照進行正規化。

實例 B4

細胞株增殖檢定

【4145】 將人類癌細胞株以 1,000 - 4,000 個細胞/孔於 50 μL 生長培養基中(遵循細胞株來源所推薦之培養條件)接種至 384 孔板中。使用 D300e 數位分配器(Tecan)將板用不同濃度之化合物處理，接著在 37°C與 5% CO_2 下培育 3-7 天。根據製造商之說明書使用 CELLTITERGLO®細胞存活力檢定(#G9243, Promega)或

Incucyte SX5 活細胞分析儀器(Sartorius)評估相對細胞存活力，其中以 4-12 小時間隔記錄影像。

實例 B5

凋亡檢定

【4146】 將人類癌細胞株以 1,000 - 4,000 個細胞/孔於 50 μL 生長培養基中(遵循細胞株來源所推薦之培養條件)接種至 384 孔板中。使用 D300e 數位分配器(Tecan)將板用不同濃度之化合物處理，接著在 37°C與 5% CO_2 下培育 3-7 天。根據製造商之說明書使用半胱天冬酶-Glo 3/7 檢定系統(#G8093, Promega)或 Incucyte SX5 活細胞分析儀器(Sartorius)評估相對半胱天冬酶-3/7 活性，其中在接種時將 Green Incucyte 半胱天冬酶-3/7 染料(#4440, Sartorius)以介於 1:500 與 1:1000 之間的稀釋度添加至培養基中且以 4-12 小時間隔記錄影像。使用 Incucyte SX5 活細胞分析儀器(Sartorius)評估相對膜聯蛋白 V 陽性，其中在接種時將 Orange Incucyte 膜聯蛋白 V 染料(#4759, Sartorius)以 1:200 稀釋度添加至培養基中且以 4-12 小時間隔記錄影像。

實例 B6

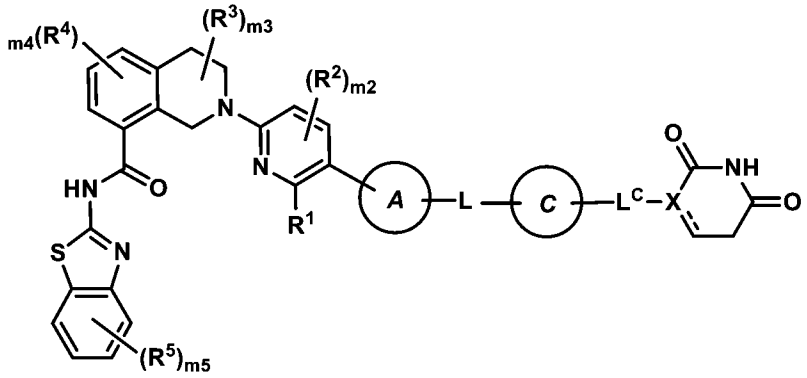
血小板存活力檢定

【4147】 富含血小板之人類血漿(PRP, SER-PRP-SDS)獲自 Zenbio。檸檬酸鈉用作抗凝血劑。為移除任何污染性血細胞，在室溫下於 50 mL 法爾康管(falcon tube)中將樣品以 200 x *g* 自旋 20 分鐘，且將上清液轉移至新管中。將一百微升 PRP 添加至經不同濃度之化合物點漬之 96 孔板的各孔中。在 37°C與 5% CO_2 下將板培育 24 小時，且根據製造商之說明書(Promega)用 CELLTITERGLO®細胞存活力檢定套組讀出血小板存活力。將各濃度下之相對存活力針對 DMSO 對照進行正規化。

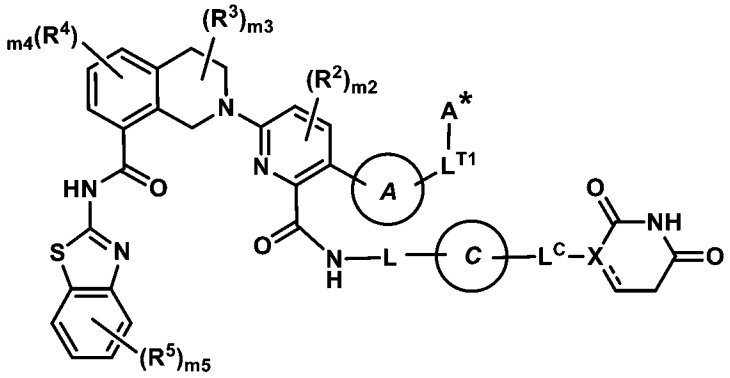
示例性實施例

P01 實施例

【4148】 **實施例 1.** 一種式(I)或式(II)化合物：



式(I)



式(II)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 係選自由以下組成之群：

(a) C_{3-15} 伸環烷基或 3-15 員伸雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；及

(b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

$\mathbf{L^{T1}}$ 為一鍵或視情況經 1-3 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之 C_{1-3} 伸烷基：側氧基及 $\mathbf{R^c}$，其中該 C_{1-3} 伸烷基之一個 CH_2 單元視情況經-O-或-N($\mathbf{R^d}$)-置換；

A*係選自由以下組成之群：

(a) C_{3-15}環烷基或 3-15 員雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$及 $\mathbf{R^b}$；

(b) C_{6-15}芳基或 5-15 員雜芳基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$及 $\mathbf{R^b}$；及

(c) H；

$\mathbf{R^1}$係選自由以下組成之群：

(a) C(O)OH，

(b) C(O)N$\mathbf{R^dR^e}$，及

(c) C(O)OC_{1-6}烷基，其中該 C_{1-6}烷基視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$取代；

各 $\mathbf{R^2}$、$\mathbf{R^3}$、$\mathbf{R^4}$及 $\mathbf{R^5}$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、OH 及 N$\mathbf{R^dR^e}$；

m2 為 0、1 或 2；

m3 及 **m4** 獨立地為 0、1、2 或 3；

m5 為 0、1、2、3 或 4；

L 為-$(\mathbf{L^A})_{n1}$-，其中 $\mathbf{L^A}$及 **n1** 係根據**(AA)**或**(BB)**所定義：

(AA)

n1 為 3 至 15 之整數；且

各 $\mathbf{L^A}$係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{L^{A1}}$、$\mathbf{L^{A3}}$及 $\mathbf{L^{A4}}$，前提條件為 1-3 次出現之 $\mathbf{L^A}$為 $\mathbf{L^{A4}}$；

(BB)

n1 為 0 至 20 之整數；且

各 $\mathbf{L^A}$係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{L^{A1}}$及 $\mathbf{L^{A3}}$；

各 $\mathbf{L^{A1}}$係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R^L}$-及-C$(\mathbf{R^L})_2$-；

各 $\mathbf{L^{A3}}$係獨立地選自由以下組成之群：-N($\mathbf{R^d}$)-、-N($\mathbf{R^b}$)-、-O-、-S$(O)_{0-2}$-及 C(=O)；

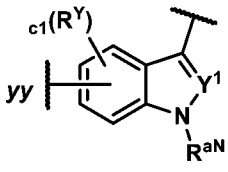
各 $\mathbf{L}^{A4}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

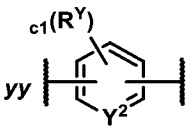
(a) C_{3-15} 伸環烷基或 3-15 員伸雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R}^a$ 及 $\mathbf{R}^b$；及

(b) C_{6-15} 伸芳基或 5-15 員伸雜芳基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R}^a$ 及 $\mathbf{R}^b$；

前提條件為 **L** 不含任何 N-O、N-N、$N\text{-}S(O)_0$ 或 $O\text{-}S(O)_{0\text{-}2}$ 鍵；

其中各 $\mathbf{R}^L$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；$-C_{1\text{-}6}$ 烷氧基；$-C_{1\text{-}6}$ 鹵烷氧基；$-N\mathbf{R}^d\mathbf{R}^e$；$C(=O)N(\mathbf{R}^f)_2$；$S(O)_{0\text{-}2}(C_{1\text{-}6}$ 烷基)；$S(O)_{0\text{-}2}(C_{1\text{-}6}$ 鹵烷基)；$S(O)_{1\text{-}2}N(\mathbf{R}^f)_2$；$-\mathbf{R}^b$；及視情況經 1-6 個 $\mathbf{R}^c$ 取代之 $C_{1\text{-}6}$ 烷基；

環 C 係選自由以下組成之群： 

及 

；

c1 為 0、1、2 或 3；

各 $\mathbf{R}^Y$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R}^a$ 及 $\mathbf{R}^b$；

$\mathbf{R}^{aN}$ 為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^c$ 取代之 $C_{1\text{-}6}$ 烷基；

$\mathbf{Y}^1$ 及 $\mathbf{Y}^2$ 獨立地為 N、CH 或 $C\mathbf{R}^Y$；

yy 表示與 **L** 之連接點；

X 為 CH、C 或 N；

為單鍵或雙鍵；

$\mathbf{L}^C$ 係選自由以下組成之群：一鍵、$-CH_2-$、$-CH\mathbf{R}^a-$、$-C(\mathbf{R}^a)_2-$、$-N(\mathbf{R}^d)-$及 O，前提條件為當 **X** 為 N 時，則 $\mathbf{L}^C$ 不為 O；

各 $\mathbf{R}^a$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) -C_{1-6}烷氧基；

(f) -C_{1-6}鹵烷氧基；

(g) -N$\mathbf{R^dR^e}$；

(h) C(=O)C_{1-6}烷基；

(i) C(=O)C_{1-6}鹵烷基；

(j) C(=O)OH；

(k) C(=O)OC_{1-6}烷基；

(l) C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；

(m) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

(n) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；

(o) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；

(p) S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及

(q) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各自視情況經1-6個$\mathbf{R^c}$取代；

各$\mathbf{R^b}$係獨立地選自由以下組成之群：-($\mathbf{L^b}$)$_\mathbf{b}$-$\mathbf{R^{b1}}$及-$\mathbf{R^{b1}}$，其中：

各**b**獨立地為1、2或3；

各-$\mathbf{L^b}$係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；-N(C_{1-3}烷基)-；-S(O)$_{0-2}$-；C(=O)；及C_{1-3}伸烷基；且

各$\mathbf{R^{b1}}$係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10}環烷基、4-10員雜環基、C_{6-10}芳基及5-10員雜芳基，各自視情況經1-3個$\mathbf{R^g}$取代；

各$\mathbf{R^c}$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-N$\mathbf{R^dR^e}$；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；C(=O)OH；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；及

$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R}^f)_2$；

各 $\mathbf{R}^d$ 及 $\mathbf{R}^e$ 係獨立地選自由以下組成之群：H；$C(=O)C_{1-6}$ 烷基；$C(=O)C_{1-6}$ 鹵烷基；$C(=O)OC_{1-6}$ 烷基；$C(=O)OC_{1-6}$ 鹵烷基；$C(=O)N(\mathbf{R}^f)_2$；$S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 烷基)；$S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 鹵烷基)；$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R}^f)_2$；及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^h$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

各 $\mathbf{R}^f$ 係獨立地選自由以下組成之群：H 及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^h$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

各 $\mathbf{R}^g$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R}^h$；C_{1-3} 烷基；及 C_{1-3} 鹵烷基；且

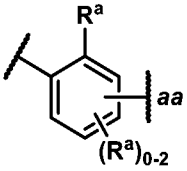
各 $\mathbf{R}^h$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；$-C_{1-6}$ 烷氧基；$-C_{1-6}$ 鹵烷氧基；$-NH_2$；$-N(H)(C_{1-3}$ 烷基)；及$-N(C_{1-3}$ 烷基$)_2$。

【4149】 **實施例 2.** 如**實施例 1** 之化合物，其中該化合物為式**(I)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【4150】 **實施例 3.** 如**實施例 1** 之化合物，其中該化合物為式**(II)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

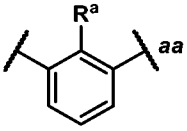
【4151】 **實施例 4.** 如**實施例 1 至 3** 中任一項之化合物，其中**環 A** 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代之伸苯基。

【4152】 **實施例 5.** 如**實施例 1 至 4** 中任一項之化合物，其中**環 A** 為



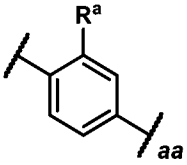
，其中 ***aa*** 表示與 **L** 或 $\mathbf{L}^{T1}$ 之連接點。

【4153】 **實施例 6.** 如**實施例 1 至 5** 中任一項之化合物，其中**環 A** 為



，其中 ***aa*** 表示與 **L** 或 $\mathbf{L}^{T1}$ 之連接點。

【4154】 **實施例 7.** 如**實施例 1 至 5** 中任一項之化合物，其中**環 A** 為



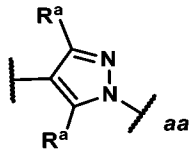
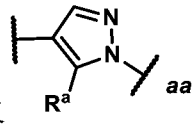
，其中 ***aa*** 表示與 **L** 或 $\mathbf{L}^{T1}$ 之連接點。

【4155】 **實施例 8.** 如**實施例 1 至 3** 中任一項之化合物，其中**環 A** 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 5-6 員伸雜芳基。

【4156】 **實施例 9.** 如**實施例 1 至 3** 或 **8** 中任一項之化合物，其中**環 A** 為視情況經 1-2 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 5-6 員伸雜芳基。

【4157】 **實施例 10.** 如**實施例 1 至 3** 或 **8 至 9** 中任一項之化合物，其中**環 A** 為視情況經 1-2 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 5 員伸雜芳基。

【4158】 **實施例 11.** 如**實施例 1 至 3** 或 **8 至 10** 中任一項之化合物，其中**環 A** 為視情況經 1-2 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之伸吡唑基。

【4159】 **實施例 12.** 如**實施例 1 至 3** 或 **8 至 11** 中任一項之化合物，其中**環 A** 係選自由以下組成之群：  及  ，其中 ***aa*** 表示與 **L** 或 $\mathbf{L^{T1}}$ 之連接點。

【4160】 **實施例 13.** 如**實施例 1 至 3** 中任一項之化合物，其中**環 A** 為視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 C_{3-10} 伸環烷基。

【4161】 **實施例 14.** 如**實施例 1 至 13** 中任一項之化合物，其中存在於環 **A** 上之一個 $\mathbf{R^a}$ 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【4162】 **實施例 15.** 如**實施例 1 至 14** 中任一項之化合物，其中存在於環 **A** 上之一個 $\mathbf{R^a}$ 為甲基或 CF_3。

【4163】 **實施例 16.** 如**實施例 1 至 2** 或 **4 至 15** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH。

【4164】 **實施例 17.** 如**實施例 1 至 2** 或 **4 至 15** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^1}$ 為 C(O)NH$\mathbf{R^e}$。

【4165】 **實施例 18.** 如**實施例 1** 或 **3 至 15** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{T1}}$ 為 C_{1-3} 伸烷基。

【4166】 **實施例 19.** 如**實施例 1**、**3** 至 **15** 或 **18** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{T1}}$ 為-CH_2-。

【4167】 **實施例 20.** 如**實施例 1**、**3** 至 **15** 或 **18** 至 **19** 中任一項之化合物，其中 **A*** 為 H。

【4168】 **實施例 21.** 如**實施例 1**、**3** 至 **15** 或 **18** 至 **20** 中任一項之化合物，其中 **A*** 為 C_{3-15} 環烷基或 3-15 員雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$。

【4169】 **實施例 22.** 如**實施例 1**、**3** 至 **15** 或 **18** 至 **21** 中任一項之化合物，其中 **A*** 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 C_{3-15} 環烷基。

【4170】 **實施例 23.** 如**實施例 1**、**3** 至 **15** 或 **18** 至 **22** 中任一項之化合物，其中 **A*** 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之金剛烷基。

【4171】 **實施例 24.** 如**實施例 1** 至 **23** 中任一項之化合物，其中 **m2** 為 0。

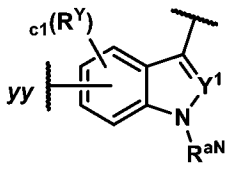
【4172】 **實施例 25.** 如**實施例 1** 至 **24** 中任一項之化合物，其中 **m3** 為 0。

【4173】 **實施例 26.** 如**實施例 1** 至 **25** 中任一項之化合物，其中 **m4** 為 0。

【4174】 **實施例 27.** 如**實施例 1** 至 **26** 中任一項之化合物，其中 **m5** 為 0。

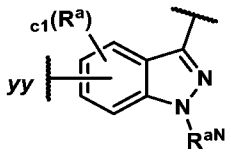
【4175】 **實施例 28.** 如**實施例 1** 至 **23** 中任一項之化合物，其中 **m2** 為 0；**m3** 為 0；**m4** 為 0；且 **m5** 為 0。

【4176】 **實施例 29.** 如**實施例 1** 至 **28** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為

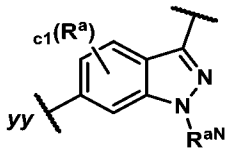


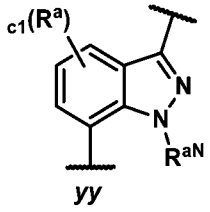
。

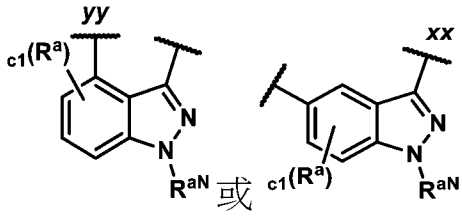
【4177】 **實施例 30.** 如**實施例 1** 至 **29** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為

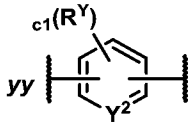


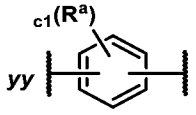
。

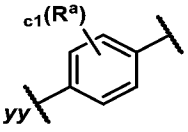
【4178】 **實施例 31.** 如**實施例 1 至 30** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為  。

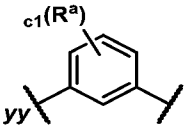
【4179】 **實施例 32.** 如**實施例 1 至 30** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為  。

【4180】 **實施例 33.** 如**實施例 1 至 30** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為  或。

【4181】 **實施例 34.** 如**實施例 1 至 28** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為  。

【4182】 **實施例 35.** 如**實施例 1 至 28** 或 **34** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為  。

【4183】 **實施例 36.** 如**實施例 1 至 28** 或 **34 至 35** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為  。

【4184】 **實施例 37.** 如**實施例 1 至 28** 或 **34 至 35** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為  。

【4185】 **實施例 38.** 如**實施例 29 至 37** 中任一項之化合物，其中 **c1** 為 0。

【4186】 **實施例 39.** 如**實施例 29 至 33** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 $C_{1\text{-}3}$ 烷

基。

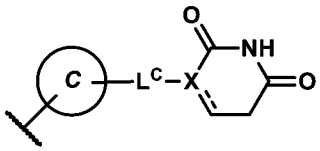
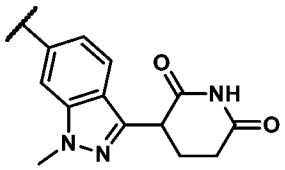
【4187】 **實施例 40.** 如**實施例 29 至 33** 或 **39** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R}^{aN}$ 為甲基。

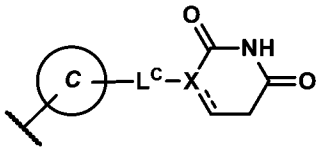
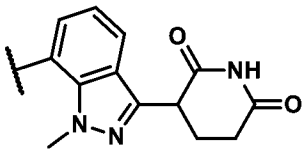
【4188】 **實施例 41.** 如**實施例 29 至 40** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{C}$ 為一鍵或 N($\mathbf{R}^{d}$)。

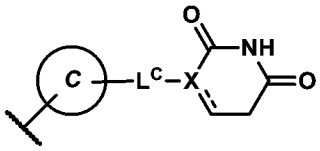
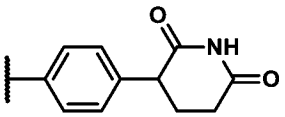
【4189】 **實施例 42.** 如**實施例 29 至 41** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{C}$ 為一鍵。

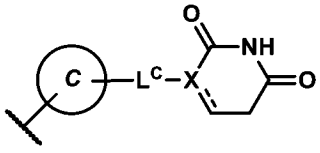
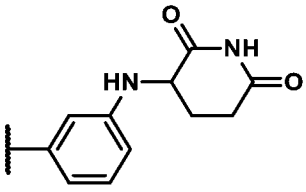
【4190】 **實施例 43.** 如**實施例 29 至 41** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{C}$ 為-NH-。

【4191】 **實施例 44.** 如**實施例 29 至 43** 中任一項之化合物，其中 **X** 為 CH。

【4192】 **實施例 45.** 如**實施例 1 至 28** 中任一項之化合物，其中該  部分為  。

【4193】 **實施例 46.** 如**實施例 1 至 28** 中任一項之化合物，其中該  部分為  。

【4194】 **實施例 47.** 如**實施例 1 至 28** 中任一項之化合物，其中該  部分為  。

【4195】 **實施例 48.** 如**實施例 1 至 28** 中任一項之化合物，其中該  部分為  。

【4196】 **實施例 49.** 如**實施例 1 至 48** 中任一項之化合物，其中 **L** 為-$(\mathbf{L}^{A})_{n1}$-；且 $\mathbf{L}^{A}$ 及 **n1** 係根據**(AA)**所定義。

【4197】 **實施例 50.** 如**實施例 1 至 49** 中任一項之化合物，其中 **n1** 為 3 至 5 之

整數。

【4198】 **實施例 51.** 如**實施例 1 至 49** 中任一項之化合物，其中 **n1** 為 5 至 9 之整數。

【4199】 **實施例 52.** 如**實施例 1 至 49** 或 **51** 中任一項之化合物，其中 **n1** 為 6、7 或 8。

【4200】 **實施例 53.** 如**實施例 1 至 49** 中任一項之化合物，其中 **n1** 為 9-12 之整數。

【4201】 **實施例 54.** 如**實施例 1 至 53** 中任一項之化合物，其中 1-2 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$。

【4202】 **實施例 55.** 如**實施例 1 至 54** 中任一項之化合物，其中一次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$。

【4203】 **實施例 56.** 如**實施例 1 至 54** 中任一項之化合物，其中兩次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$。

【4204】 **實施例 57.** 如**實施例 1 至 56** 中任一項之化合物，其中各 $\mathbf{L^{A4}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代。

【4205】 **實施例 58.** 如**實施例 1 至 57** 中任一項之化合物，其中 1-4 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A3}}$。

【4206】 **實施例 59.** 如**實施例 1 至 58** 中任一項之化合物，其中 1-3 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A3}}$。

【4207】 **實施例 60.** 如**實施例 1 至 59** 中任一項之化合物，其中 0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 為 C(=O)；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；及-N(C_{1-3} 烷基)-。

【4208】 **實施例 61.** 如**實施例 1 至 60** 中任一項之化合物，其中 2-7 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A1}}$。

【4209】 **實施例 62.** 如**實施例 1 至 61** 中任一項之化合物，其中 2-5 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A1}}$。

【4210】 **實施例 63.** 如**實施例 1 至 62** 中任一項之化合物，其中 0-2 次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$_2$-。

【4211】 **實施例 64.** 如**實施例 1 至 63** 中任一項之化合物，其中每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$_2$-。

【4212】 **實施例 65.** 如**實施例 1 至 63** 中任一項之化合物，其中一次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$_2$-。

【4213】 **實施例 66.** 如**實施例 1 至 65** 中任一項之化合物，其中各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F 及視情況經 1-3 個 F 取代之-C$_{1-3}$ 烷基。

【4214】 **實施例 67.** 如**實施例 1 至 49** 中任一項之化合物，其中 **L** 為-($\mathbf{L^A}$)$_{n1}$-，且 $\mathbf{L^A}$ 及 **n1** 係根據**(AA)**所定義：

n1 為 5 至 9 之整數；

1-2 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$；

2-7 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A1}}$；且

1-3 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A3}}$。

【4215】 **實施例 68.** 如**實施例 1 至 49** 中任一項之化合物，其中 **L** 係選自由以下組成之群：

(i) -($\mathbf{L^{A3}}$)$_{0-2}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L^{A4}}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{1-2}$-***bb***；

(ii) -($\mathbf{L^{A3}}$)$_{0-2}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L^{A4}}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb***；

(iii) -($\mathbf{L^{A3}}$)$_{0-2}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L^{A4}}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L^{A3}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb***；及

(iv) -($\mathbf{L^{A3}}$)$_{0-1}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{2-3}$-$\mathbf{L^{A3}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{1-2}$-***bb***；

前提條件為 **L** 含有 2-7 個 $\mathbf{L^{A1}}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4216】 **實施例 69.** 如**實施例 1 至 49** 中任一項之化合物，其中 **L** 為：

$\text{-}(\mathbf{L^{A3}})_{0\text{-}2}\text{-}(\mathbf{L^{A1}})_{2\text{-}9}\text{-}(\mathbf{L^{A3}})_{0\text{-}1}\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}bb$，

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4217】 **實施例 70.** 如**實施例 67 至 69** 中任一項之化合物，其中各 $\mathbf{L^{A4}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

a) $C_{3\text{-}10}$ 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代。

【4218】 **實施例 71.** 如**實施例 67 至 70** 中任一項之化合物，其中 0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為 $\text{-CH}\mathbf{R^L}\text{-}$ 或 $\text{-C}(\mathbf{R^L})_2\text{-}$；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為 $\text{-CH}_2\text{-}$。

【4219】 **實施例 72.** 如**實施例 67 至 71** 中任一項之化合物，其中 0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 為 C(=O)；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；及 $\text{-N}(C_{1\text{-}3}$ 烷基)-。

【4220】 **實施例 73.** 如**實施例 1 至 49** 或 **68** 中任一項之化合物，其中 **L** 為：

$\text{-}(\mathbf{L^{A3}})_{0\text{-}2}\text{-}(\mathbf{L^{A1}})_{0\text{-}5}\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}(\mathbf{L^{A1}})_{0\text{-}5}\text{-}(\mathbf{L^{A3}})_{1\text{-}2}\text{-}bb$；

前提條件為 **L** 含有 2-7 個 $\mathbf{L^{A1}}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4221】 **實施例 74.** 如**實施例 1 至 49**、**68** 或 **73** 中任一項之化合物，其中 **L** 為：

$\text{-}(\mathbf{L^{A3}})_{0\text{-}1}\text{-}(\mathbf{L^{A1}})_{0\text{-}5}\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}(\mathbf{L^{A1}})_{0\text{-}5}\text{-}(\mathbf{L^{A3}})_{2}\text{-}bb$；

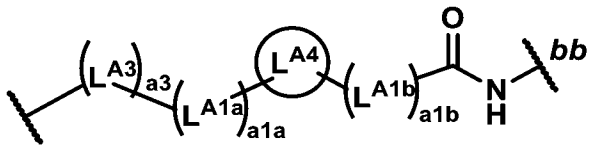
前提條件為 **L** 含有 2-5 個 $\mathbf{L^{A1}}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4222】 **實施例 75.** 如**實施例 1 至 49**、**68** 或 **73 至 74** 中任一項之化合物，其中 **L** 為：

$\text{-}(\mathbf{L^{A3}})_{0\text{-}1}\text{-}(\mathbf{L^{A1}})_{0\text{-}5}\text{-}\mathbf{L^{A4}}\text{-}(\mathbf{L^{A1}})_{0\text{-}5}\text{-C(=O)-N}(\mathbf{R^d})\text{-}bb$；

前提條件為 **L** 含有 2-5 個 $\mathbf{L^{A1}}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4223】 **實施例 76.** 如**實施例 73 至 75** 中任一項之化合物，其中 **L** 為式**(L-1)**之二價基團：



式**(L-1)**

其中：

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CHR^L-$及$-C(R^L)_2-$；

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；且

bb 表示與**環 C** 之連接點。

【4224】 **實施例 77.** 如**實施例 76** 之化合物，其中 **a3** 為 1。

【4225】 **實施例 78.** 如**實施例 76** 或 **77** 之化合物，其中 $\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-。

【4226】 **實施例 79.** 如**實施例 76** 之化合物，其中 **a3** 為 0。

【4227】 **實施例 80.** 如**實施例 76 至 79** 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 3 或 4。

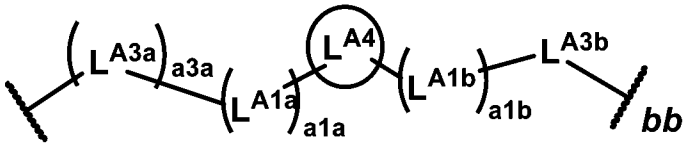
【4228】 **實施例 81.** 如**實施例 76 至 79** 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 2 或 5。

【4229】 **實施例 82.** 如**實施例 1 至 49**、**68** 或 **73** 中任一項之化合物，其中 **L** 為：

$-(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}-\mathbf{L^{A4}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}-\mathbf{L^{A3}}-$***bb***；

前提條件為 **L** 含有 2-7 個 $\mathbf{L^{A1}}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4230】 **實施例 83.** 如**實施例 73** 或 **82** 之化合物，其中 **L** 為式**(L-2)**之二價基團：



式**(L-2)**

其中：

a3a 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3a}}$ 及 $\mathbf{L^{A3b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 7；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；且

bb 表示與**環 C** 之連接點。

【4231】 **實施例 84.** 如**實施例 83** 之化合物，其中 **a3a** 為 1。

【4232】 **實施例 85.** 如**實施例 83** 或 **84** 之化合物，其中 $\mathbf{L^{A3a}}$ 為-O-。

【4233】 **實施例 86.** 如**實施例 83 至 85** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A3b}}$ 為-N(H)-或-N(C_{1-3}烷基)-。

【4234】 **實施例 87.** 如**實施例 83 至 85** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A3b}}$ 為-O-。

【4235】 **實施例 88.** 如**實施例 83 至 87** 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 2、3 或 4。

【4236】 **實施例 89.** 如**實施例 83 至 87** 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 5 或 6。

【4237】 **實施例 90.** 如**實施例 1 至 49** 或 **68** 中任一項之化合物，其中 **L** 為：

-$(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-***bb***；或

-$(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A3}$-$\mathbf{L}^{A4}$-***bb***；

前提條件為 **L** 含有 2-7 個 $\mathbf{L}^{A1}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

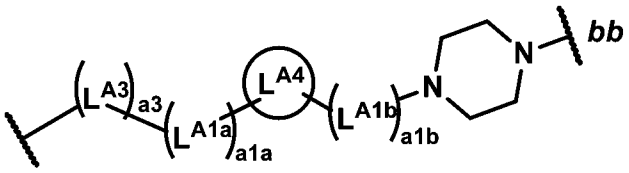
【4238】 **實施例 91.** 如**實施例 90** 之化合物，其中 **L** 為：

-$(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-(伸哌嗪基)-***bb***；或

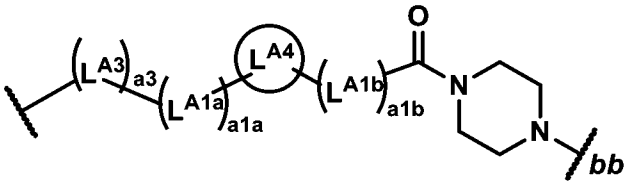
-$(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-C(=O)-(伸哌嗪基)-***bb***；

前提條件為 **L** 含有 2-5 個 $\mathbf{L}^{A1}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4239】 **實施例 92.** 如**實施例 90** 或 **91** 之化合物，其中 **L** 為式**(L-3)**或式**(L-4)**之二價基團：



式**(L-3)**



式**(L-4)**

其中：

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{A3}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；

$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；且

bb 表示與**環 C** 之連接點。

【4240】 **實施例 93.** 如**實施例 92** 之化合物，其中 **a3** 為 1。

【4241】 **實施例 94.** 如**實施例 92** 或 **93** 之化合物，其中 $\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-。

【4242】 **實施例 95.** 如**實施例 92 至 94** 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 3 或 4。

【4243】 **實施例 96.** 如**實施例 92 至 94** 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 2。

【4244】 **實施例 97.** 如**實施例 76 至 81**、**83 至 89** 或 **92 至 96** 中任一項之化合物，其中每次出現之 $\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CH_2-。

【4245】 **實施例 98.** 如**實施例 76 至 81**、**83 至 89** 或 **92 至 96** 中任一項之化合物，其中一次出現之 $\mathbf{L^{A1a}}$ 為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1a}}$ 為-CH_2-；且每次出現之 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CH_2-。

【4246】 **實施例 99.** 如**實施例 76 至 81**、**83 至 89** 或 **92 至 96** 中任一項之化合物，其中一次出現之 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CH_2-；且每次出現之 $\mathbf{L^{A1a}}$ 為-CH_2-。

【4247】 **實施例 100.** 如**實施例 1 至 49** 或 **68** 中任一項之化合物，其中 **L** 為：

-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{0-1}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{2-3}$-$\mathbf{L^{A3}}$-$\mathbf{L^{A4}}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{1-2}$-***bb***；

前提條件為 **L** 含有 2-7 個 $\mathbf{L^{A1}}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4248】 **實施例 101.** 如**實施例 1 至 49**、**68** 或 **100** 中任一項之化合物，其中 **L** 為：

-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{0-1}$-CH_2CH_2-O-$\mathbf{L^{A4}}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{1-2}$-***bb***；

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4249】 **實施例 102.** 如**實施例 100** 或 **101** 之化合物，其中 **L** 為式**(L-5)**之二價

基團：



式**(L-5)**

其中：

a1 為 0 至 3 之整數；

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；

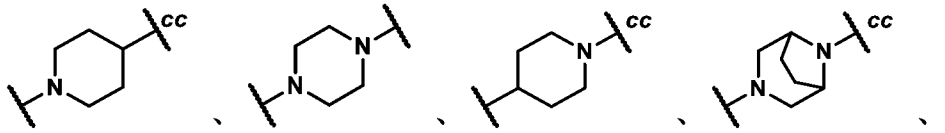
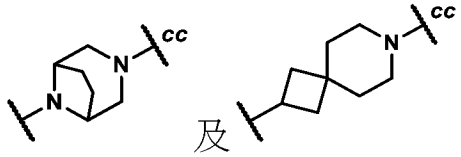
b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；且

bb 表示與**環 C** 之連接點。

【4250】 **實施例 103.** 如**實施例 102** 之化合物，其中 **a1** 為 1。

【4251】 **實施例 104.** 如**實施例 102** 或 **103** 之化合物，其中 0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。

【4252】 **實施例 105.** 如**實施例 73 至 104** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 4-10 員伸雜環基。

【4253】 **實施例 106.** 如**實施例 73 至 105** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：  、  及，各自在一或多個環碳原子處視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代，其中 ***cc*** 表示與 $\mathbf{L^{A1b}}$ 或 $\mathbf{L^{A1}}$ 之連接點。

【4254】 **實施例 107.** 如**實施例 105** 或 **106** 之化合物，其中存在於 $\mathbf{L^{A4}}$ 上之各 $\mathbf{R^a}$ 獨立地為 F 或視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【4255】 **實施例 108.** 如**實施例 73 至 104** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情

況經 1-3 個 **R**[a] 取代之 C_{3-10} 伸環烷基。

【4256】 **實施例 109.** 如**實施例 73 至 104** 或 **108** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A4}$ 為視情況經 1-3 個 **R**[a] 取代之 1,4-伸環己基。

【4257】 **實施例 110.** 如**實施例 73 至 104** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A4}$ 為伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 **R**[a] 取代。

【4258】 **實施例 111.** 如**實施例 73 至 104** 或 **110** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A4}$ 為：

(a) 視情況經 1-3 個 **R**[a] 取代之伸苯基；

(b) 視情況經 1-3 個 **R**[a] 取代之 1,2-伸苯基；或

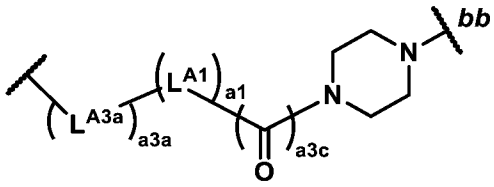
(c) 視情況經 1-3 個 **R**[a] 取代之 1,4-伸苯基。

【4259】 **實施例 112.** 如**實施例 1 至 49** 或 **69** 中任一項之化合物，其中 **L** 為：

$-(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}-(\mathbf{L}^{A1})_{2-9}-(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}-$(伸哌嗪基)$-bb$，

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4260】 **實施例 113.** 如**實施例 112** 之化合物，其中 **L** 為式(**L-6**)之二價基團：



式(**L-6**)

其中：

$\mathbf{L}^{A3a}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3} 烷基)-；

a3a 為 0 或 1；

a1 為 2 至 11 之整數；

a3c 為 0 或 1；且

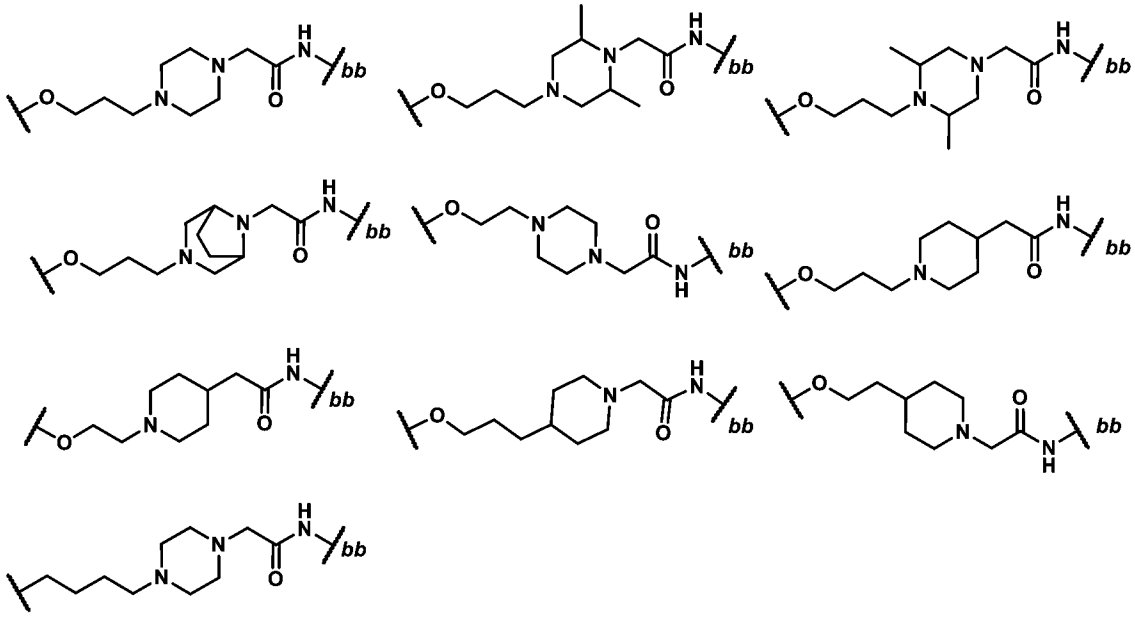
bb 表示與**環 C** 之連接點。

【4261】 **實施例 114.** 如**實施例 113** 之化合物，其中 **a3a** 為 1。

【4262】 **實施例 115.** 如**實施例 113** 或 **114** 之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A3a}$ 為-O-。

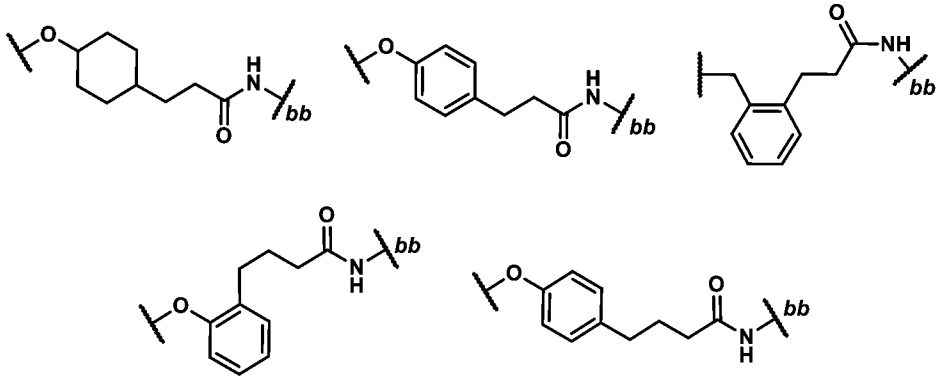
【4263】 **實施例 116.** 如**實施例 112 至 115** 中任一項之化合物，其中 0-1 次出現之 $\mathbf{L}^{A1}$ 為-CHR^{L}-或-C(R^{L})$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A1}$ 為-CH$_2$-。

【4264】 **實施例 117.** 如**實施例 1 至 49** 或 **73 至 76** 中任一項之化合物，其中 **L** 係選自由以下組成之群：



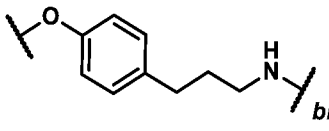
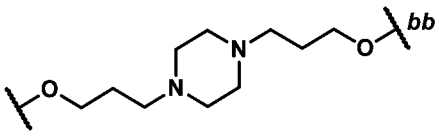
其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

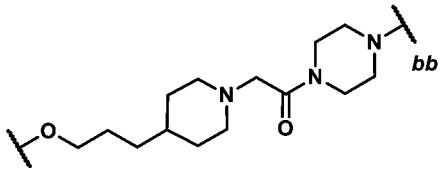
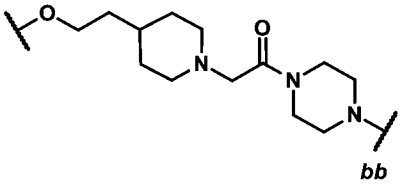
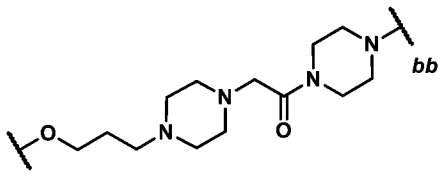
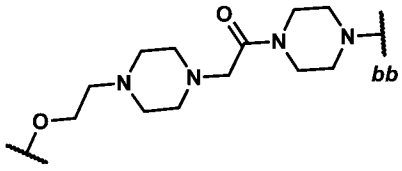
【4265】 **實施例 118.** 如**實施例 1 至 49** 或 **73 至 76** 中任一項之化合物，其中 **L** 係選自由以下組成之群：

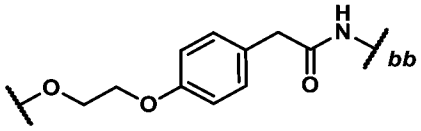


其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4266】 **實施例 119.** 如**實施例 1 至 49**、**73** 或 **82 至 83** 中任一項之化合物，其

中 **L** 為  或  ，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4267】 **實施例 120.** 如**實施例 1 至 49** 或 **90 至 92** 中任一項之化合物，其中 **L** 為  、  、  或  ，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4268】 **實施例 121.** 如**實施例 1 至 49** 或 **100 至 102** 中任一項之化合物，其中 **L** 為  ，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4269】 **實施例 122.** 如**實施例 1 至 48** 中任一項之化合物，其中 **L** 為-$(\mathbf{L^A})_{n1}$-；且 $\mathbf{L^A}$ 及 **n1** 係根據**(BB)**所定義。

【4270】 **實施例 123.** 如**實施例 122** 之化合物，其中 **n1** 為 3 至 5 之整數。

【4271】 **實施例 124.** 如**實施例 122** 之化合物，其中 **n1** 為 5 至 9 之整數。

【4272】 **實施例 125.** 如**實施例 122** 之化合物，其中 **n1** 為 9 至 15 之整數。

【4273】 **實施例 126.** 如**實施例 122 至 125** 中任一項之化合物，其中 1-4 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A3}}$。

【4274】 **實施例 127.** 如**實施例 122 至 126** 中任一項之化合物，其中 1-3 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A3}}$。

【4275】 **實施例 128.** 如**實施例 122 至 127** 中任一項之化合物，其中 2-3 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A3}}$。

【4276】 **實施例 129.** 如**實施例 122 至 128** 中任一項之化合物，其中 0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 為 C(=O)；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；及-N(C_{1-3}烷基)-。

【4277】 **實施例 130.** 如**實施例 122 至 129** 中任一項之化合物，其中 0-2 次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。

【4278】 **實施例 131.** 如**實施例 1、3 至 48** 或 **122** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^A}$ 及 **n1** 係根據**(BB)**所定義；且 **n1** 為 3 至 5 之整數。

【4279】 **實施例 132.** 如**實施例 1 至 48** 或 **122** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^A}$ 及 **n1** 係根據**(BB)**所定義；且 **n1** 為 9 至 15 之整數。

【4280】 **實施例 133.** 如**實施例 1 至 48** 或 **122** 中任一項之化合物，其中 **L** 為：-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{0-2}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{1-15}$-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{0-2}$-***bb***，

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4281】 **實施例 134.** 如**實施例 131 至 133** 中任一項之化合物，其中 **L** 含有 2 或 3 個 $\mathbf{L^{A3}}$。

【4282】 **實施例 135.** 如**實施例 131 至 134** 中任一項之化合物，其中 0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 為 C(=O)；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；及-N(C_{1-3}烷基)-。

【4283】 **實施例 136.** 如**實施例 131 至 135** 中任一項之化合物，其中 0-2 次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。

【4284】 **實施例 137.** 如**實施例 131 至 136** 中任一項之化合物，其中每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。

【4285】 **實施例 138.** 如**實施例 131 至 136** 中任一項之化合物，其中一次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。

【4286】 **實施例 139.** 如**實施例 122 至 138** 中任一項之化合物，其中各 $\mathbf{R^L}$ 係

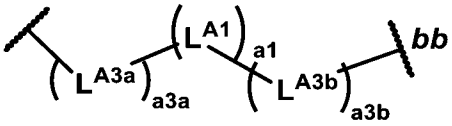
獨立地選自由以下組成之群：-F 及視情況經 1-3 個 F 取代之-C_{1-3}烷基。

【4287】 **實施例 140.** 如**實施例 1 至 48**、**122** 或 **133** 中任一項之化合物，其中 **L** 為：

-$(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{1-15}$-$(\mathbf{L}^{A3})_{1-2}$-***bb***，

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4288】 **實施例 141.** 如**實施例 140** 之化合物，其中 **L** 為式**(L-7)**之二價基團：



式**(L-7)**

其中：

$\mathbf{L}^{A3a}$係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C$_{1-3}$烷基)-；

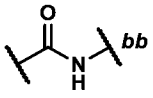
a3a 為 0 或 1；

a1 為 1 至 15 之整數；

各 $\mathbf{L}^{A3b}$係獨立地選自由以下組成之群：C(=O)、-O-、N(H)-及-N(C$_{1-3}$烷基)-；

a3b 為 1 或 2；且

bb 表示與**環 C** 之連接點。

【4289】 **實施例 142.** 如**實施例 141** 之化合物，其中-$(\mathbf{L}^{A3b})_{a3b}$-為 

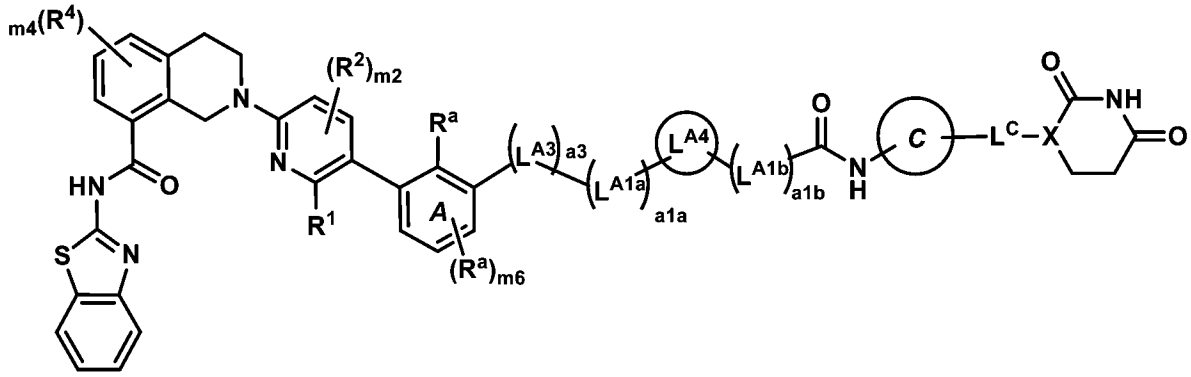
。

【4290】 **實施例 143.** 如**實施例 141** 之化合物，其中-$(\mathbf{L}^{A3b})_{a3b}$-為-N(H)-或-N(C$_{1-3}$烷基)-。

【4291】 **實施例 144.** 如**實施例 141 至 143** 中任一項之化合物，其中 0-2 次出現之 $\mathbf{L}^{A1}$為-CH$\mathbf{R}^{L}$-或-C$(\mathbf{R}^{L})_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A1}$為-CH_2-。

【4292】 **實施例 145.** 如**實施例 141 至 144** 中任一項之化合物，其中每次出現之 $\mathbf{L}^{A1}$為-CH_2-。

【4293】 **實施例 146.** 如**實施例 76** 之化合物，其中該化合物為式**(I-A)**化合物：



式**(I-A)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

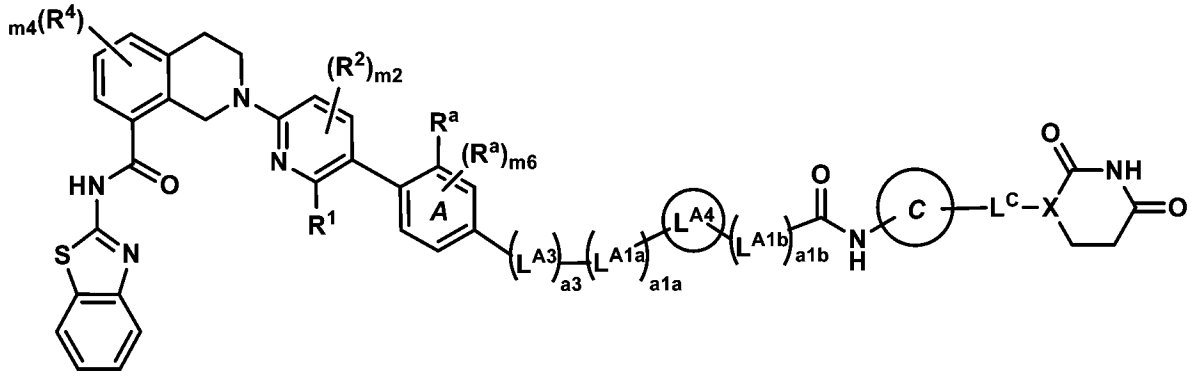
$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；且

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代。

【4294】 **實施例 147.** 如**實施例 76** 之化合物，其中該化合物為式**(I-B)**化合物：



式**(I-B)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{A3}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；且

$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代；及

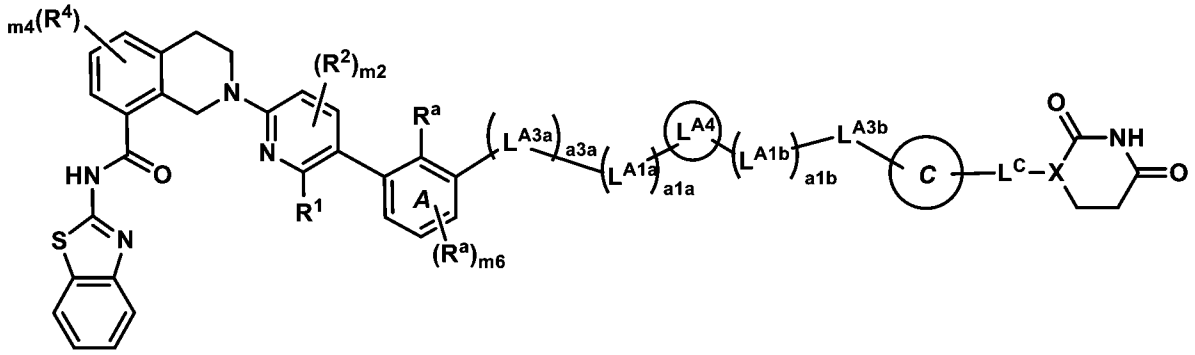
b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代。

【4295】 **實施例 148.** 如**實施例 146** 或 **147** 之化合物，其中 **a3** 為 1。

【4296】 **實施例 149.** 如**實施例 146 至 148** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A3}$ 為-O-。

【4297】 **實施例 150.** 如**實施例 146** 或 **147** 之化合物，其中 **a3** 為 0。

【4298】 **實施例 151.** 如**實施例 83** 之化合物，其中該化合物為式**(I-C)**化合物：



式**(I-C)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3a 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{A3a}$ 及 $\mathbf{L}^{A3b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 7；

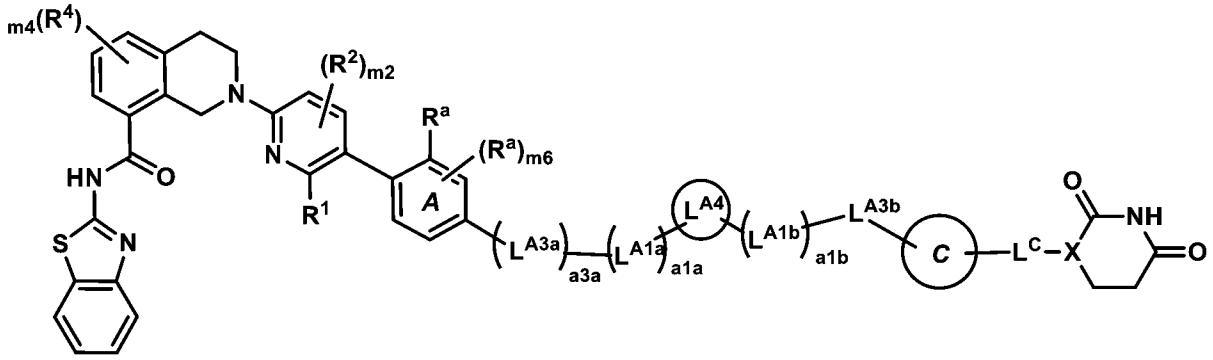
$\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；且

$\mathbf{L^{A4}}$係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代。

【4299】 **實施例 152.** 如**實施例 83** 之化合物，其中該化合物為式**(I-D)**化合物：



式**(I-D)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3a 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3a}}$及 $\mathbf{L^{A3b}}$係獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 7；

$\mathbf{L^{A1a}}$及 $\mathbf{L^{A1b}}$係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R^L}$-及-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且

$\mathbf{L^{A4}}$係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代。

【4300】 **實施例 153.** 如**實施例 151** 或 **152** 之化合物，其中 $\mathbf{L^{A3b}}$為-N(H)-或-N(C_{1-3}烷基)-。

【4301】 **實施例 154.** 如**實施例 151 至 153** 中任一項之化合物，其中 **a3a** 為 1。

【4302】 **實施例 155.** 如**實施例 151 至 154** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A3a}}$為-O-。

【4303】 **實施例 156.** 如**實施例 151 至 153** 中任一項之化合物，其中 **a3a** 為 0。

【4304】 **實施例 157.** 如**實施例 146 至 156** 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 3。

【4305】 **實施例 158.** 如**實施例 146 至 156** 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 4。

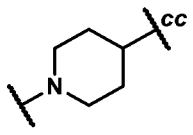
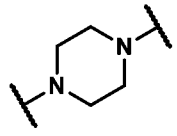
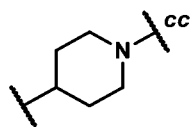
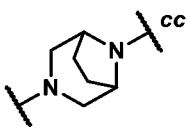
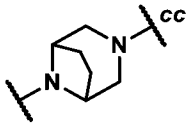
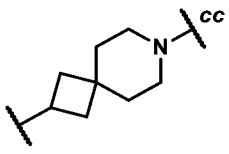
【4306】 **實施例 159.** 如**實施例 146 至 156** 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 2 或 5。

【4307】 **實施例 160.** 如**實施例 146 至 159** 中任一項之化合物，其中每次出現之 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1a}}$ 及 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 為-CH_2-。

【4308】 **實施例 161.** 如**實施例 146 至 159** 中任一項之化合物，其中一次出現之 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1a}}$ 為-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1a}}$ 為-CH_2-；且每次出現之 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 為-CH_2-。

【4309】 **實施例 162.** 如**實施例 146 至 159** 中任一項之化合物，其中一次出現之 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 為-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 為-CH_2-；且每次出現之 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1a}}$ 為-CH_2-。

【4310】 **實施例 163.** 如**實施例 146 至 162** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$ 取代之 4-10 員伸雜環基。

【4311】 **實施例 164.** 如**實施例 146 至 163** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$ 係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  及  ，各自在一或多個環碳原子處視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$ 取代，其中 ***cc*** 表示與 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 之連接點。

【4312】 **實施例 165.** 如**實施例 163** 或 **164** 之化合物，其中存在於 $\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$ 上之各

R^a 獨立地為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【4313】 **實施例 166.** 如**實施例 146 至 162** 中任一項之化合物，其中 L^{A4} 為視情況經 1-3 個 R^a 取代之 C_{3-10} 伸環烷基。

【4314】 **實施例 167.** 如**實施例 146 至 162** 或 **166** 中任一項之化合物，其中 L^{A4} 為視情況經 1-3 個 R^a 取代之 1,4-伸環己基。

【4315】 **實施例 168.** 如**實施例 146 至 162** 中任一項之化合物，其中 L^{A4} 為伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 R^a 取代。

【4316】 **實施例 169.** 如**實施例 146 至 162** 或 **168** 中任一項之化合物，其中 L^{A4} 為視情況經 1-3 個 R^a 取代之 1,4-伸苯基。

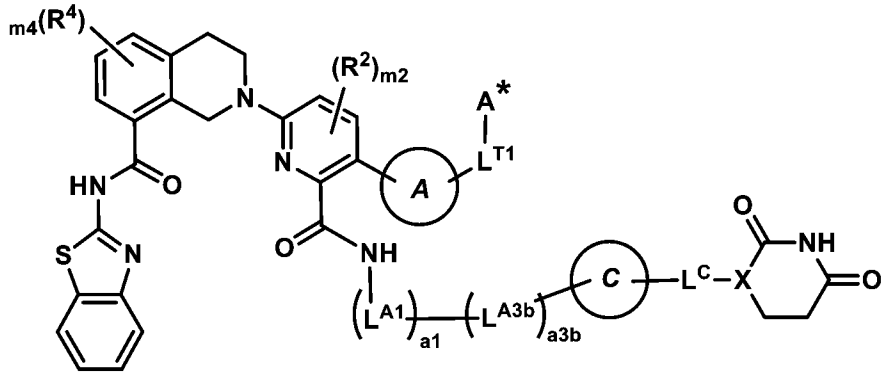
【4317】 **實施例 170.** 如**實施例 146 至 162** 或 **168** 中任一項之化合物，其中 L^{A4} 為 1,2-伸苯基或 1,3-伸苯基，各自視情況經 1-3 個 R^a 取代。

【4318】 **實施例 171.** 如**實施例 146 至 170** 中任一項之化合物，其中 **m6** 為 0。

【4319】 **實施例 172.** 如**實施例 146 至 171** 中任一項之化合物，其中存在於**環 A** 上之 R^a 為視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【4320】 **實施例 173.** 如**實施例 146 至 172** 中任一項之化合物，其中 R^1 為 C(O)OH。

【4321】 **實施例 174.** 如**實施例 141** 之化合物，其中 **a3a** 為 0；且該化合物為式(**II-A**)化合物：



式(**II-A**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 為伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；

$\mathbf{L^{T1}}$ 為一鍵或 CH_2；

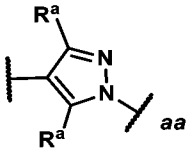
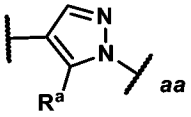
$\mathbf{A^*}$ 為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 C_{3-15} 環烷基；

$\mathbf{L^{A3b}}$ 係選自由以下組成之群：C(=O)、-O-、N(H)-及-N(C_{1-3} 烷基)-；

a3b 為 1 或 2；且

a1 為 1 至 15 之整數。

【4322】 **實施例 175.** 如**實施例 174** 之化合物，其中**環 A** 為視情況經 1-2 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 5 員伸雜芳基。

【4323】 **實施例 176.** 如**實施例 174** 或 **175** 之化合物，其中**環 A** 係選自由以下組成之群：  及  ，其中 ***aa*** 表示與 $\mathbf{L^{T1}}$ 之連接點。

【4324】 **實施例 177.** 如**實施例 174 至 176** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{T1}}$ 為 CH_2。

【4325】 **實施例 178.** 如**實施例 174 至 177** 中任一項之化合物，其中 **A***為 H。

【4326】 **實施例 179.** 如**實施例 174 至 177** 中任一項之化合物，其中 **A***為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 C_{3-15} 環烷基。

【4327】 **實施例 180.** 如**實施例 174 至 177** 或 **179** 中任一項之化合物，其中 **A*** 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之金剛烷基。

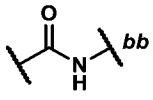
【4328】 **實施例 181.** 如**實施例 174 至 180** 中任一項之化合物，其中 **a1** 為 1 至 3 之整數。

【4329】 **實施例 182.** 如**實施例 174 至 180** 中任一項之化合物，其中 **a1** 為 4 至 6 之整數。

【4330】 **實施例 183.** 如**實施例 174 至 180** 中任一項之化合物，其中 **a1** 為 7 至

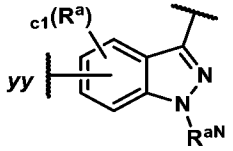
9 之整數。

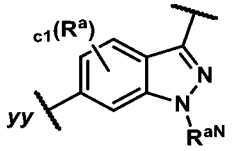
【4331】 **實施例 184.** 如**實施例 174 至 180** 中任一項之化合物，其中 **a1** 為 10 至 15 之整數。

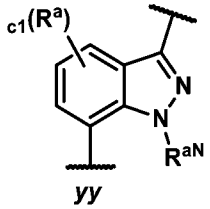
【4332】 **實施例 185.** 如**實施例 174 至 184** 中任一項之化合物，其中-$(L^{A3b})_{a3b}$-為  ，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4333】 **實施例 186.** 如**實施例 146 至 185** 中任一項之化合物，其中 **m2** 為 0。

【4334】 **實施例 187.** 如**實施例 146 至 186** 中任一項之化合物，其中 **m4** 為 0。

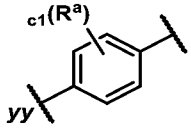
【4335】 **實施例 188.** 如**實施例 146 至 187** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為  。

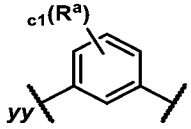
【4336】 **實施例 189.** 如**實施例 146 至 188** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為  。

【4337】 **實施例 190.** 如**實施例 146 至 188** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為  。

【4338】 **實施例 191.** 如**實施例 146 至 190** 中任一項之化合物，其中 R^{aN} 為 C_{1-3}烷基。

【4339】 **實施例 192.** 如**實施例 146 至 191** 中任一項之化合物，其中 R^{aN} 為甲基。

【4340】 **實施例 193.** 如**實施例 146 至 187** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為  。

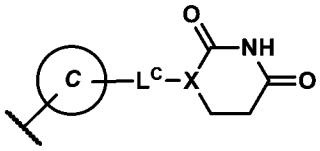
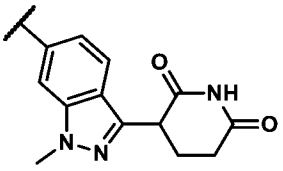
【4341】 **實施例 194.** 如**實施例 146 至 187** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為  。

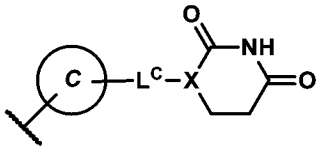
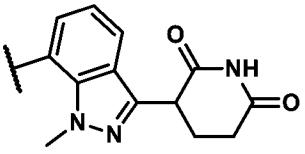
【4342】 **實施例 195.** 如**實施例 146 至 194** 中任一項之化合物，其中 **c1** 為 0。

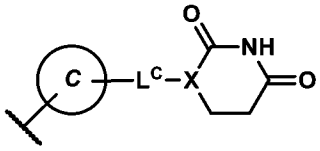
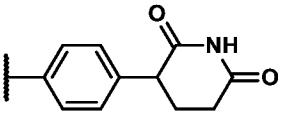
【4343】 **實施例 196.** 如**實施例 146 至 195** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^C}$ 為一鍵。

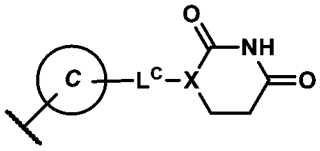
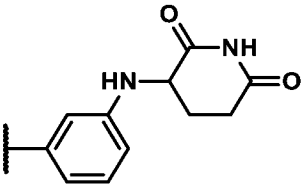
【4344】 **實施例 197.** 如**實施例 146 至 195** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^C}$ 為-NH-。

【4345】 **實施例 198.** 如**實施例 146 至 197** 中任一項之化合物，其中 **X** 為 CH。

【4346】 **實施例 199.** 如**實施例 146 至 187** 中任一項之化合物，其中該  部分為  。

【4347】 **實施例 200.** 如**實施例 146 至 187** 中任一項之化合物，其中該  部分為  。

【4348】 **實施例 201.** 如**實施例 146 至 187** 中任一項之化合物，其中該  部分為  。

【4349】 **實施例 202.** 如**實施例 146 至 187** 中任一項之化合物，其中該  部分為  。

【4350】 **實施例 203.** 如**實施例 1 至 202** 中任一項之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之化合物編號 **101**、**102**、**103**、**104**、

105、**106**、**107**、**108**、**109**、**110**、**111**、**112**、**113**、**114**、**115**、**116**、**116a**、**117**、**117a**、**118**、**119**、**120**、**121**、**122**、**123**、**124**、**124a**、**125**、**125a**、**126**、**127**、**128**、**129**、**130**、**131**、**131a**、**132**、**133**、**134**、**135**、**136**、**137**、**138**、**138a**、**139**、**140**、**141**、**142**、**143**、**144**、**145**、**146**、**146a**、**147**、**147a**、**148**、**148a**、**149**、**150**、**151**、**152**、**153**、**154**、**154a**、**155** 及 **156**，或其醫藥學上可接受之鹽。

【4351】 **實施例 204.** 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如**實施例 1 至 203** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【4352】 **實施例 205.** 一種 Bcl-xL 蛋白質，該蛋白質與如**實施例 1 至 203** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽非共價結合。

【4353】 **實施例 206.** 一種三元複合物，該三元複合物包含 Bcl-xL 蛋白質、如**實施例 1 至 203** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及 CRBN 蛋白質。

【4354】 **實施例 207.** 一種用於治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之如**實施例 1 至 203** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如**實施例 204** 之醫藥組合物。

【4355】 **實施例 208.** 一種用於誘導哺乳動物細胞中 Bcl-xL 蛋白質之降解的方法，該方法包括使該哺乳動物細胞與有效量之如**實施例 1 至 203** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

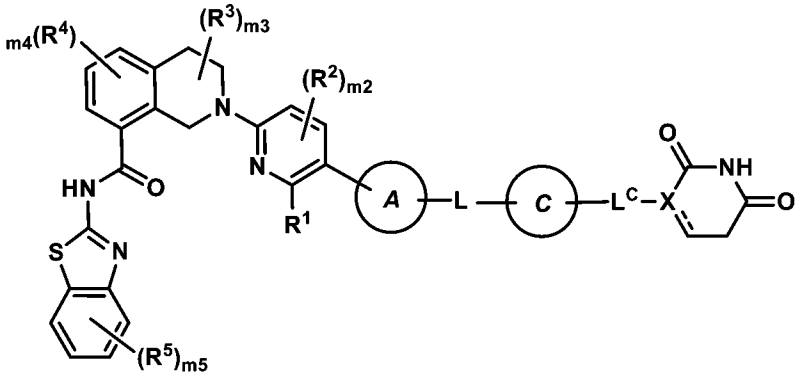
【4356】 **實施例 209.** 如**實施例 208** 之方法，其中該接觸在活體內發生。

【4357】 **實施例 210.** 如**實施例 208** 之方法，其中該接觸在活體外發生。

【4358】 **實施例 211.** 如**實施例 208 至 210** 中任一項之方法，其中該哺乳動物細胞為哺乳動物癌細胞。

P06 實施例

【4359】 **實施例 1.** 一種式(I)化合物：



式(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 係選自由以下組成之群：

(c) C_{3-15} 伸環烷基或 3-15 員伸雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；及

(d) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

$\mathbf{R^1}$ 係選自由以下組成之群：

(d) C(O)OH，

(e) C(O)N$\mathbf{R^d R^e}$，及

(f) C(O)OC_{1-6}烷基，其中該 C_{1-6}烷基視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代；

各 $\mathbf{R^2}$、$\mathbf{R^3}$、$\mathbf{R^4}$ 及 $\mathbf{R^5}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、OH 及 N$\mathbf{R^d R^e}$；

m2 為 0、1 或 2；

m3 及 **m4** 獨立地為 0、1、2 或 3；

m5 為 0、1、2、3 或 4；

L 為-$(\mathbf{L^A})_{n1}$-，其中 $\mathbf{L^A}$ 及 **n1** 係根據**(AA)**或**(BB)**所定義：

(AA)

n1 為 3 至 15 之整數；且

各 $\mathbf{L^A}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{L^{A1}}$、$\mathbf{L^{A3}}$ 及 $\mathbf{L^{A4}}$，前提條件為 1-3 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$；

(BB)

n1 為 0 至 20 之整數；且

各 $\mathbf{L^A}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{L^{A1}}$ 及 $\mathbf{L^{A3}}$；

各 $\mathbf{L^{A1}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CHR^L-$及$-C(R^L)_2-$；

各 $\mathbf{L^{A3}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-N(R^d)-$、$-N(R^b)-$、-O-、$-S(O)_{0-2}-$及 C(=O)；

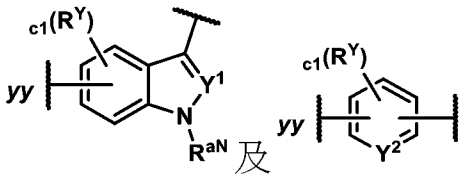
各 $\mathbf{L^{A4}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(c) C_{3-15} 伸環烷基或 3-15 員伸雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；及

(d) C_{6-15} 伸芳基或 5-15 員伸雜芳基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

前提條件為 **L** 不含任何 N-O、O-O、N-N、$N-S(O)_0$ 或 $O-S(O)_{0-2}$ 鍵；

其中各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；$-C_{1-6}$烷氧基；$-C_{1-6}$鹵烷氧基；$-NR^dR^e$；$C(=O)N(R^f)_2$；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)；$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$；$-R^b$；及視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

環 C 係選自由以下組成之群：  ；

c1 為 0、1、2 或 3；

各 $\mathbf{R^Y}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

$\mathbf{R^{aN}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

$\mathbf{Y^1}$ 及 $\mathbf{Y^2}$ 獨立地為 N、CH 或 CR^Y；

yy 表示與 **L** 之連接點；

X 為 CH、C 或 N；

⫽為單鍵或雙鍵；

$\mathbf{L^C}$ 係選自由以下組成之群：一鍵、-CH_2-、-CH$\mathbf{R^a}$-、-C($\mathbf{R^a}$)$_2$-、-N($\mathbf{R^d}$)-及 O，前提條件為當 **X** 為 N 時，則 $\mathbf{L^C}$ 不為 O；

各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) -C_{1-6}烷氧基；

(f) -C_{1-6}鹵烷氧基；

(g) -N$\mathbf{R^d R^e}$；

(h) C(=O)C_{1-6}烷基；

(i) C(=O)C_{1-6}鹵烷基；

(j) C(=O)OH；

(k) C(=O)OC_{1-6}烷基；

(l) C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；

(m) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

(n) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；

(o) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；

(p) S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及

(q) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，各自視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代；

各 $\mathbf{R^b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-($\mathbf{L^b}$)$_\mathbf{b}$-$\mathbf{R^{b1}}$ 及-$\mathbf{R^{b1}}$，其中：

各 **b** 獨立地為 1、2 或 3；

各**-L^b**係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；-N(C_{1-3}烷基)-；-S(O)$_{0-2}$-；C(=O)；及C_{1-3}伸烷基；且

各**R^{b1}**係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10}環烷基、4-10員雜環基、C_{6-10}芳基及5-10員雜芳基，各自視情況經1-3個**R^g**取代；

各**R^c**係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-N**R^{d}R^e**；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；C(=O)OH；C(=O)N(**R^f**)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；及S(O)$_{1-2}$N(**R^f**)$_2$；

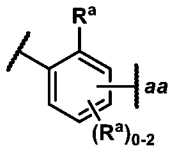
各**R^d**及**R^e**係獨立地選自由以下組成之群：H；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；C(=O)N(**R^f**)$_2$；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N(**R^f**)$_2$；及視情況經1-3個**R^h**取代之C_{1-6}烷基；

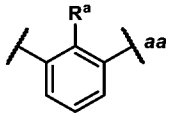
各**R^f**係獨立地選自由以下組成之群：H及視情況經1-3個**R^h**取代之C_{1-6}烷基；

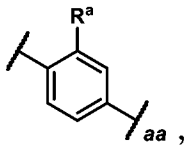
各**R^g**係獨立地選自由以下組成之群：**R^h**；C_{1-3}烷基；及C_{1-3}鹵烷基；且

各**R^h**係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-NH_2；-N(H)(C_{1-3}烷基)；及-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

【4360】　**實施例2.**如**實施例1**之化合物，其中**環A**為視情況經1-3個**R^a**取代之伸苯基。

【4361】　**實施例3.**如**實施例1**或**2**之化合物，其中**環A**為  ，其中***aa***表示與**L**之連接點。

【4362】　**實施例4.**如**實施例1至3**中任一項之化合物，其中**環A**為  ，其中***aa***表示與**L**之連接點。

【4363】 **實施例 5.** 如**實施例 1 至 3** 中任一項之化合物，其中**環 A** 為  ，其中 ***aa*** 表示與 **L** 之連接點。

【4364】 **實施例 6.** 如**實施例 1** 之化合物，其中**環 A** 為視情況經 1-3 個 R^a 取代之 5-6 員伸雜芳基。

【4365】 **實施例 7.** 如**實施例 1 至 6** 中任一項之化合物，其中存在於環 **A** 上之一個 R^a 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【4366】 **實施例 8.** 如**實施例 1 至 7** 中任一項之化合物，其中存在於環 **A** 上之一個 R^a 為甲基或 CF_3。

【4367】 **實施例 9.** 如**實施例 1 至 8** 中任一項之化合物，其中 R^1 為 C(O)OH。

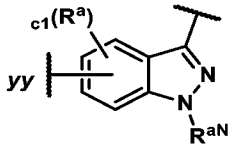
【4368】 **實施例 10.** 如**實施例 1 至 9** 中任一項之化合物，其中 **m2** 為 0。

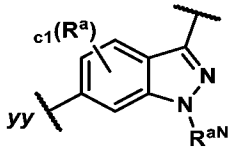
【4369】 **實施例 11.** 如**實施例 1 至 10** 中任一項之化合物，其中 **m3** 為 0。

【4370】 **實施例 12.** 如**實施例 1 至 11** 中任一項之化合物，其中 **m4** 為 0。

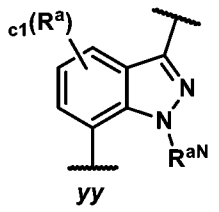
【4371】 **實施例 13.** 如**實施例 1 至 12** 中任一項之化合物，其中 **m5** 為 0。

【4372】 **實施例 14.** 如**實施例 1 至 9** 中任一項之化合物，其中 **m2** 為 0；**m3** 為 0；**m4** 為 0；且 **m5** 為 0。

【4373】 **實施例 15.** 如**實施例 1 至 14** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為  。

【4374】 **實施例 16.** 如**實施例 1 至 15** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為  。

【4375】 **實施例 17.** 如**實施例 1 至 15** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為



。

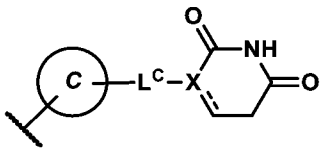
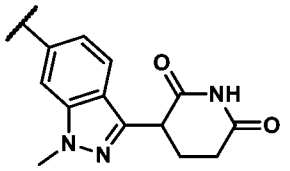
【4376】 **實施例 18.** 如**實施例 15** 至 **17** 中任一項之化合物，其中 **c1** 為 0。

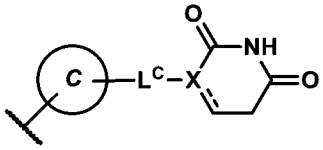
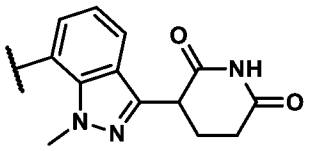
【4377】 **實施例 19.** 如**實施例 15** 至 **18** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基。

【4378】 **實施例 20.** 如**實施例 15** 至 **19** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^{aN}}$ 為甲基。

【4379】 **實施例 21.** 如**實施例 15** 至 **20** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^C}$ 為一鍵。

【4380】 **實施例 22.** 如**實施例 15** 至 **21** 中任一項之化合物，其中 **X** 為 CH。

【4381】 **實施例 23.** 如**實施例 1** 至 **15** 中任一項之化合物，其中該  部分為  。

【4382】 **實施例 24.** 如**實施例 1** 至 **15** 中任一項之化合物，其中該  部分為  。

【4383】 **實施例 25.** 如**實施例 1** 至 **24** 中任一項之化合物，其中 **L** 為-$\mathbf{(L^A)_{n1}}$-；且 $\mathbf{L^A}$ 及 **n1** 係根據**(AA)**所定義。

【4384】 **實施例 26.** 如**實施例 1** 至 **25** 中任一項之化合物，其中 **n1** 為 3 至 5 之整數。

【4385】 **實施例 27.** 如**實施例 1** 至 **25** 中任一項之化合物，其中 **n1** 為 5 至 9 之整數。

【4386】 **實施例 28.** 如**實施例 1** 至 **25** 或 **27** 中任一項之化合物，其中 **n1** 為 6、7 或 8。

【4387】 **實施例 29.** 如**實施例 1** 至 **25** 中任一項之化合物，其中 **n1** 為 9 至 12

之整數。

【4388】 **實施例 30.** 如**實施例 1 至 29** 中任一項之化合物，其中 1-2 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$。

【4389】 **實施例 31.** 如**實施例 1 至 29** 中任一項之化合物，其中一次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$。

【4390】 **實施例 32.** 如**實施例 1 至 29** 中任一項之化合物，其中兩次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$。

【4391】 **實施例 33.** 如**實施例 1 至 32** 中任一項之化合物，其中各 $\mathbf{L^{A4}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代。

【4392】 **實施例 34.** 如**實施例 1 至 33** 中任一項之化合物，其中 1-4 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A3}}$。

【4393】 **實施例 35.** 如**實施例 1 至 34** 中任一項之化合物，其中 1-3 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A3}}$。

【4394】 **實施例 36.** 如**實施例 1 至 35** 中任一項之化合物，其中 0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 為 C(=O)；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；及-N(C_{1-3} 烷基)-。

【4395】 **實施例 37.** 如**實施例 1 至 36** 中任一項之化合物，其中 2-7 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A1}}$。

【4396】 **實施例 38.** 如**實施例 1 至 37** 中任一項之化合物，其中 2-5 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A1}}$。

【4397】 **實施例 39.** 如**實施例 1 至 38** 中任一項之化合物，其中 0-2 次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。

【4398】 **實施例 40.** 如**實施例 1 至 39** 中任一項之化合物，其中每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。

【4399】 **實施例 41.** 如**實施例 1 至 39** 中任一項之化合物，其中一次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。

【4400】 **實施例 42.** 如**實施例 1 至 41** 中任一項之化合物，其中各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F 及視情況經 1-3 個 F 取代之-C_{1-3} 烷基。

【4401】 **實施例 43.** 如**實施例 1 至 25** 中任一項之化合物，其中 **L** 為-$(L^A)_{n1}$-，且 $\mathbf{L^A}$ 及 **n1** 係根據**(AA)**所定義：

n1 為 5 至 9 之整數；

1-2 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$；

2-7 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A1}}$；且

1-3 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A3}}$。

【4402】 **實施例 44.** 如**實施例 1 至 25** 中任一項之化合物，其中 **L** 係選自由以下組成之群：

(i) -$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-$(L^{A3})_{1-2}$-***bb***；

(ii) -$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-***bb***；

(iii) -$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-L^{A3}-L^{A4}-***bb***；及

(iv) -$(L^{A3})_{0-1}$-$(L^{A1})_{2-3}$-L^{A3}-L^{A4}-$(L^{A1})_{0-5}$-$(L^{A3})_{1-2}$-***bb***；

前提條件為 **L** 含有 1-7 個 $\mathbf{L^{A1}}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4403】 **實施例 45.** 如**實施例 1 至 25** 中任一項之化合物，其中 **L** 為：

-$(L^{A3})_{0-2}$-$(L^{A1})_{2-9}$-$(L^{A3})_{0-1}$-L^{A4}-***bb***，

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4404】 **實施例 46.** 如**實施例 43 至 45** 之化合物，其中各 $\mathbf{L^{A4}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代。

【4405】 **實施例 47.** 如**實施例 43 至 46** 中任一項之化合物，其中 0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$為-CH_2-。

【4406】 **實施例 48.** 如**實施例 43 至 47** 中任一項之化合物，其中 0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$為 C(=O)；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；及-N(C_{1-3}烷基)-。

【4407】 **實施例 49.** 如**實施例 1 至 25** 中任一項之化合物，其中 **L** 為：

-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{0-2}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L^{A4}}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{1-2}$-***bb***；

前提條件為 **L** 含有 1-7 個 $\mathbf{L^{A1}}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4408】 **實施例 50.** 如**實施例 1 至 25** 或 **49** 中任一項之化合物，其中 **L** 為：

-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{0-1}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L^{A4}}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-($\mathbf{L^{A3}}$)$_2$-***bb***；

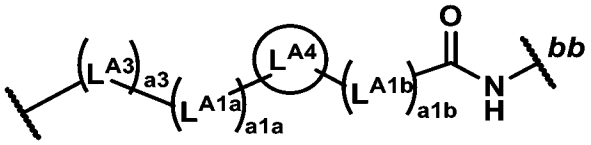
前提條件為 **L** 含有 1-5 個 $\mathbf{L^{A1}}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4409】 **實施例 51.** 如**實施例 1 至 25** 或 **49 至 50** 中任一項之化合物，其中 **L** 為：

-($\mathbf{L^{A3}}$)$_{0-1}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L^{A4}}$-($\mathbf{L^{A1}}$)$_{0-5}$-C(=O)-N($\mathbf{R^d}$)-***bb***；

前提條件為 **L** 含有 1-5 個 $\mathbf{L^{A1}}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4410】 **實施例 52.** 如**實施例 49 至 51** 中任一項之化合物，其中 **L** 為式**(L-1)**之二價基團：



式**(L-1)**

其中：

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 1 至 5；

$\mathbf{L^{A1a}}$及 $\mathbf{L^{A1b}}$係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；

$\mathbf{L^{A4}}$係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；且

bb 表示與**環 C** 之連接點。

【4411】 **實施例 53.** 如**實施例 52** 之化合物，其中 **a3** 為 1。

【4412】 **實施例 54.** 如**實施例 52** 或 **53** 之化合物，其中 $\mathbf{L^{A3}}$為-O-。

【4413】 **實施例 55.** 如**實施例 52** 之化合物，其中 **a3** 為 0。

【4414】 **實施例 56.** 如**實施例 52 至 55** 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 3 或 4。

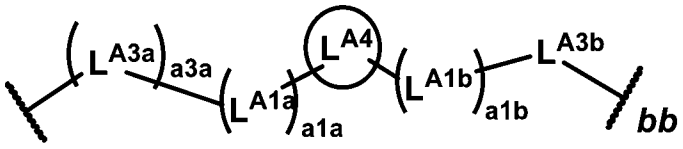
【4415】 **實施例 57.** 如**實施例 52 至 55** 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 2 或 5。

【4416】 **實施例 58.** 如**實施例 1 至 25** 或 **49** 中任一項之化合物，其中 **L** 為：

-$(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}$-$(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}$-$\mathbf{L^{A4}}$-$(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}$-$\mathbf{L^{A3}}$-***bb***；

前提條件為 **L** 含有 2-7 個 $\mathbf{L^{A1}}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4417】 **實施例 59.** 如**實施例 49** 或 **58** 之化合物，其中 **L** 為式**(L-2)**之二價基團：



式**(L-2)**

其中：

a3a 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3a}}$ 及 $\mathbf{L^{A3b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 7；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；且

bb 表示與**環 C** 之連接點。

【4418】 **實施例 60.** 如**實施例 59** 之化合物，其中 **a3a** 為 1。

【4419】 **實施例 61.** 如**實施例 59** 或 **60** 之化合物，其中 $\mathbf{L^{A3a}}$ 為-O-。

【4420】 **實施例 62.** 如**實施例 59 至 61** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A3b}}$ 為-N(H)-或-N(C_{1-3}烷基)-。

【4421】 **實施例 63.** 如**實施例 59 至 61** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A3b}}$ 為-O-。

【4422】 **實施例 64.** 如**實施例 59 至 63** 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 2、3 或 4。

【4423】 **實施例 65.** 如**實施例 59 至 63** 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 5 或 6。

【4424】 **實施例 66.** 如**實施例 1 至 25** 中任一項之化合物，其中 **L** 為：

$-(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}-\mathbf{L^{A4}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}-\mathbf{L^{A4}}-$***bb***；或

$-(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}-\mathbf{L^{A4}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}-\mathbf{L^{A3}}-\mathbf{L^{A4}}-$***bb***；

前提條件為 **L** 含有 2-7 個 $\mathbf{L^{A1}}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4425】 **實施例 67.** 如**實施例 66** 之化合物，其中 **L** 為：

$-(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}-\mathbf{L^{A4}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}-$(伸哌嗪基)-***bb***；

$-(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}-\mathbf{L^{A4}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}-$(伸哌啶基)-***bb***；或

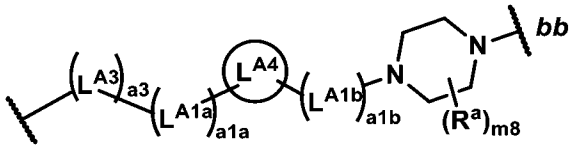
$-(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}-\mathbf{L^{A4}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}-C(=O)-$(伸哌嗪基)-***bb***；

前提條件為 **L** 含有 2-5 個 $\mathbf{L^{A1}}$；

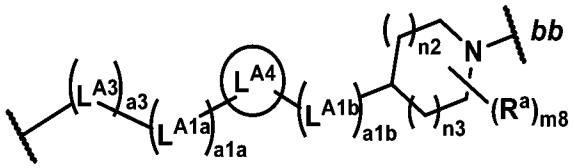
其中該伸哌嗪基及該伸哌啶基各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代，且

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

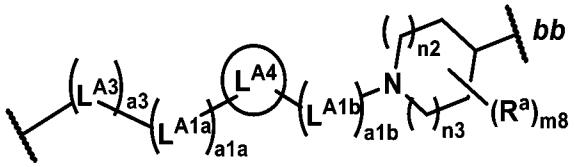
【4426】　**實施例 68.** 如**實施例 66** 之化合物，其中 **L** 為式**(L-3)**、式**(L-3a)**、式**(L-3b)**或式**(L-4)**之二價基團：



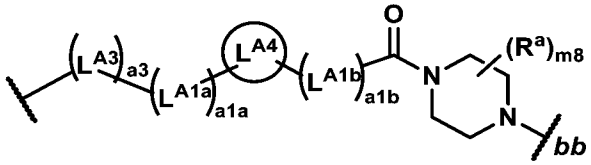
式**(L-3)**



式**(L-3a)**



式**(L-3b)**



式**(L-4)**

其中：

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R^L}$-及-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或4-10員伸雜環基，各自視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代；及

b) 伸苯基或5-6員伸雜芳基，各自視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代；

n2及**n3**獨立地為0、1或2；

m8為0、1或2；

$\mathbf{L^{A4b}}$為視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代之7-10員雙環含氮伸雜環基；且

bb表示與**環C**之連接點。

【4427】 **實施例69.** 如**實施例68**之化合物，其中**a3**為1。

【4428】 **實施例70.** 如**實施例68**或**69**之化合物，其中$\mathbf{L^{A3}}$為-O-。

【4429】 **實施例71.** 如**實施例68至70**中任一項之化合物，其中**a1a + a1b**為3或4。

【4430】 **實施例72.** 如**實施例68至70**中任一項之化合物，其中**a1a + a1b**為2。

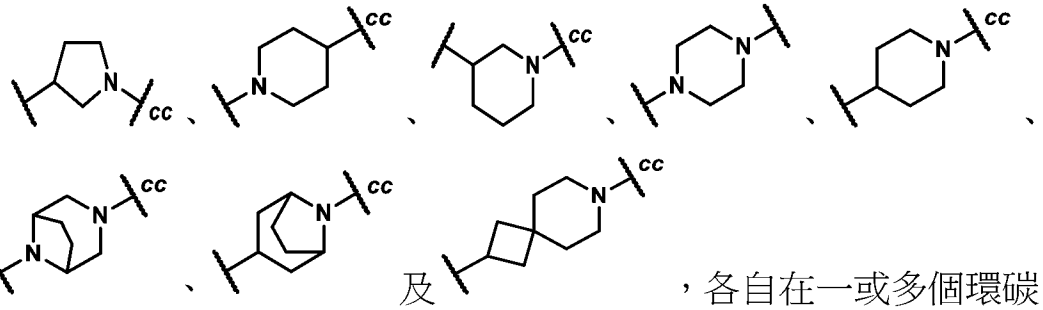
【4431】 **實施例73.** 如**實施例52至57、59至65**或**68至72**中任一項之化合物，其中每次出現之$\mathbf{L^{A1a}}$及$\mathbf{L^{A1b}}$為-CH_2-。

【4432】 **實施例74.** 如**實施例52至57、59至65**或**68至72**中任一項之化合物，其中一次出現之$\mathbf{L^{A1a}}$為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；其餘每次出現之$\mathbf{L^{A1a}}$為-CH_2-；且每次出現之$\mathbf{L^{A1b}}$為-CH_2-。

【4433】 **實施例75.** 如**實施例52至57、59至65**或**68至72**中任一項之化合物，其中一次出現之$\mathbf{L^{A1b}}$為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；其餘每次出現之$\mathbf{L^{A1b}}$為-CH_2-；且每次出現之$\mathbf{L^{A1a}}$為-CH_2-。

【4434】 **實施例76.** 如**實施例49至75**中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^{A4}}$為視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代之4-10員伸雜環基。

【4435】 **實施例77.** 如**實施例49至75**中任一項之化合物，其中$\mathbf{L^{A4}}$為視情況經1-3個$\mathbf{R^a}$取代之4-10員含氮伸雜環基。

【4436】 **實施例 78.** 如**實施例 49 至 77** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：  ，各自在一或多個環碳原子處視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代，其中 ***cc*** 表示與 $\mathbf{L^{A1b}}$ 之連接點。

【4437】 **實施例 79.** 如**實施例 77** 或 **78** 之化合物，其中存在於 $\mathbf{L^{A4}}$ 上之各 $\mathbf{R^a}$ 獨立地為 F 或視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【4438】 **實施例 80.** 如**實施例 49 至 76** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 C_{3-10} 伸環烷基。

【4439】 **實施例 81.** 如**實施例 49 至 76** 或 **80** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 1,4-伸環己基。

【4440】 **實施例 82.** 如**實施例 49 至 75** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 為伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代。

【4441】 **實施例 83.** 如**實施例 49 至 75** 或 **82** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 為：

(a) 視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之伸苯基；

(b) 視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 1,2-伸苯基；或

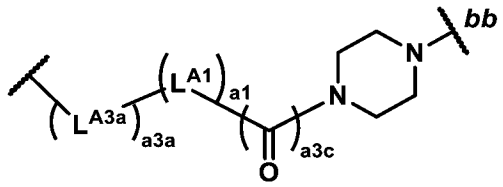
(c) 視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 1,4-伸苯基。

【4442】 **實施例 84.** 如**實施例 1 至 25** 或 **45** 中任一項之化合物，其中 **L** 為：

$\text{-}(\mathbf{L^{A3}})_{0\text{-}1}\text{-}(\mathbf{L^{A1}})_{2\text{-}9}\text{-}(\mathbf{L^{A3}})_{0\text{-}1}$-(伸哌嗪基)-***bb***，

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4443】 **實施例 85.** 如**實施例 84** 之化合物，其中 **L** 為式**(L-6)**之二價基團：



式**(L-6)**

其中：

$\mathbf{L}^{\mathbf{A3a}}$係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a3a 為 0 或 1；

a1 為 2 至 11 之整數；

a3c 為 0 或 1；且

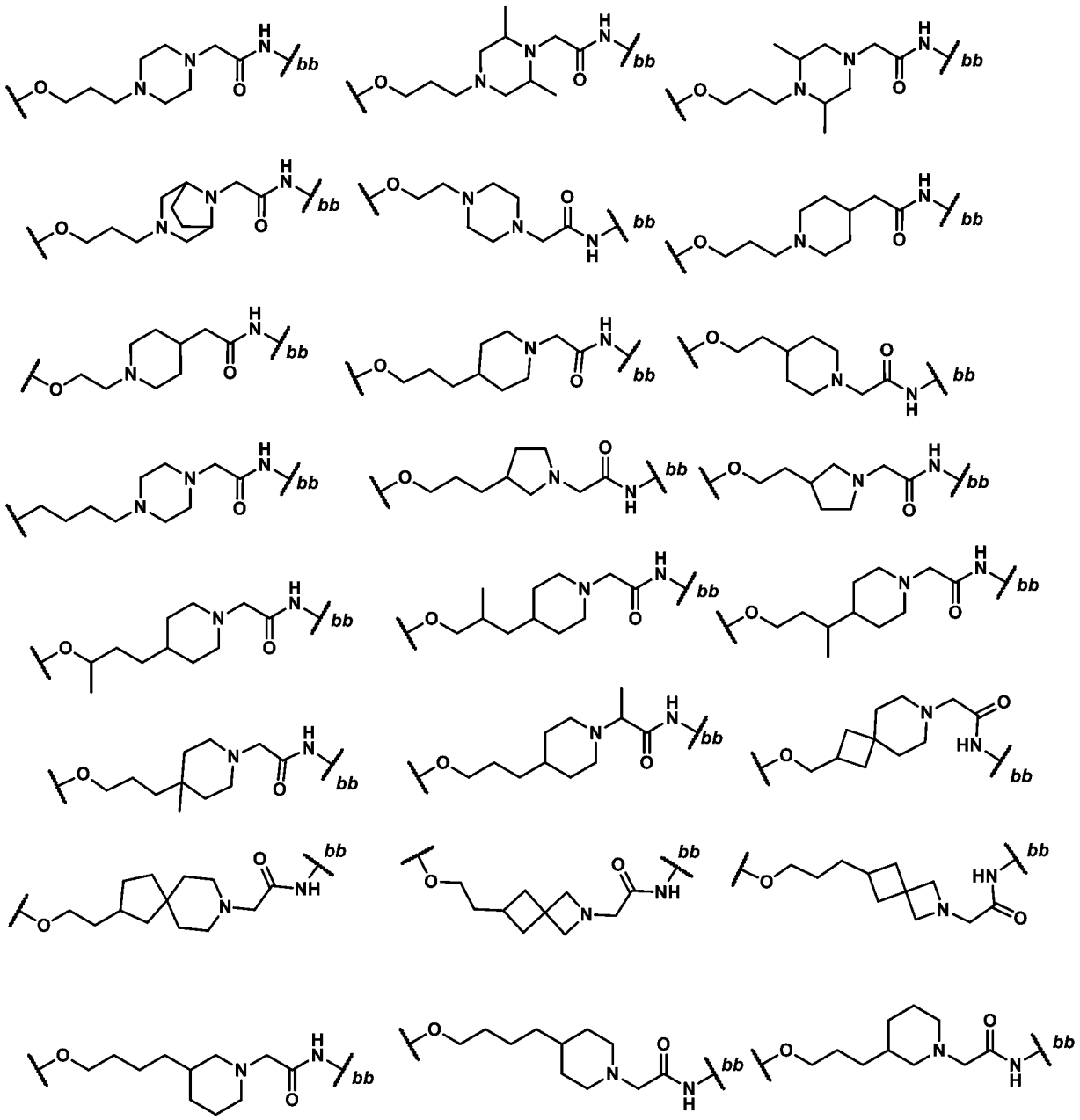
bb 表示與**環 C** 之連接點。

【4444】 **實施例 86.** 如**實施例 85** 之化合物，其中 **a3a** 為 1。

【4445】 **實施例 87.** 如**實施例 85** 或 **86** 之化合物，其中 $\mathbf{L}^{\mathbf{A3a}}$為-O-。

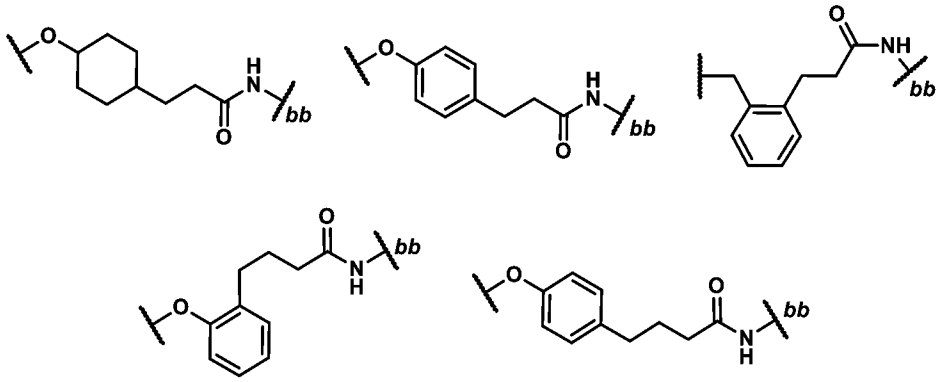
【4446】 **實施例 88.** 如**實施例 85 至 87** 中任一項之化合物，其中 0-1 次出現之 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1}}$為-CH$\mathbf{R}^{\mathbf{L}}$-或-C($\mathbf{R}^{\mathbf{L}}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1}}$為-CH_2-。

【4447】 **實施例 89.** 如**實施例 1 至 25** 或 **49 至 52** 中任一項之化合物，其中 **L** 係選自由以下組成之群：

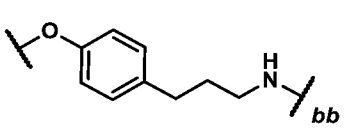
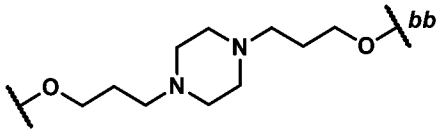
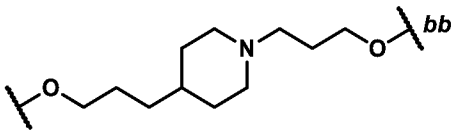


其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

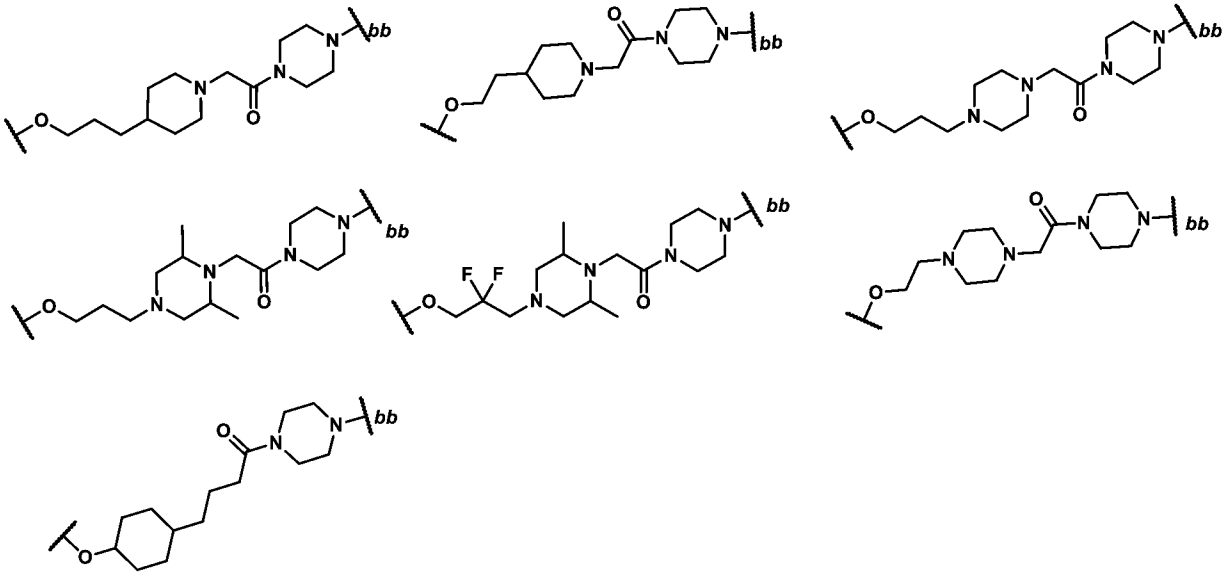
【4448】 **實施例 90.** 如**實施例 1 至 25** 或 **49 至 52** 中任一項之化合物，其中 **L** 係選自由以下組成之群：



其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

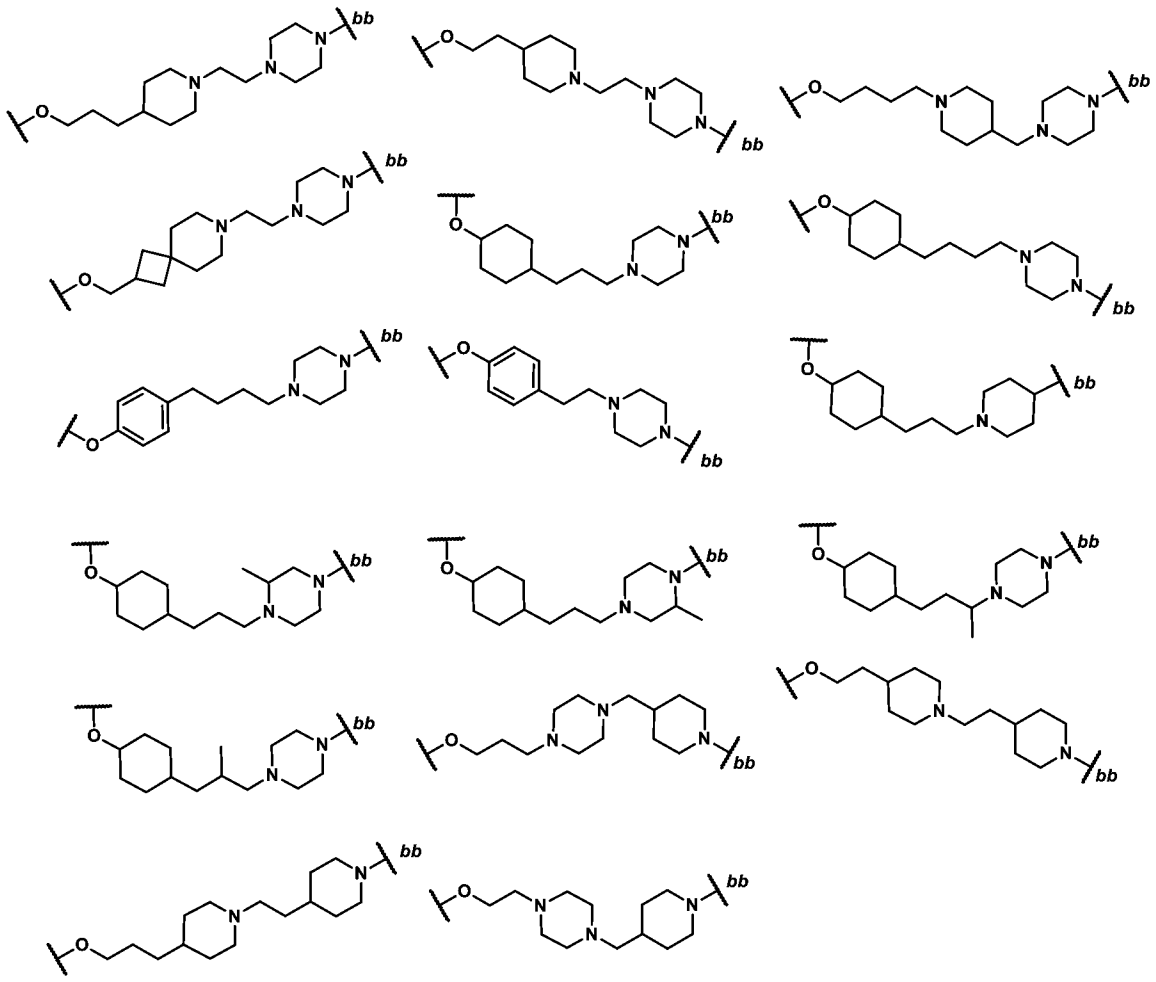
【4449】 **實施例 91.** 如**實施例 1 至 25**、**49** 或 **58 至 59** 中任一項之化合物，其中 **L** 為  、  或  ，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4450】 **實施例 92.** 如**實施例 1 至 25** 或 **66 至 68** 中任一項之化合物，其中 **L** 係選自由以下組成之群：



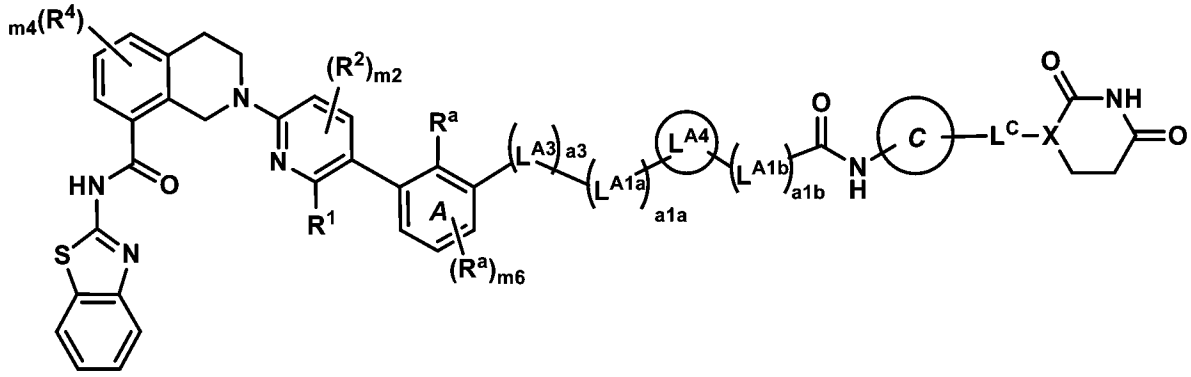
其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4451】 **實施例 93.** 如**實施例 1 至 25** 或 **66 至 68** 中任一項之化合物，其中 **L** 係選自由以下組成之群：



其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4452】　**實施例 94.** 如**實施例 1** 或 **52** 之化合物，其中該式(I)化合物為式**(I-A)**化合物：



式**(I-A)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 1 至 5；

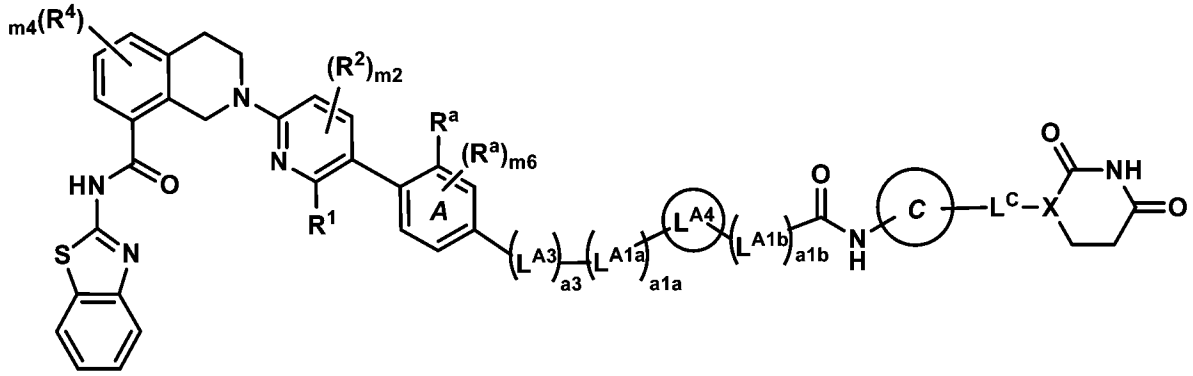
$\mathbf{L^{A1a}}$及 $\mathbf{L^{A1b}}$係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；且

$\mathbf{L^{A4}}$係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代。

【4453】 **實施例 95.** 如**實施例 1** 或 **52** 之化合物，其中該式(I)化合物為式**(I-B)**化合物：



式**(I-B)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 1 至 5；

$\mathbf{L^{A1a}}$及 $\mathbf{L^{A1b}}$係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；且

$\mathbf{L^{A4}}$係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；及

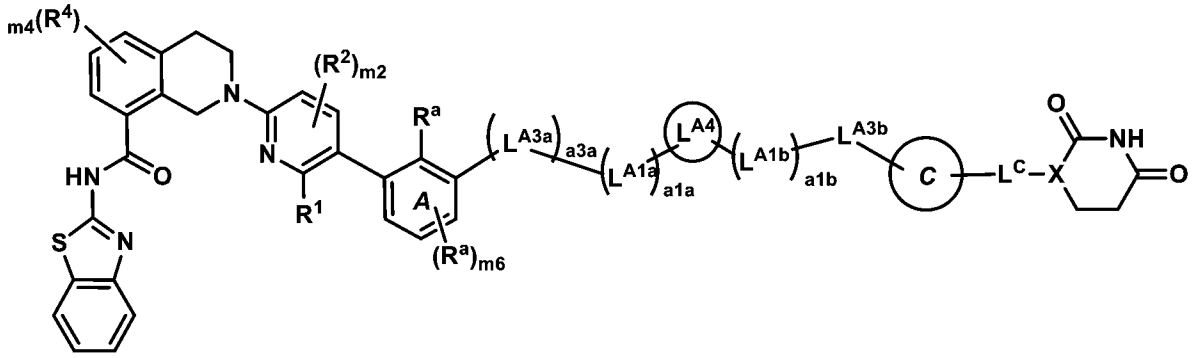
b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代。

【4454】 **實施例 96.** 如**實施例 94** 或 **95** 之化合物，其中 **a3** 為 1。

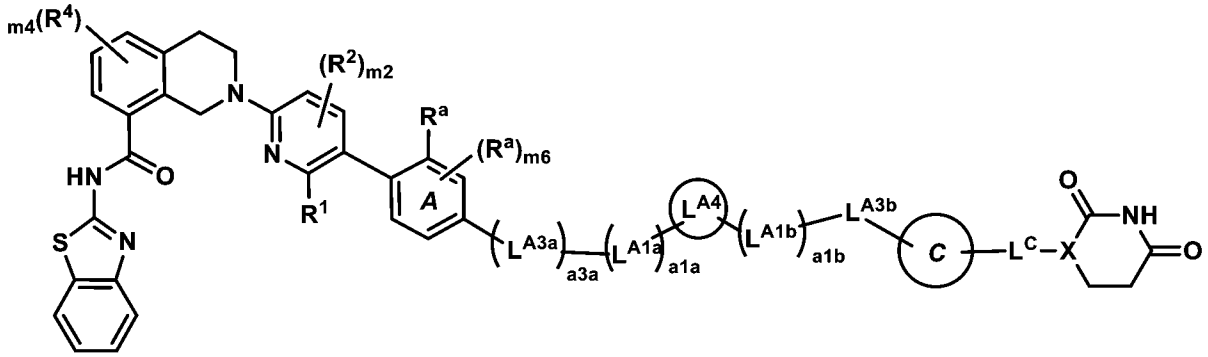
【4455】 **實施例 97.** 如**實施例 94 至 96** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-。

【4456】 **實施例 98.** 如**實施例 94** 或 **95** 之化合物，其中 **a3** 為 0。

【4457】 **實施例 99.** 如**實施例 1** 或 **59** 之化合物，其中該式(**I**)化合物為式(**I-C**)或式(**I-D**)化合物：



式(**I-C**)



式(**I-D**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3a 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3a}}$ 及 $\mathbf{L^{A3b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 7；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R^L}$-及-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代。

【4458】 **實施例 100.** 如**實施例 99** 之化合物，其中該化合物為式**(I-C)**化合物。

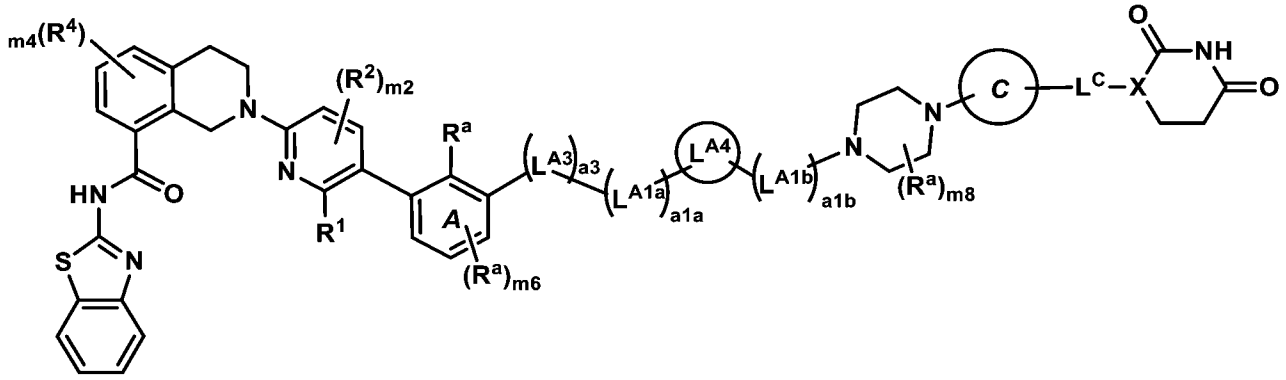
【4459】 **實施例 101.** 如**實施例 99** 或 **100** 之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A3b}$ 為-N(H)-或-N(C_{1-3}烷基)-。

【4460】 **實施例 102.** 如**實施例 99 至 101** 中任一項之化合物，其中 **a3a** 為 1。

【4461】 **實施例 103.** 如**實施例 99 至 102** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A3a}$ 為-O-。

【4462】 **實施例 104.** 如**實施例 99 至 101** 中任一項之化合物，其中 **a3a** 為 0。

【4463】 **實施例 105.** 如**實施例 1** 或 **68** 之化合物，其中該式**(I)**化合物為式**(I-E)**化合物：



式**(I-E)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{A3}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R}^{L}$-及-C($\mathbf{R}^{L}$)$_2$-；且

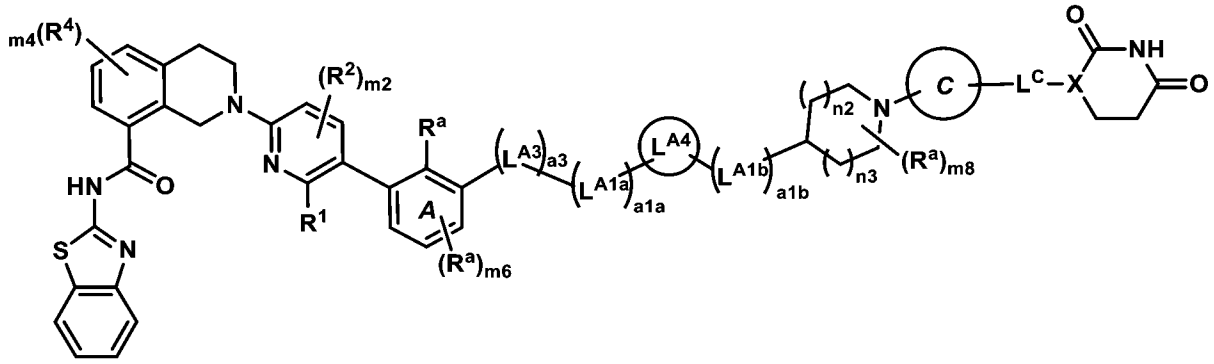
$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代；且

m8 為 0、1 或 2。

【4464】 **實施例 106.** 如**實施例 1** 或 **68** 之化合物，其中該式**(I)**化合物為式**(I-Ea)**化合物：



式**(I-Ea)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；且

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

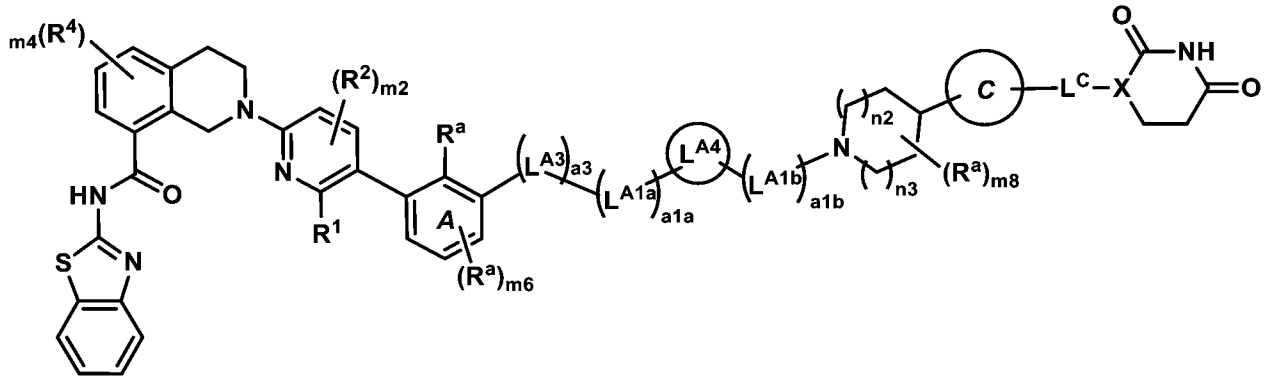
a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；

n2 及 **n3** 獨立地為 0、1 或 2；且

m8 為 0、1 或 2。

【4465】 **實施例 107.** 如**實施例 1** 或 **68** 之化合物，其中該式**(I)**化合物為式**(I-Eb)**化合物：



式**(I-Eb)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L}^{\mathbf{A1a}}$ 及 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；且

$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

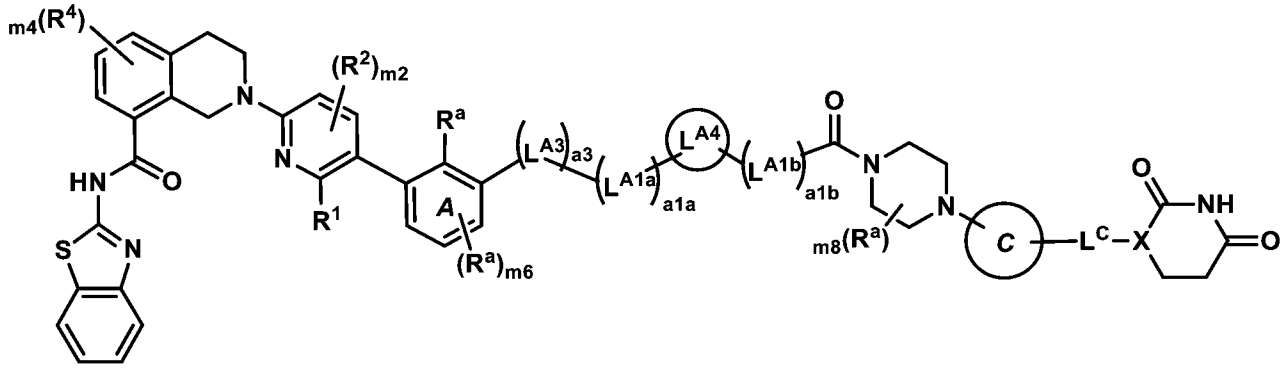
a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$ 取代；

n2 及 **n3** 獨立地為 0、1 或 2；且

m8 為 0、1 或 2。

【4466】 **實施例 108.** 如**實施例 1** 或 **68** 之化合物，其中該式**(I)**化合物為式**(I-F)**化合物：



式**(I-F)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{A3}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CH\mathbf{R}^{L}-$及$-C(\mathbf{R}^{L})_2-$；且

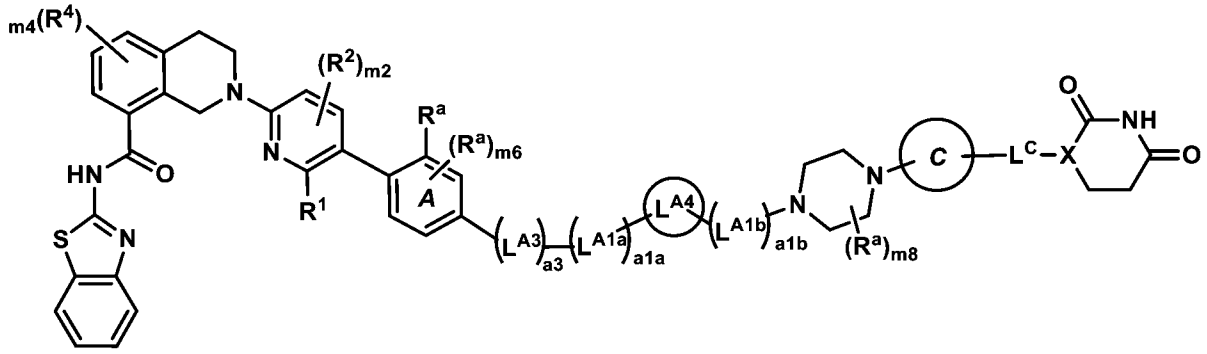
$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$取代；且

m8 為 0、1 或 2。

【4467】 **實施例 109.** 如**實施例 1** 或 **68** 之化合物，其中該式**(I)**化合物為式**(I-G)**化合物：



式**(I-G)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{A3}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；且

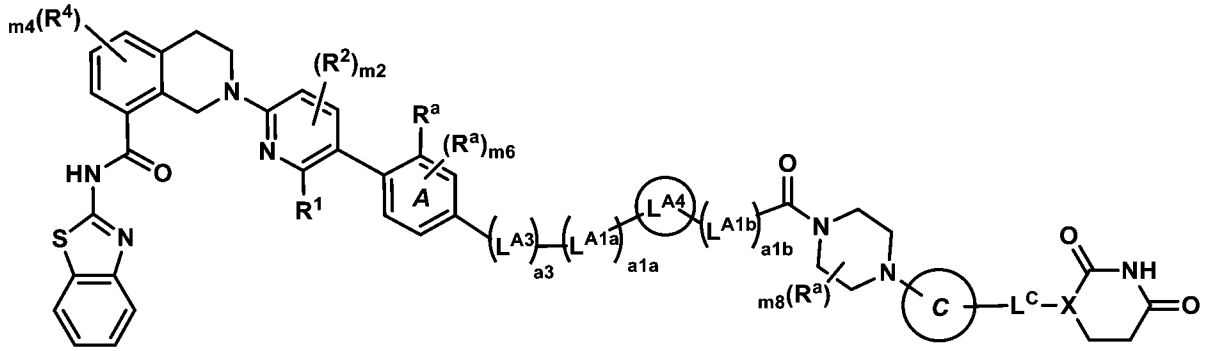
$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；且

m8 為 0、1 或 2。

【4468】 **實施例 110.** 如**實施例 1** 或 **68** 之化合物，其中該式**(I)**化合物為式**(I-H)**化合物：



式**(I-H)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3} 烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；且

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；且

m8 為 0、1 或 2。

【4469】 **實施例 111.** 如**實施例 94 至 110** 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b**

為 3。

【4470】 **實施例 112.** 如**實施例 94 至 110** 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 4。

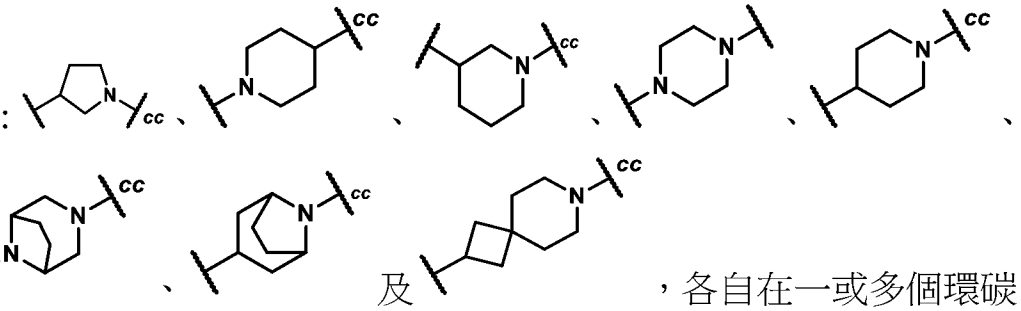
【4471】 **實施例 113.** 如**實施例 94 至 110** 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 2 或 5。

【4472】 **實施例 114.** 如**實施例 94 至 113** 中任一項之化合物，其中每次出現之 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1a}}$ 及 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 為-CH_2-。

【4473】 **實施例 115.** 如**實施例 94 至 113** 中任一項之化合物，其中一次出現之 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1a}}$ 為-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1a}}$ 為-CH_2-；且每次出現之 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 為-CH_2-。

【4474】 **實施例 116.** 如**實施例 94 至 113** 中任一項之化合物，其中一次出現之 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 為-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 為-CH_2-；且每次出現之 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1a}}$ 為-CH_2-。

【4475】 **實施例 117.** 如**實施例 94 至 116** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$ 取代之 4-10 員伸雜環基。

【4476】 **實施例 118.** 如**實施例 94 至 117** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$ 係選自由以下組成之群：  ，各自在一或多個環碳原子處視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$ 取代，其中 ***cc*** 表示與 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 之連接點。

【4477】 **實施例 119.** 如**實施例 94 至 118** 中任一項之化合物，其中存在於 $\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$ 上之各 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$ 獨立地為視情況經 1-3 個 F 取代之 $C_{1\text{-}3}$ 烷基。

【4478】 **實施例 120.** 如**實施例 94 至 116** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$ 為視情

況經 1-3 個 **R^a** 取代之 C_{3-10} 伸環烷基。

【4479】 **實施例 121.** 如**實施例 94 至 116** 或 **120** 中任一項之化合物，其中 **L^{A4}** 為視情況經 1-3 個 **R^a** 取代之 1,4-伸環己基。

【4480】 **實施例 122.** 如**實施例 94 至 116** 中任一項之化合物，其中 **L^{A4}** 為伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 **R^a** 取代。

【4481】 **實施例 123.** 如**實施例 94 至 116** 或 **122** 中任一項之化合物，其中 **L^{A4}** 為視情況經 1-3 個 **R^a** 取代之 1,4-伸苯基。

【4482】 **實施例 124.** 如**實施例 94 至 116** 或 **122** 中任一項之化合物，其中 **L^{A4}** 為 1,2-伸苯基或 1,3-伸苯基，各自視情況經 1-3 個 **R^a** 取代。

【4483】 **實施例 125.** 如**實施例 94 至 124** 中任一項之化合物，其中 **m6** 為 0。

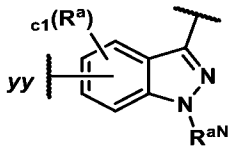
【4484】 **實施例 126.** 如**實施例 94 至 125** 中任一項之化合物，其中存在於**環 A** 上之 **R^a** 為視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【4485】 **實施例 127.** 如**實施例 94 至 126** 中任一項之化合物，其中 **R^1** 為 C(O)OH。

【4486】 **實施例 128.** 如**實施例 94 至 127** 中任一項之化合物，其中 **m2** 為 0。

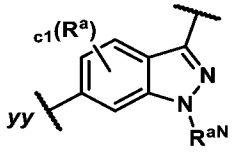
【4487】 **實施例 129.** 如**實施例 94 至 128** 中任一項之化合物，其中 **m4** 為 0。

【4488】 **實施例 130.** 如**實施例 94 至 129** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為



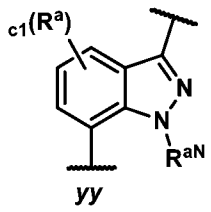
。

【4489】 **實施例 131.** 如**實施例 94 至 130** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為



。

【4490】 **實施例 132.** 如**實施例 94 至 130** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為



。

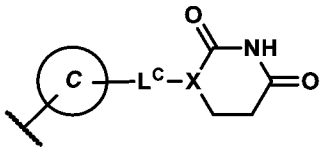
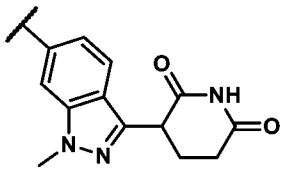
【4491】 **實施例 133.** 如**實施例 94 至 132** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基。

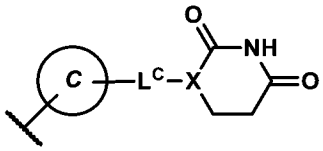
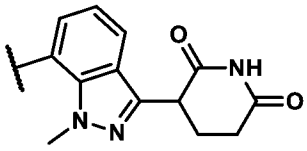
【4492】 **實施例 134.** 如**實施例 94 至 133** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^{aN}}$ 為甲基。

【4493】 **實施例 135.** 如**實施例 94 至 134** 中任一項之化合物，其中 **c1** 為 0。

【4494】 **實施例 136.** 如**實施例 94 至 135** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^C}$ 為一鍵。

【4495】 **實施例 137.** 如**實施例 94 至 136** 中任一項之化合物，其中 **X** 為 CH。

【4496】 **實施例 138.** 如**實施例 94 至 129** 中任一項之化合物，其中該  部分為  。

【4497】 **實施例 139.** 如**實施例 94 至 129** 中任一項之化合物，其中該  部分為  。

【4498】 **實施例 140.** 一種化合物，該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之 **101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、116a、117、117a、118、119、120、121、122、123、124、124a、125、125a、126、127、128、129、130、131、131a、132、133、134、135、136、137、138、138a、138b、139、140、141、142、143、144、145、146、146a、146b、147、147a、147b、148、148a、148b、149、150、151、152、153、154、154a、155、156、157、158、159、159a、160、160a、160b、161、161a、162、162a、162b、163、164、164a、164b、165、166、167、167a、167b、168、168a、**

169、169a、169b、170、171、171a、172、173、173a、173b、174、174a、174b、175、176、176a、177、177a、178、179、179a、180、180a、180b、181、182、182a、183、183a、184、185、185a、186、186a、187、187a、187b、188、189、190、191、192、193、193a、193b、194、195、196、197、197a、197b、198、199、200、201、202、202a、202b、203、204、204a、205、206、207、207a、207b、208、209、209a、210、210a、211、211a、212、212a、213、214、214a、215、215a、216、216a、216b、217、218、218a、219、219a、219b、220、221、222、223、224、224a、224b、225、226、227、227a、228、229、230、231、231a、231b、232、233、234、235、236、237、238、239、239a、240、240a、240b、241、242、243、244、245、245a、245b、246、246a、246b、247、248、249、250、250a、251、251a、252、252a、253、253a、254、254a、255、256、257、258、259、259a、260、261、262、262a、262b、263、263a、263b、264、265、266、266a、266b、267、268、268a、268b、269、269a、270、270a、271、271a、271b、272、272a、272b、273、273a、273b、274、274a、274b、275、275a、276、276a、276b、277、278、278a、278b、279、280、281、281a、281b、282、282a、282b、283、283a、283b、284、284a、284b、285、286、287、288、289、289a、289b、290、291、292、293、293a、294、295、296、296a、297、297a、297b、298、298a、299、299a、300、300a、300b、301、301a、301b、302、303、304、305、306、307、307a、307b、308、308a、308b、309、310、310a、310b、311、311a、312、313、314、316、316a、317、318、318a、319、319a、320、320a、320b、321、321a、321b、322、322a、323、323a、324、324a、325、325a、326、326a、327、327a、328、328a、329、329a、330、330a、331、331a、331b、332、332a、332b、333、333a、334、334a、335、335a、336、336a、337、337a、338、338a、339、339a、340、340a、341、341a、342、342a、343、343a、343b、343c、

343d、**344**、**344a**、**344b**、**344c**、**344d**、**345**、**345a**、**346**、**346a**、**346b**、**347**、**347a**、**347b**、**349**、**349a**、**349b**、**350**、**350a**、**351**、**351a**、**351b**、**352**、**352a** 及 **352b**，或其醫藥學上可接受之鹽，前提條件為該化合物在**實例 B1** 中所述之條件下不展現 Y_{min} (6 h) ≥ 70%及/或 Y_{min} (24 h) ≥ 70%。

【4499】 **實施例 141.** 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如**實施例 1 至 140** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【4500】 **實施例 142.** 一種 BCL-X_L 蛋白質，該蛋白質與如**實施例 1 至 140** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽非共價結合。

【4501】 **實施例 143.** 一種三元複合物，該三元複合物包含 BCL-X_L 蛋白質、如**實施例 1 至 140** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及 CRBN 蛋白質。

【4502】 **實施例 144.** 一種用於治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之如**實施例 1 至 140** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如**實施例 141** 之醫藥組合物。

【4503】 **實施例 145.** 如**實施例 144** 之方法，該方法進一步包括投與額外療法或治療劑。

【4504】 **實施例 146.** 如**實施例 145** 之方法，其中該額外療法或治療劑為 ALK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、BCR-Abl 抑制劑、BRaf 抑制劑、CDK2 抑制劑、CDK 4/6 抑制劑、CDK7 抑制劑、CDK9 抑制劑、EGFR 抑制劑、抗 EGFR 抗體、ERK 抑制劑、FGFR1 抑制劑、FGFR2 抑制劑、FGFR3 抑制劑、FGFR4 抑制劑、HER2 抑制劑、JAK2 抑制劑、KRas 抑制劑、MEK 抑制劑、MET 抑制劑、PARP 抑制劑、LSD1 抑制劑、BET 抑制劑、端粒酶抑制劑、TORC1/2 抑制劑、化學療法、放射療法，或其組合。

【4505】 **實施例 147.** 如**實施例 146** 之方法，其中該額外療法或治療劑為 JAK2 抑制劑。

【4506】 **實施例 148.** 如**實施例 147** 之方法，其中該 JAK2 抑制劑為菲達替尼(例如，二鹽酸菲達替尼單水合物)、莫洛替尼(例如，二鹽酸莫洛替尼)、帕克替尼(例如，檸檬酸帕克替尼)、魯索替尼(例如，磷酸魯索替尼)，或其組合。

【4507】 **實施例 149.** 如**實施例 144 至 148** 中任一項之方法，其中該癌症為乳癌、結腸直腸癌、膽管癌、結腸直腸癌、胃腸基質腫瘤、胰臟癌、膀胱癌、腎癌、子宮頸癌、卵巢癌、子宮癌、頭頸癌、血液癌、肺癌、皮膚癌，或其組合。

【4508】 **實施例 150.** 如**實施例 149** 之方法，其中該血液癌為急性淋巴球白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球白血病(CLL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、小淋巴球淋巴瘤(SLL)、原發性血小板增多症、真性紅血球增多症、骨髓纖維化，或其組合。

【4509】 **實施例 151.** 如**實施例 150** 之方法，其中該血液癌為原發性血小板增多症、真性紅血球增多症、骨髓纖維化，或其組合。

【4510】 **實施例 152.** 如**實施例 151** 之方法，其中該骨髓纖維化為原發性骨髓纖維化。

【4511】 **實施例 153.** 如**實施例 151** 之方法，其中該骨髓纖維化為原發性血小板增多症後骨髓纖維化。

【4512】 **實施例 154.** 如**實施例 151** 之方法，其中該骨髓纖維化為真性紅血球增多症後骨髓纖維化。

【4513】 **實施例 155.** 如**實施例 151 至 154** 中任一項之方法，其中該血液癌具有 JAK2 突變(例如，JAK2 V617F)。

【4514】 **實施例 156.** 如**實施例 150** 之方法，其中該 ALL 為 T-ALL。

【4515】 **實施例 157.** 如**實施例 150** 之方法，其中該 AML 為 M6-AML。

【4516】 **實施例 158.** 如**實施例 150** 之方法，其中該 AML 為 M7-AML。

【4517】 **實施例 159.** 一種用於誘導哺乳動物細胞中 Bcl-xL 蛋白質之降解的方

法，該方法包括使該哺乳動物細胞與有效量之如**實施例 1 至 140** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

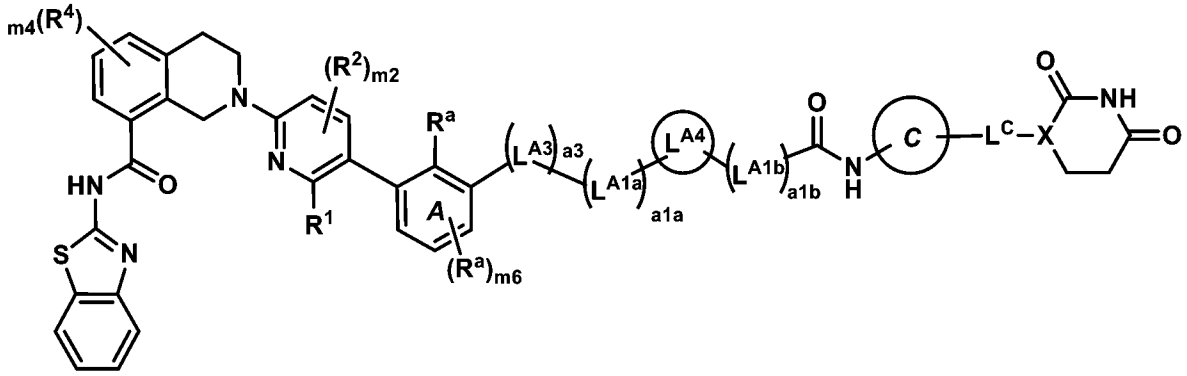
【4518】 **實施例 160.** 如**實施例 159** 之方法，其中該接觸在活體內發生。

【4519】 **實施例 161.** 如**實施例 159** 之方法，其中該接觸在活體外發生。

【4520】 **實施例 162.** 如**實施例 159 至 161** 中任一項之方法，其中該哺乳動物細胞為哺乳動物癌細胞。

示例性式(I-A)實施例

【4521】 **實施例 1.** 一種式**(I-A)**化合物：



式**(I-A)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^1}$ 係選自由以下組成之群：

(a) C(O)OH，

(b) $C(O)N\mathbf{R^dR^e}$，及

(c) $C(O)OC_{1\text{-}6}$烷基，其中該 $C_{1\text{-}6}$烷基視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代；

各 $\mathbf{R^2}$ 及 $\mathbf{R^4}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、$C_{1\text{-}3}$烷基、$C_{1\text{-}3}$鹵烷基、$C_{1\text{-}3}$烷氧基、$C_{1\text{-}3}$鹵烷氧基、OH 及 $N\mathbf{R^dR^e}$；

m2 為 0、1 或 2；

m4 為 0、1、2 或 3；

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{A3}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 1 至 5；

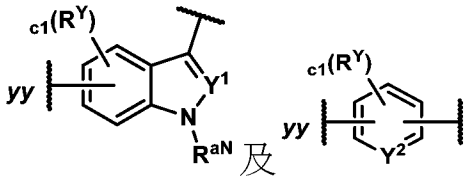
$\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R}^{L}$-及-C($\mathbf{R}^{L}$)$_2$-；且

$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代；

其中各 $\mathbf{R}^{L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-N$\mathbf{R}^{d}\mathbf{R}^{e}$；C(=O)N($\mathbf{R}^{f}$)$_2$；S(O)$_{0-2}$($C_{1-6}$烷基)；S(O)$_{0-2}$($C_{1-6}$鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R}^{f}$)$_2$；-$\mathbf{R}^{b}$；及視情況經 1-6 個 $\mathbf{R}^{c}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

環 C 係選自由以下組成之群：  ；

c1 為 0、1、2 或 3；

各 $\mathbf{R}^{Y}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R}^{a}$ 及 $\mathbf{R}^{b}$；

$\mathbf{R}^{aN}$ 為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{c}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

$\mathbf{Y}^{1}$ 及 $\mathbf{Y}^{2}$ 獨立地為 N、CH 或 C$\mathbf{R}^{Y}$；

yy 表示與 **L** 之連接點；

X 為 CH、C 或 N；

 為單鍵或雙鍵；

$\mathbf{L}^{C}$ 係選自由以下組成之群：一鍵、-CH_2-、-CH$\mathbf{R}^{a}$-、-C($\mathbf{R}^{a}$)$_2$-、-N($\mathbf{R}^{d}$)-及 O，前提條件為當 **X** 為 N 時，則 $\mathbf{L}^{C}$ 不為 O；

各 $\mathbf{R}^{a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) -C_{1-6}烷氧基；

(f) -C_{1-6}鹵烷氧基；

(g) -N$\mathbf{R^dR^e}$；

(h) C(=O)C_{1-6}烷基；

(i) C(=O)C_{1-6}鹵烷基；

(j) C(=O)OH；

(k) C(=O)OC_{1-6}烷基；

(l) C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；

(m) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

(n) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；

(o) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；

(p) S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及

(q) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各自視情況經1-6個$\mathbf{R^c}$取代；

各$\mathbf{R^b}$係獨立地選自由以下組成之群：-($\mathbf{L^b}$)$_b$-$\mathbf{R^{b1}}$及-$\mathbf{R^{b1}}$，其中：

各**b**獨立地為1、2或3；

各-$\mathbf{L^b}$係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；-N(C_{1-3}烷基)-；-S(O)$_{0-2}$-；C(=O)；及C_{1-3}伸烷基；且

各$\mathbf{R^{b1}}$係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10}環烷基、4-10員雜環基、C_{6-10}芳基及5-10員雜芳基，各自視情況經1-3個$\mathbf{R^g}$取代；

各$\mathbf{R^c}$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-N$\mathbf{R^dR^e}$；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-}

$_{6}$ 鹵烷基；C(=O)OH；C(=O)N($\mathbf{R}^{f}$)$_{2}$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6} 烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6} 鹵烷基)；及 S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R}^{f}$)$_{2}$；

各 $\mathbf{R}^{d}$ 及 $\mathbf{R}^{e}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H；C(=O)C_{1-6} 烷基；C(=O)C_{1-6} 鹵烷基；C(=O)OC_{1-6} 烷基；C(=O)OC_{1-6} 鹵烷基；C(=O)N($\mathbf{R}^{f}$)$_{2}$；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} 烷基)；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} 鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R}^{f}$)$_{2}$；及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{h}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

各 $\mathbf{R}^{f}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H 及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{h}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

各 $\mathbf{R}^{g}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R}^{h}$；C_{1-3} 烷基；及 C_{1-3} 鹵烷基；且

各 $\mathbf{R}^{h}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6} 烷氧基；-C_{1-6} 鹵烷氧基；-NH_2；-N(H)(C_{1-3} 烷基)；及-N(C_{1-3} 烷基)$_{2}$。

【4522】 **實施例 2.** 如**實施例 1** 之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 2 至 5。

【4523】 **實施例 3.** 如**實施例 1** 或 **2** 之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 3。

【4524】 **實施例 4.** 如**實施例 1** 或 **2** 之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 4。

【4525】 **實施例 5.** 如**實施例 1** 或 **2** 之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 2 或 5。

【4526】 **實施例 6.** 如**實施例 1 至 5** 中任一項之化合物，其中 **a3** 為 1。

【4527】 **實施例 7.** 如**實施例 1 至 6** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A3}$ 為-O-。

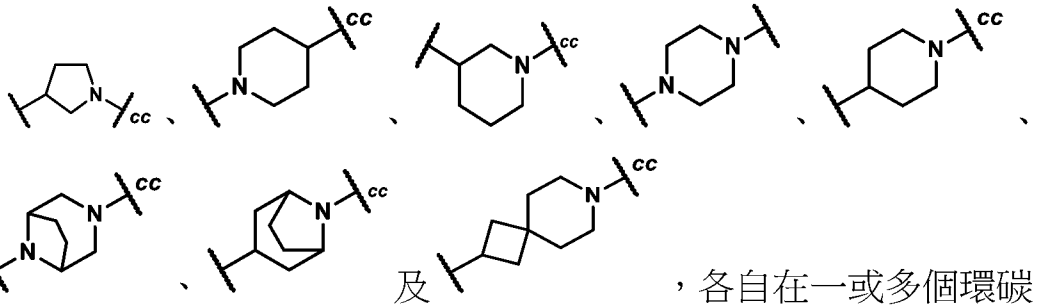
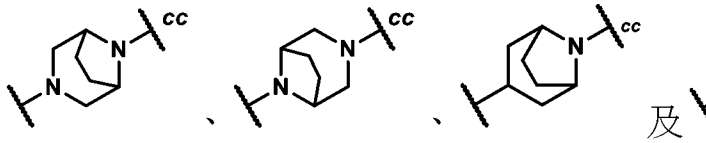
【4528】 **實施例 8.** 如**實施例 1 至 5** 中任一項之化合物，其中 **a3** 為 0。

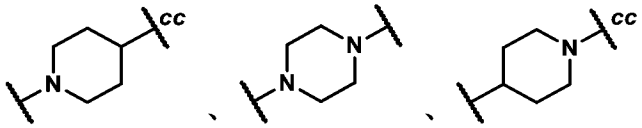
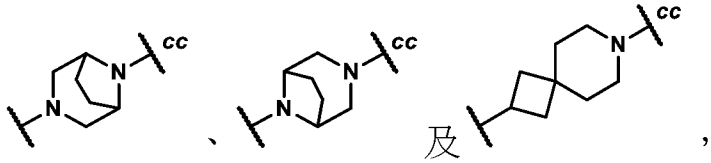
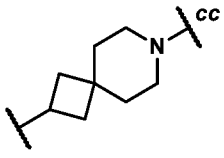
【4529】 **實施例 9.** 如**實施例 1 至 8** 中任一項之化合物，其中每次出現之 $\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為-CH_2-。

【4530】 **實施例 10.** 如**實施例 1 至 8** 中任一項之化合物，其中一次出現之 $\mathbf{L}^{A1a}$ 為-CH$\mathbf{R}^{L}$-或-C($\mathbf{R}^{L}$)$_{2}$-；其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A1a}$ 為-CH_2-；且每次出現之 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為-CH_2-。

【4531】 **實施例 11.** 如**實施例 1 至 8** 中任一項之化合物，其中一次出現之 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為-CH$\mathbf{R}^{L}$-或-C($\mathbf{R}^{L}$)$_{2}$-；其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為-CH_2-；且每次出現之 $\mathbf{L}^{A1a}$ 為-CH_2-。

【4532】 **實施例 12.** 如**實施例 1 至 11** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A4}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代之 4-10 員伸雜環基。

【4533】 **實施例 13.** 如**實施例 1 至 12** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：  、  及，各自在一或多個環碳原子處視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代，其中 ***cc*** 表示與 $\mathbf{L^{A1b}}$ 之連接點；或

其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：  、  及  ，各自在一或多個環碳原子處視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代，其中 ***cc*** 表示與 $\mathbf{L^{A1b}}$ 之連接點。

【4534】 **實施例 14.** 如**實施例 12** 或 **13** 之化合物，其中存在於 $\mathbf{L^{A4}}$ 上之各 $\mathbf{R^a}$ 獨立地為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【4535】 **實施例 15.** 如**實施例 1 至 11** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 C_{3-10} 伸環烷基。

【4536】 **實施例 16.** 如**實施例 1 至 11** 或 **15** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 1,4-伸環己基。

【4537】 **實施例 17.** 如**實施例 1 至 11** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 為伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代。

【4538】 **實施例 18.** 如**實施例 1 至 11** 或 **17** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 1,4-伸苯基。

【4539】 **實施例 19.** 如**實施例 1 至 11** 或 **17** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 為 1,2-伸苯基或 1,3-伸苯基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代。

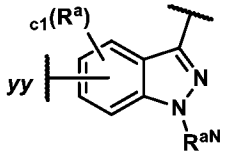
【4540】 **實施例 20.** 如**實施例 1 至 19** 中任一項之化合物，其中 **m6** 為 0。

【4541】 **實施例 21.** 如**實施例 1 至 20** 中任一項之化合物，其中存在於**環 A** 上之 $\mathbf{R^a}$ 為視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-3} 烷基。

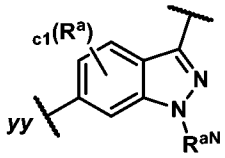
【4542】 **實施例 22.** 如**實施例 1 至 21** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH。

【4543】 **實施例 23.** 如**實施例 1 至 22** 中任一項之化合物，其中 **m2** 為 0。

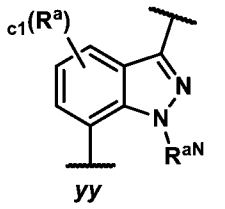
【4544】 **實施例 24.** 如**實施例 1 至 23** 中任一項之化合物，其中 **m4** 為 0。

【4545】 **實施例 25.** 如**實施例 1 至 24** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為 

。

【4546】 **實施例 26.** 如**實施例 1 至 25** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為 

。

【4547】 **實施例 27.** 如**實施例 1 至 25** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為 

。

【4548】 **實施例 28.** 如**實施例 1 至 27** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基。

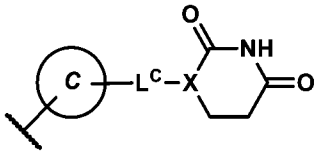
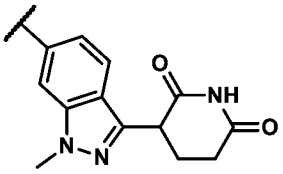
【4549】 **實施例 29.** 如**實施例 1 至 28** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^{aN}}$ 為甲基。

【4550】 **實施例 30.** 如**實施例 1 至 29** 中任一項之化合物，其中 **c1** 為 0。

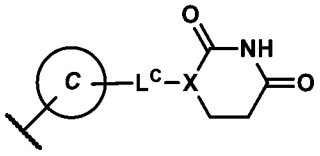
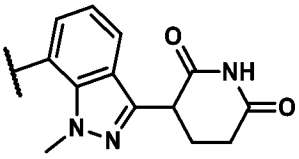
【4551】 **實施例 31.** 如**實施例 1 至 30** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^C}$ 為一鍵。

【4552】 **實施例 32.** 如**實施例 1 至 31** 中任一項之化合物，其中 **X** 為 CH。

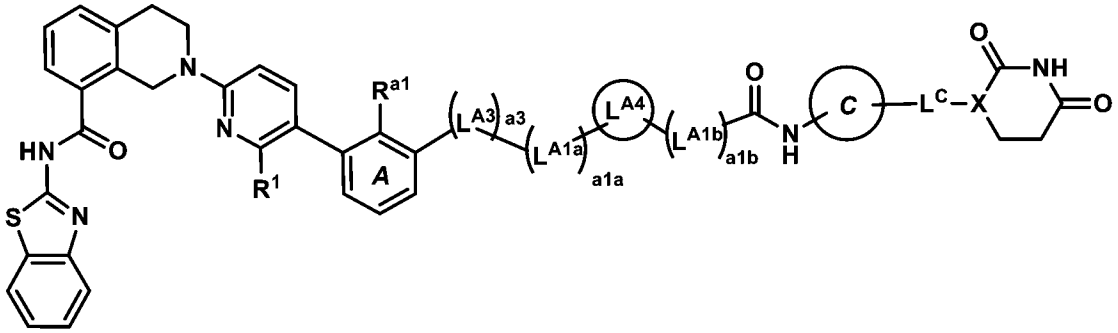
【4553】 **實施例 33.** 如**實施例 1 至 24** 中任一項之化合物，其中該


部分為  。

【4554】 **實施例 34.** 如**實施例 1 至 24** 中任一項之化合物，其中該


部分為  。

【4555】 **實施例 35.** 如**實施例 1** 之化合物，其中該式**(I-A)**化合物為式**(I-A-1)**化合物：



式**(I-A-1)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C(O)OH 或 $C(O)OC_{1-6}$烷基；

R^{a1} 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基；

a3 為 0 或 1；

L^{A3} 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 1 至 5；

L^{A1a} 及 **L^{A1b}** 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；且

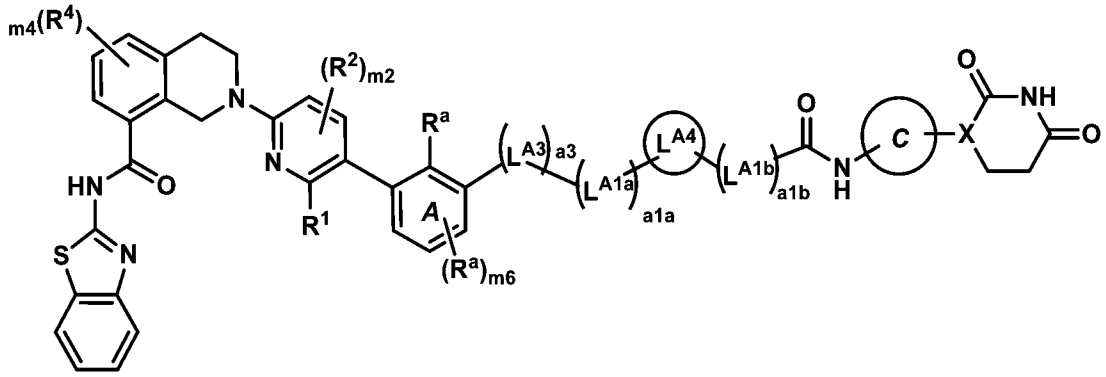
L^{A4} 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 **R^a** 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 **R^a** 取代。

【4556】 **實施例 36.** 如**實施例 1** 之化合物，其中該式**(I-A)**化合物為式**(I-A-2)**

化合物：



式**(I-A-2)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

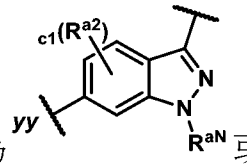
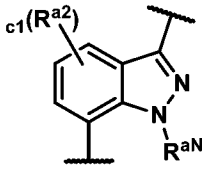
a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 1 至 5；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R^L}$-及-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；

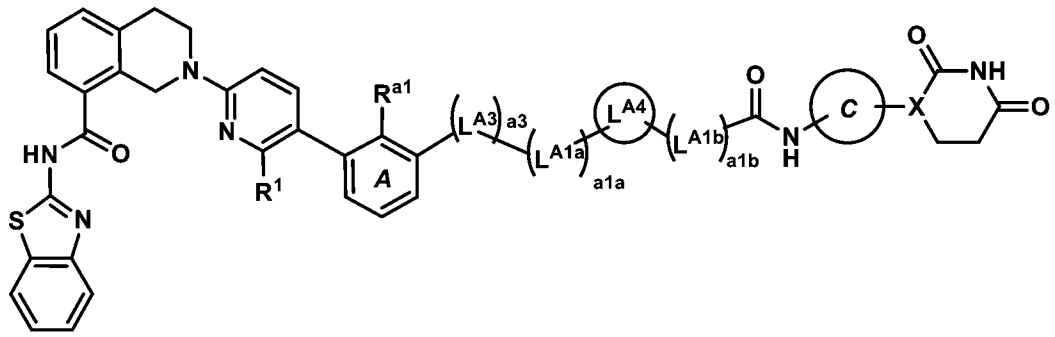
$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；且

環 C 為  或  ，其中：**c1** 為 0 或 1；$\mathbf{R^{a2}}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基；且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3}烷基。

【4557】 **實施例 37.** 如**實施例 1**、**35** 或 **36** 中任一項之化合物，其中該式**(I-A)**、該式**(I-A-1)**或該式**(I-A-2)**化合物為式**(I-A-3)**化合物：



式**(I-A-3)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH 或 $C(O)OC_{1-6}$ 烷基；

$\mathbf{R^{a1}}$ 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3} 烷基)-；

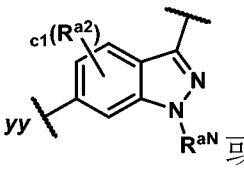
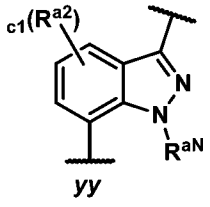
a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 1 至 5 (例如，2 至 5)；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CHR^L-$及$-C(R^L)_2-$；

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；且

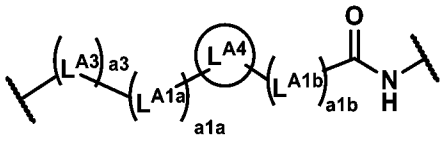
環 C 為  或  ，其中：**c1** 為 0 或 1；$\mathbf{R^{a2}}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基；且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基。

【4558】 **實施例 38.** 如**實施例 36** 或 **37** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH。

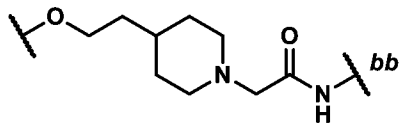
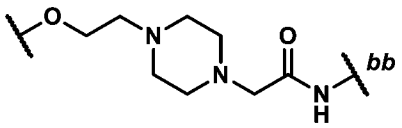
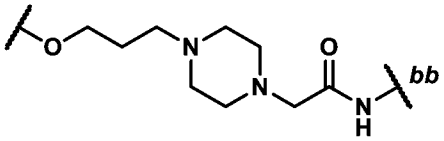
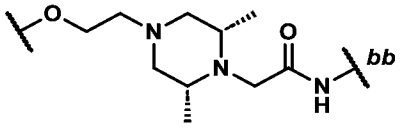
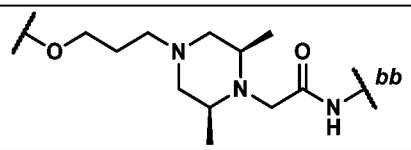
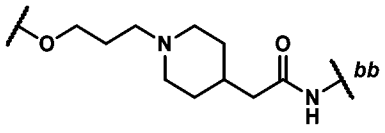
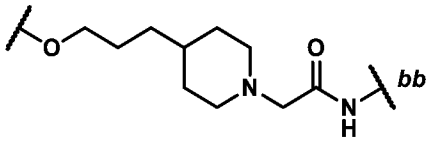
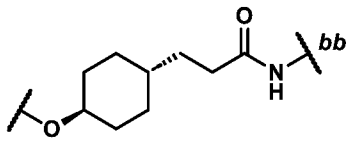
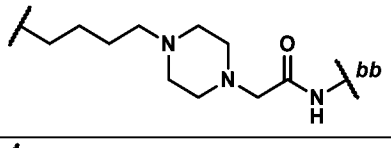
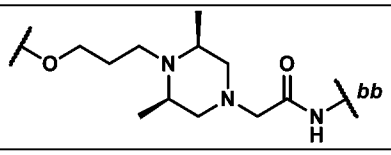
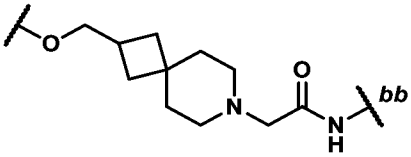
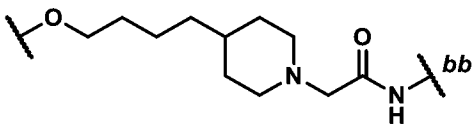
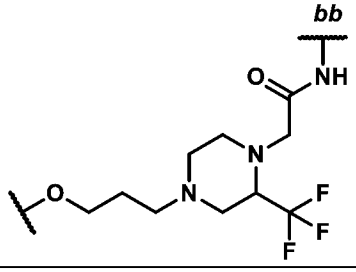
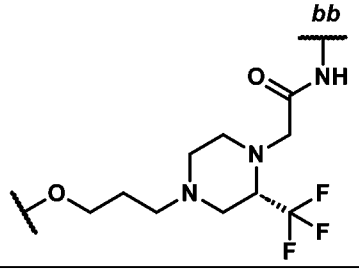
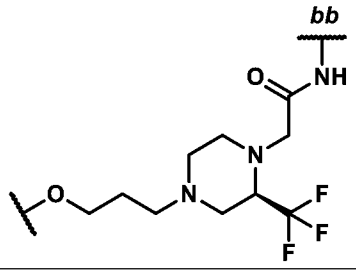
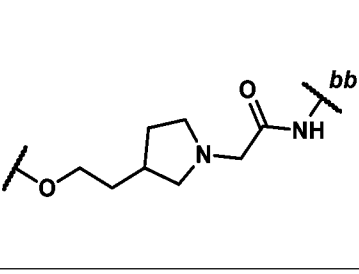
【4559】 **實施例 39.** 如**實施例 35 至 38** 中任一項之化合物，其中 **c1** 為 0。

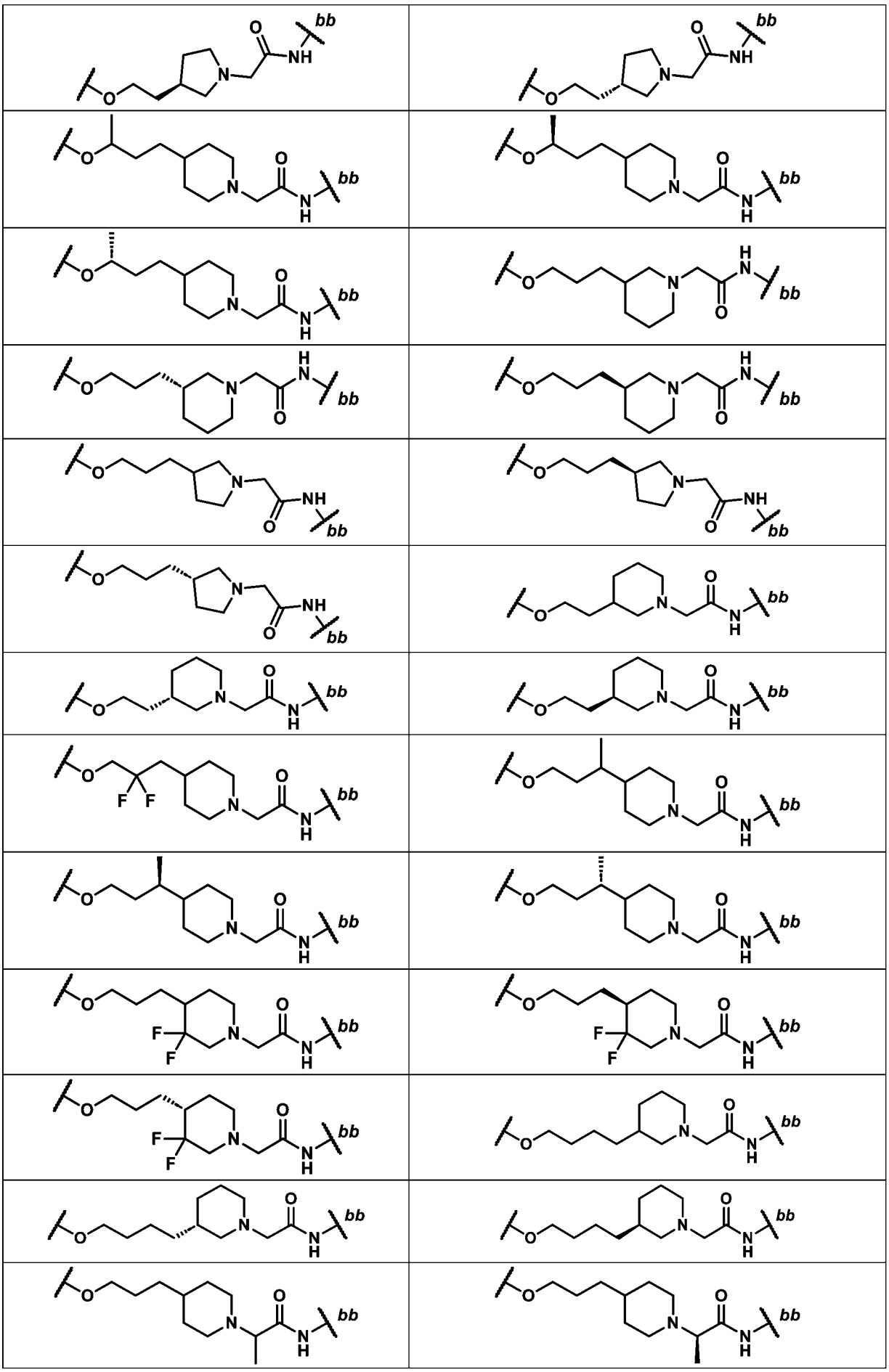
【4560】 **實施例 40.** 如**實施例 35 至 39** 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b** 為

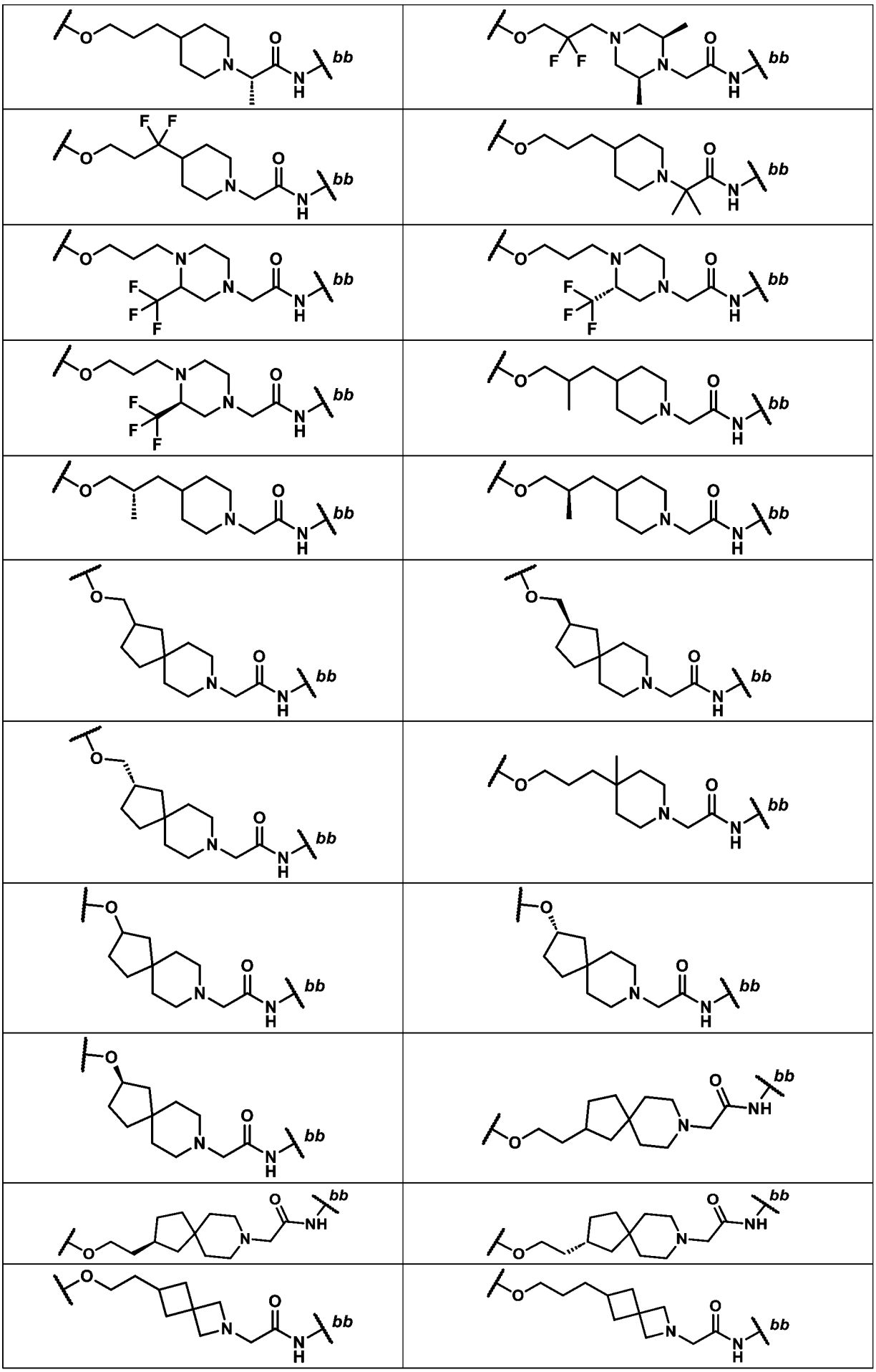
2至5。

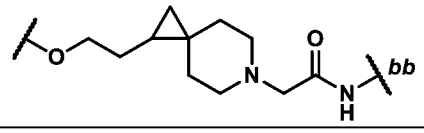
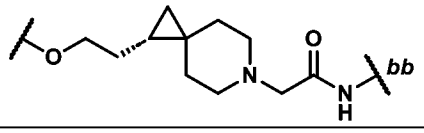
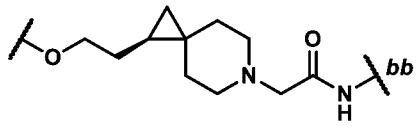
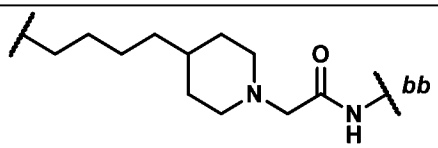
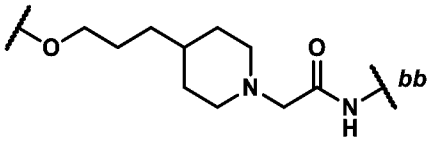
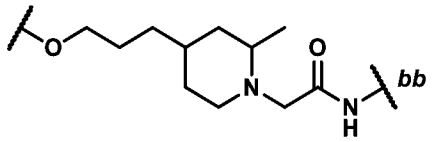
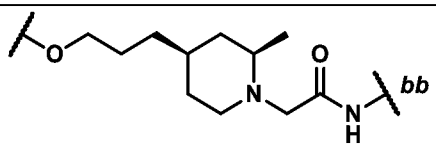
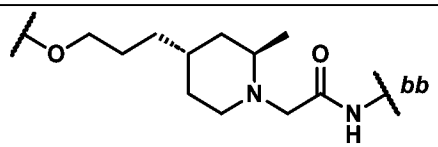
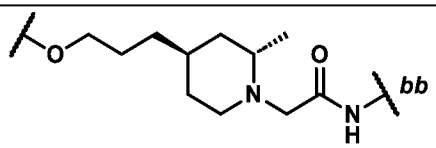
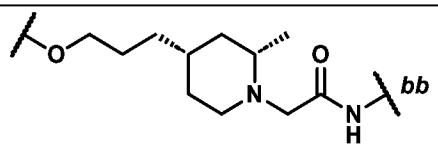
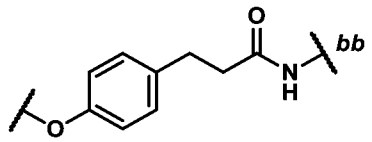
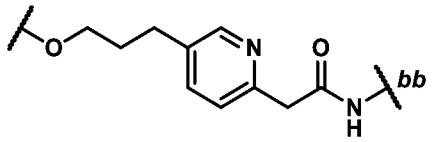
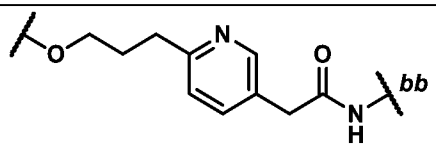
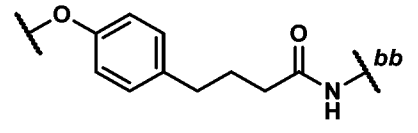
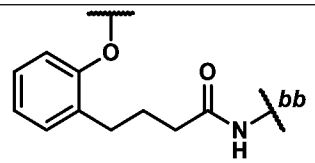
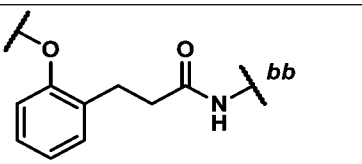
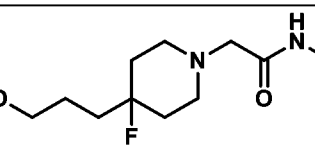
【4561】 **實施例 41.** 如**實施例 1** 或 **35 至 40** 中任一項之化合物，其中該  部分係選自**表(L-I-A)**中所描繪之基團：

表(L-I-A)

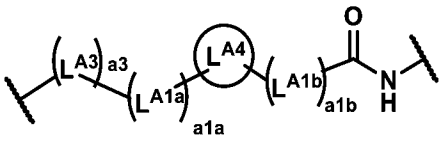
	
	
	
	
	
	
	
	

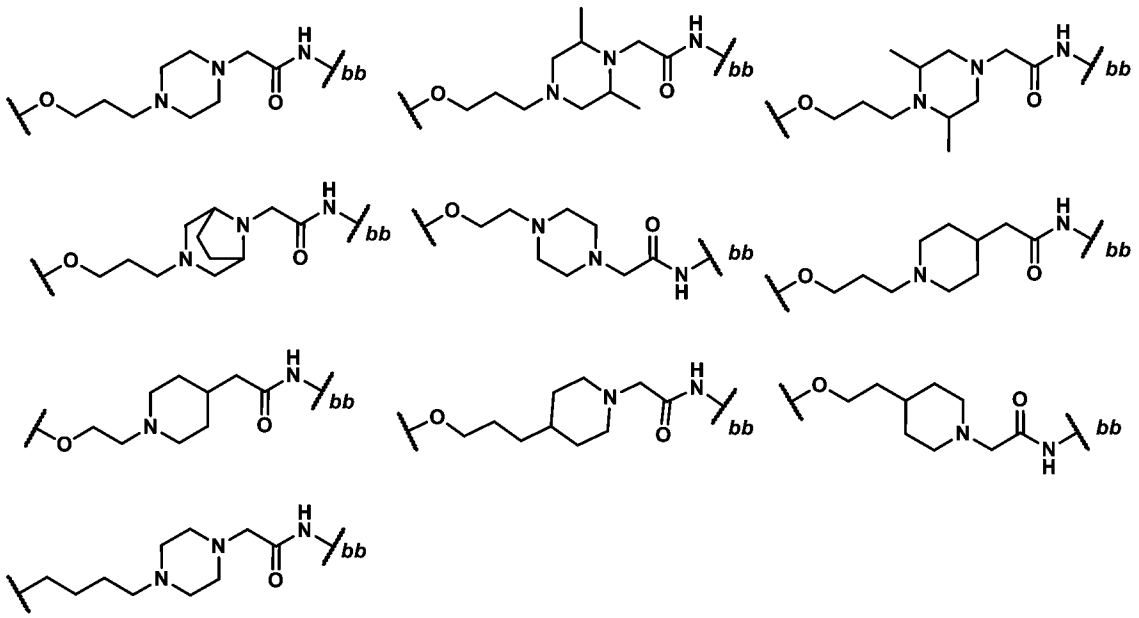




其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點；或

其中該  部分係選自由以下組成之群：



其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4562】　**實施例 42.** 如**實施例 1 至 41** 中任一項之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之 **101**、**102**、**103**、**104**、**105**、**106**、**107**、**116**、**116a**、**117**、**117a**、**120**、**121**、**122**、**124**、**124a**、**125**、**125a**、**126**、**127**、**128**、**129**、**130**、**131**、**131a**、**132**、**134**、**156**、**158**、**159**、**159a**、**160**、**160a**、**160b**、**162**、**162a**、**162b**、**164**、**164a**、**164b**、**166**、**167**、**167a**、**167b**、**169**、**169a**、**169b**、**170**、**173**、**173a**、**173b**、**177**、**177a**、**180**、**180a**、**180b**、**181**、**186**、**186a**、**186b**、**187**、**187a**、**187b**、**193**、**193a**、**193b**、**196**、**197**、**197a**、**197b**、**202**、**202a**、**202b**、**203**、**207**、**207a**、**207b**、**209**、**209a**、**210**、**210a**、**210b**、**213**、**216**、**216a**、**216b**、**218**、**218a**、**218b**、**219**、**219a**、**219b**、**226**、**229**、**231**、**231a**、**231b**、**240**、**240a**、**240b**、**243**、**245**、**245a**、**245b**、**246**、**246a**、**246b**、**262**、**262a**、**262b**、**263**、**263a**、**263b**、**267**、**268**、**268a**、**268b**、**272**、**272a**、**272b**、**277**、**280**、**286**、**289**、**289a**、**289b**、**292**、**295**、**302**、**309**、**313**、**317**、**343**、**343a**、**343b**、**343c**、**343d** 及 **357**，或其醫藥學上可接受之鹽；或

該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之 **101**、**102**、**103**、**104**、**105**、**106**、**107**、**116**、**116a**、**117**、**117a**、**120**、**121**、**122**、**124**、**124a**、**125**、**125a**、

126、**127**、**128**、**129**、**130**、**131**、**131a**、**132**、**134**、**156**、**158**、**159**、**159a**、**160**、**160a**、**160b**、**162**、**162a**、**162b**、**164**、**164a**、**164b**、**166**、**167**、**167a**、**167b**、**169**、**169a**、**169b**、**170**、**173**、**173a**、**173b**、**177**、**177a**、**180**、**180a**、**180b**、**181**、**186**、**186a**、**187**、**187a**、**187b**、**193**、**193a**、**193b**、**196**、**197**、**197a**、**197b**、**202**、**202a**、**202b**、**203**、**207**、**207a**、**207b**、**209**、**209a**、**210**、**210a**、**213**、**216**、**216a**、**216b**、**218**、**218a**、**219**、**219a**、**219b**、**226**、**229**、**231**、**231a**、**231b**、**240**、**240a**、**240b**、**243**、**245**、**245a**、**245b**、**246**、**246a**、**246b**、**262**、**262a**、**262b**、**263**、**263a**、**263b**、**267**、**268**、**268a**、**268b**、**272**、**272a**、**272b**、**277**、**280**、**286**、**289**、**289a**、**289b**、**292**、**295**、**302**、**309**、**313**、**317**、**343**、**343a**、**343b**、**343c** 及 **343d**，或其醫藥學上可接受之鹽；或

該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之 **101**、**102**、**103**、**104**、**105**、**106**、**107**、**116**、**116a**、**117**、**117a**、**120**、**121**、**122**、**124**、**124a**、**125**、**125a**、**126**、**127**、**128**、**129**、**130**、**131**、**131a**、**132**、**134**、**156**、**158**、**159**、**159a**、**160**、**160a**、**160b**、**162**、**162a**、**162b**、**164**、**164a**、**164b**、**166**、**167**、**167a**、**167b**、**169**、**169a**、**169b**、**170**、**173**、**173a**、**173b**、**177**、**177a**、**180**、**180a**、**180b**、**181**、**186**、**186a**、**187**、**187a**、**187b**、**193**、**193a**、**193b**、**196**、**197**、**197a**、**197b**、**202**、**202a**、**202b**、**203**、**207**、**207a**、**207b**、**209**、**209a**、**210**、**210a**、**213**、**216**、**216a**、**216b**、**218**、**218a**、**219**、**219a**、**219b**、**226**、**229**、**231**、**231a**、**231b**、**240**、**240a**、**240b**、**243**、**245**、**245a**、**245b**、**246**、**246a**、**246b**、**262**、**262a**、**262b**、**263**、**263a**、**263b**、**267**、**268**、**268a**、**268b**、**272**、**272a**、**272b**、**277**、**280**、**286**、**289**、**289a**、**289b**、**292**、**295**、**302**、**309**、**313** 及 **317**，或其醫藥學上可接受之鹽；或

該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之 **101**、**102**、**103**、**104**、**105**、**106**、**107**、**116**、**116a**、**117**、**117a**、**120**、**121**、**122**、**124**、**124a**、**125**、**125a**、**126**、**127**、**128**、**129**、**130**、**131**、**131a**、**132**、**134**、**156**、**158**、**159**、**159a**、**160**、

160a、**160b**、**162**、**162a**、**162b**、**164**、**164a**、**164b**、**166**、**167**、**167a**、**167b**、**169**、**169a**、**169b**、**170**、**173**、**173a**、**173b**、**177**、**177a**、**180**、**180a**、**180b**、**181**、**186**、**186a**、**187**、**187a**、**187b**、**193**、**193a**、**193b**、**196**、**197**、**197a**、**197b**、**202**、**202a**、**202b**、**203**、**207**、**207a**、**207b**、**209**、**209a**、**210**、**210a**、**213**、**216**、**216a**、**216b**、**218**、**218a**、**219**、**219a**、**219b**、**226**、**229**、**231**、**231a**、**231b**、**240**、**240a**、**240b**、**243**、**245**、**245a**、**245b**、**246**、**246a**、**246b**、**262**、**262a**、**262b**、**263**、**263a**、**263b**、**267**、**268**、**268a**、**268b**、**272**、**272a**、**272b**、**277**、**280**、**286**、**289**、**289a** 及 **289b**，或其醫藥學上可接受之鹽；或

該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之 **101**、**102**、**103**、**104**、**105**、**106**、**107**、**116**、**116a**、**117**、**117a**、**120**、**121**、**122**、**124**、**124a**、**125**、**125a**、**126**、**127**、**128**、**129**、**130**、**131**、**131a**、**132**、**134**、**156**、**158**、**159**、**159a**、**160**、**160a**、**160b**、**162**、**162a**、**162b**、**164**、**164a**、**164b**、**166**、**167**、**167a**、**167b**、**169**、**169a**、**169b**、**170**、**173**、**173a**、**173b**、**177**、**177a**、**180**、**180a**、**180b**、**181**、**186**、**186a**、**187**、**187a**、**187b**、**193**、**193a**、**193b**、**196**、**197**、**197a**、**197b**、**202**、**202a**、**202b**、**203**、**207**、**207a**、**207b**、**209**、**209a**、**210**、**210a**、**213**、**216**、**216a**、**216b**、**218**、**218a**、**219**、**219a**、**219b**、**226**、**229**、**231**、**231a**、**231b**、**240**、**240a** 及 **240b**，或其醫藥學上可接受之鹽；或

該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之 **101**、**102**、**103**、**104**、**105**、**106**、**107**、**116**、**116a**、**117**、**117a**、**120**、**121**、**122**、**124**、**124a**、**125**、**125a**、**126**、**127**、**128**、**129**、**130**、**131**、**131a**、**132**、**134** 及 **156**，或其醫藥學上可接受之鹽。

【4563】 **實施例 43.** 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如**實施例 1 至 42** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【4564】 **實施例 44.** 如**實施例 1 至 42** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受

之鹽或如**實施例 43** 之醫藥組合物，其係用於治療中。

【4565】 **實施例 45.** 如**實施例 1 至 42** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如**實施例 43** 之醫藥組合物，其係用於治療選自由原發性血小板增多症、真性紅血球增多症、骨髓纖維化及其組合組成之群的癌症。

【4566】 **實施例 46.** 如**實施例 45** 之化合物或醫藥組合物及選自由菲達替尼(例如，二鹽酸菲達替尼單水合物)、莫洛替尼(例如，二鹽酸莫洛替尼)、帕克替尼(例如，檸檬酸帕克替尼)、魯索替尼(例如，磷酸魯索替尼)及其組合組成之群的額外治療劑或療法，其係用於治療中。

【4567】 **實施例 47.** 如**實施例 46** 之化合物或醫藥組合物及選自由菲達替尼(例如，二鹽酸菲達替尼單水合物)、莫洛替尼(例如，二鹽酸莫洛替尼)、帕克替尼(例如，檸檬酸帕克替尼)、魯索替尼(例如，磷酸魯索替尼)及其組合組成之群的額外治療劑或療法，其係用於治療選自由原發性血小板增多症、真性紅血球增多症、骨髓纖維化及其組合組成之群的癌症。

【4568】 **實施例 48.** 如**實施例 1 至 42** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如**實施例 43** 之醫藥組合物，其係用於治療選自由原發性血小板增多症、真性紅血球增多症、骨髓纖維化及其組合組成之群的癌症之方法中，該方法包括向個體投與治療有效量之如**實施例 1 至 42** 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如**實施例 43** 之醫藥組合物。

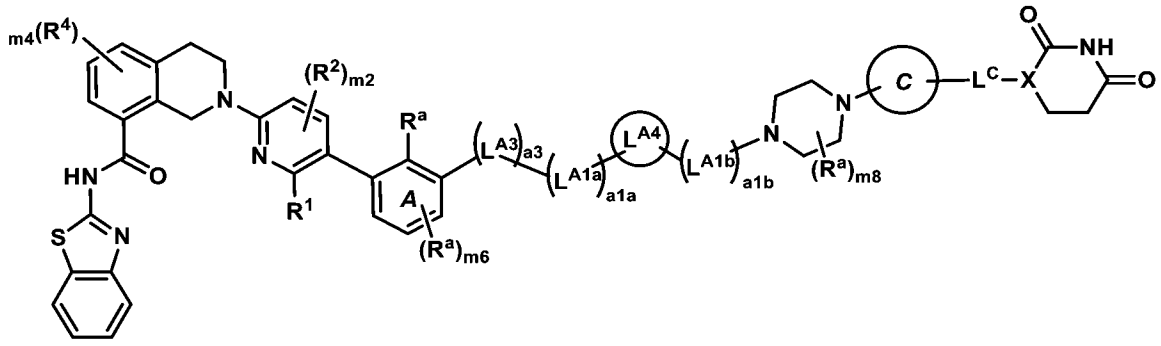
【4569】 **實施例 49.** 如**實施例 48** 之化合物或醫藥組合物，其中該方法包括向該個體投與治療有效量之選自由菲達替尼(例如，二鹽酸菲達替尼單水合物)、莫洛替尼(例如，二鹽酸莫洛替尼)、帕克替尼(例如，檸檬酸帕克替尼)、魯索替尼(例如，磷酸魯索替尼)及其組合組成之群的額外治療劑或療法。

【4570】 **實施例 50.** 如**實施例 49** 之化合物或醫藥組合物，其中如**實施例 1 至 42** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如**實施例 43** 之醫藥組合物及

該額外治療劑或療法係同時、獨立或依序投與。

示例性式(I-E)實施例

【4571】 **實施例 1.** 一種式**(I-E)**化合物：



式**(I-E)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 係選自由以下組成之群：

(a) C(O)OH，

(b) C(O)N**R^dR^e**，及

(c) C(O)OC_{1-6}烷基，其中該 C_{1-6}烷基視情況經 1-3 個 **R^c** 取代；

各 **R^2** 及 **R^4** 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、OH 及 N**R^dR^e**；

m2 為 0、1 或 2；

m4 為 0、1、2 或 3；

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

L^{A3} 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

L^{A1a} 及 **L^{A1b}** 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH**R^L**-及-C(**R^L**)$_2$-；且

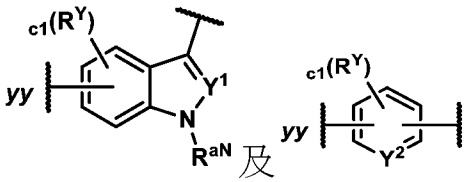
L^{A4} 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代；

其中各 $\mathbf{R^L}$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-N$\mathbf{R^d R^e}$；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；-$\mathbf{R^b}$；及視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$取代之 C_{1-6}烷基；

m8 為 0、1 或 2；

環 C 係選自由以下組成之群：  ；

c1 為 0、1、2 或 3；

各 $\mathbf{R^Y}$係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^a}$及 $\mathbf{R^b}$；

$\mathbf{R^{aN}}$為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$取代之 C_{1-6}烷基；

$\mathbf{Y^1}$及 $\mathbf{Y^2}$獨立地為 N、CH 或 C$\mathbf{R^Y}$；

yy 表示與 **L** 之連接點；

X 為 CH、C 或 N；

為單鍵或雙鍵；

$\mathbf{L^C}$係選自由以下組成之群：一鍵、-CH_2-、-CH$\mathbf{R^a}$-、-C($\mathbf{R^a}$)$_2$-、-N($\mathbf{R^d}$)-及 O，前提條件為當 **X** 為 N 時，則 $\mathbf{L^C}$不為 O；

各 $\mathbf{R^a}$係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) -C_{1-6}烷氧基；

(f) -C_{1-6}鹵烷氧基；

(g) -N$\mathbf{R^dR^e}$；

(h) C(=O)C_{1-6}烷基；

(i) C(=O)C_{1-6}鹵烷基；

(j) C(=O)OH；

(k) C(=O)OC_{1-6}烷基；

(l) C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；

(m) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

(n) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；

(o) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；

(p) S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及

(q) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各自視情況經1-6個$\mathbf{R^c}$取代；

各$\mathbf{R^b}$係獨立地選自由以下組成之群：-($\mathbf{L^b}$)$_\mathbf{b}$-$\mathbf{R^{b1}}$及-$\mathbf{R^{b1}}$，其中：

各**b**獨立地為1、2或3；

各-$\mathbf{L^b}$係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；-N(C_{1-3}烷基)-；-S(O)$_{0-2}$-；C(=O)；及C_{1-3}伸烷基；且

各$\mathbf{R^{b1}}$係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10}環烷基、4-10員雜環基、C_{6-10}芳基及5-10員雜芳基，各自視情況經1-3個$\mathbf{R^g}$取代；

各$\mathbf{R^c}$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-N$\mathbf{R^dR^e}$；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；C(=O)OH；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；及S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

各$\mathbf{R^d}$及$\mathbf{R^e}$係獨立地選自由以下組成之群：H；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{1-$

$_2$(C_{1-6}鹵烷基)；$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$；及視情況經 1-3 個 R^h 取代之 C_{1-6}烷基；

各 R^f 係獨立地選自由以下組成之群：H 及視情況經 1-3 個 R^h 取代之 C_{1-6}烷基；

各 R^g 係獨立地選自由以下組成之群：R^h；C_{1-3}烷基；及 C_{1-3}鹵烷基；且

各 R^h 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；$-NH_2$；-N(H)(C_{1-3}烷基)；及-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

【4572】 **實施例 2.** 如**實施例 1** 之化合物，其中 m8 為 0。

【4573】 **實施例 3.** 如**實施例 1** 或 **2** 之化合物，其中 **a3** 為 1。

【4574】 **實施例 4.** 如**實施例 1 至 3** 中任一項之化合物，其中 L^{A3} 為-O-。

【4575】 **實施例 5.** 如**實施例 1 至 4** 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 3。

【4576】 **實施例 6.** 如**實施例 1 至 4** 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 4。

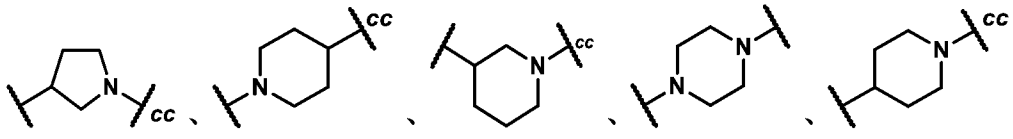
【4577】 **實施例 7.** 如**實施例 1 至 4** 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 2 或 5。

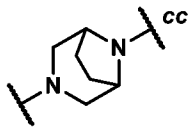
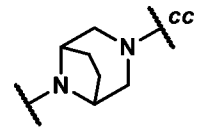
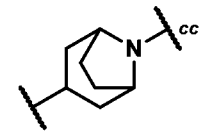
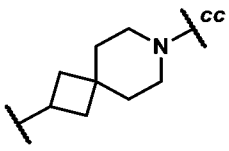
【4578】 **實施例 8.** 如**實施例 1 至 7** 中任一項之化合物，其中每次出現之 L^{A1a} 及 L^{A1b} 為-CH_2-。

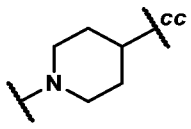
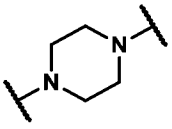
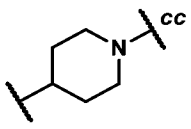
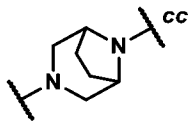
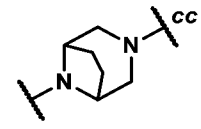
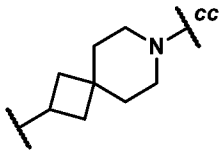
【4579】 **實施例 9.** 如**實施例 1 至 7** 中任一項之化合物，其中一次出現之 L^{A1a} 為-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；其餘每次出現之 L^{A1a} 為-CH_2-；且每次出現之 L^{A1b} 為-CH_2-。

【4580】 **實施例 10.** 如**實施例 1 至 7** 中任一項之化合物，其中一次出現之 L^{A1b} 為-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；其餘每次出現之 L^{A1b} 為-CH_2-；且每次出現之 L^{A1a} 為-CH_2-。

【4581】 **實施例 11.** 如**實施例 1 至 10** 中任一項之化合物，其中 L^{A4} 為視情況經 1-3 個 R^a 取代之 4-10 員伸雜環基。

【4582】 **實施例 12.** 如**實施例 1 至 11** 中任一項之化合物，其中 L^{A4} 係選自由以下組成之群：  、

 、  、  及  ，各自在一或多個環碳原子處視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代，其中 ***cc*** 表示與 $\mathbf{L^{A1b}}$ 之連接點；或

其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  及  ，各自在一或多個環碳原子處視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代，其中 ***cc*** 表示與 $\mathbf{L^{A1b}}$ 之連接點。

【4583】 **實施例 13.** 如**實施例 11** 或 **12** 之化合物，其中存在於 $\mathbf{L^{A4}}$ 上之各 $\mathbf{R^a}$ 獨立地為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【4584】 **實施例 14.** 如**實施例 1 至 10** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 C_{3-10} 伸環烷基。

【4585】 **實施例 15.** 如**實施例 1 至 10** 或 **14** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 1,4-伸環己基。

【4586】 **實施例 16.** 如**實施例 1 至 10** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 為伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代。

【4587】 **實施例 17.** 如**實施例 1 至 10** 或 **16** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 1,4-伸苯基。

【4588】 **實施例 18.** 如**實施例 1 至 10** 或 **16** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 為 1,2-伸苯基或 1,3-伸苯基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代。

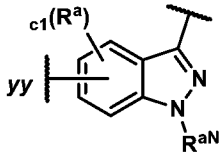
【4589】 **實施例 19.** 如**實施例 1 至 18** 中任一項之化合物，其中 **m6** 為 0。

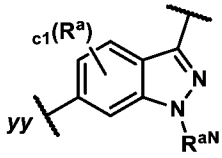
【4590】 **實施例 20.** 如**實施例 1 至 19** 中任一項之化合物，其中存在於**環 A** 上之 $\mathbf{R^a}$ 為視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-3} 烷基。

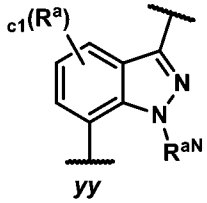
【4591】 **實施例 21.** 如**實施例 1 至 20** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH。

【4592】 **實施例 22.** 如**實施例 1 至 21** 中任一項之化合物，其中 **m2** 為 0。

【4593】 **實施例 23.** 如**實施例 1 至 22** 中任一項之化合物，其中 **m4** 為 0。

【4594】 **實施例 24.** 如**實施例 1 至 23** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為  。

【4595】 **實施例 25.** 如**實施例 1 至 24** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為  。

【4596】 **實施例 26.** 如**實施例 1 至 24** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為  。

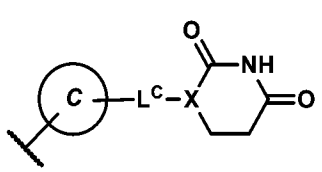
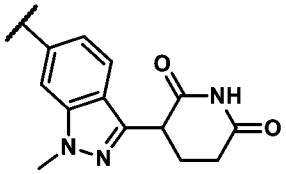
【4597】 **實施例 27.** 如**實施例 1 至 26** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基。

【4598】 **實施例 28.** 如**實施例 1 至 27** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^{aN}}$ 為甲基。

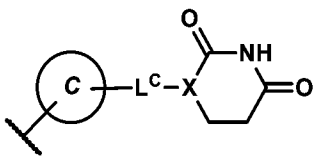
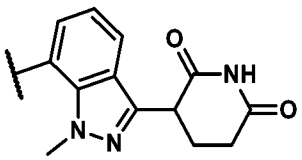
【4599】 **實施例 29.** 如**實施例 1 至 27** 中任一項之化合物，其中 **c1** 為 0。

【4600】 **實施例 30.** 如**實施例 1 至 29** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^C}$ 為一鍵。

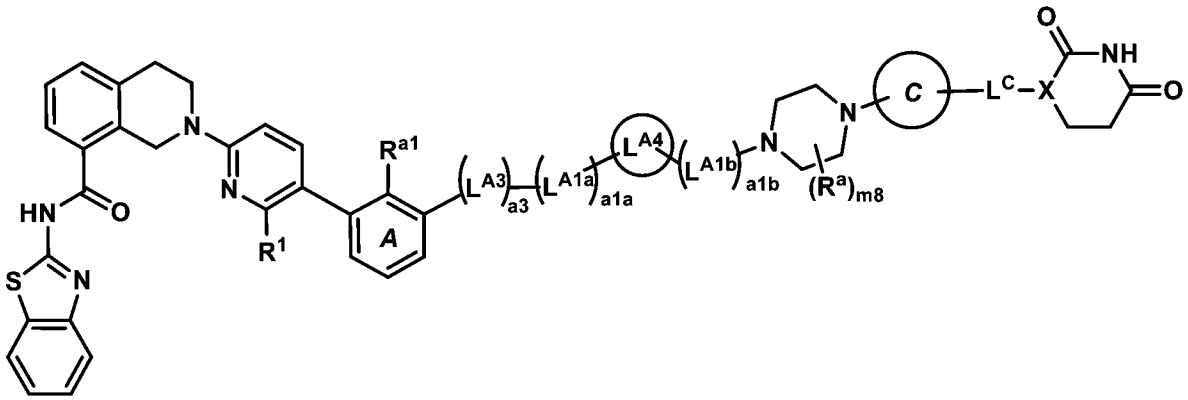
【4601】 **實施例 31.** 如**實施例 1 至 30** 中任一項之化合物，其中 **X** 為 CH。

【4602】 **實施例 32.** 如**實施例 1 至 23** 中任一項之化合物，其中該  部分為  。

【4603】 **實施例 33.** 如**實施例 1 至 23** 中任一項之化合物，其中該


部分為

。

【4604】 **實施例 34.** 如**實施例 1** 之化合物，其中該化合物為式**(I-E-1)**化合物：



式**(I-E-1)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C(O)OH 或 $C(O)OC_{1-6}$烷基；

R^{a1} 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基；

a3 為 0 或 1；

L^{A3} 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

L^{A1a} 及 **L^{A1b}** 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；且

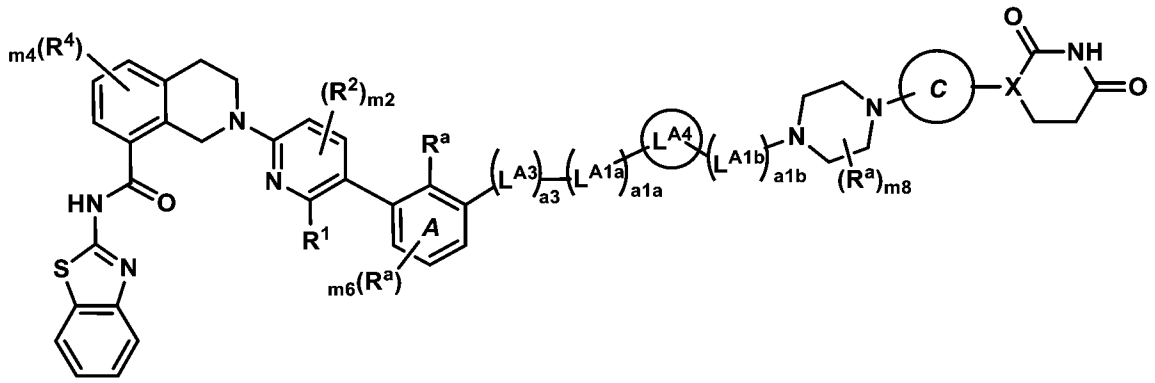
L^{A4} 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 **R^a** 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 **R^a** 取代；且

m8 為 0、1 或 2。

【4605】 **實施例 35.** 如**實施例 1** 之化合物，其中該化合物為式**(I-E-2)**化合物：



式**(I-E-2)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

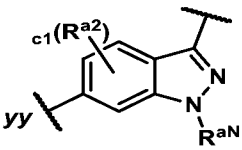
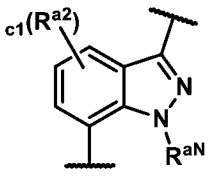
$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

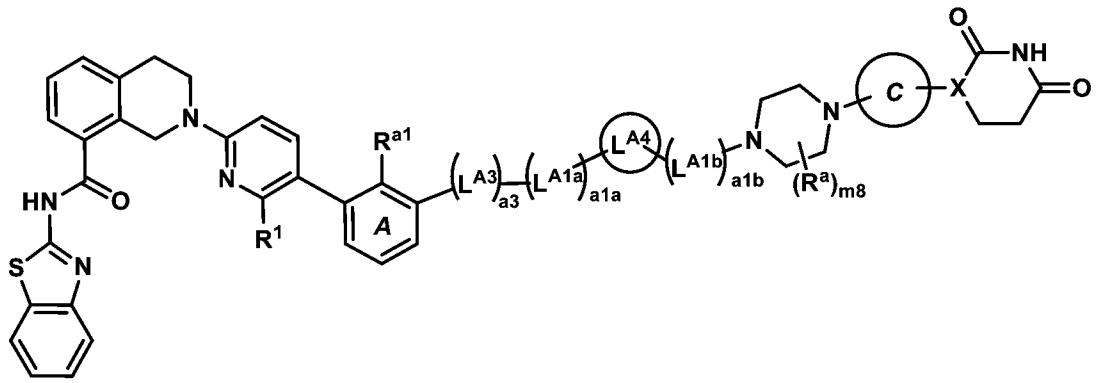
a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；

m8 為 0、1 或 2；且

環 C 為  或  ，其中：**c1** 為 0 或 1；$\mathbf{R^{a2}}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基；且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3}烷基。

【4606】 **實施例 36.** 如**實施例 1** 或 **34 至 35** 之化合物，其中該化合物為式**(I-E-3)**化合物：



式**(I-E-3)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH 或 $C(O)OC_{1-6}$ 烷基；

$\mathbf{R^{a1}}$ 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3} 烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

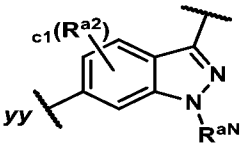
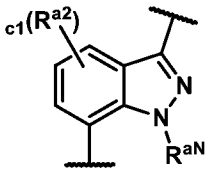
$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CHR^L-$及$-C(R^L)_2-$；

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

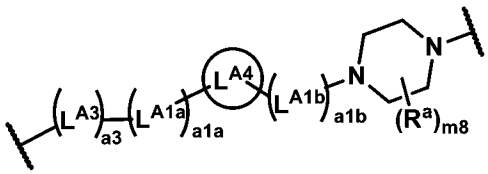
b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；

m8 為 0、1 或 2；且

環 C 為  或  ，其中：**c1** 為 0 或 1；$\mathbf{R^{a2}}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基；且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基。

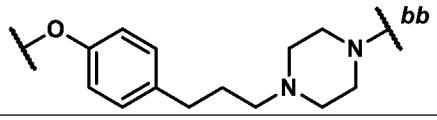
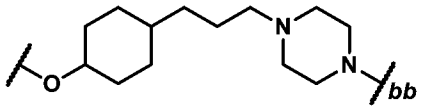
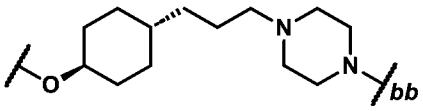
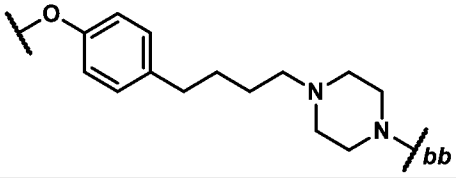
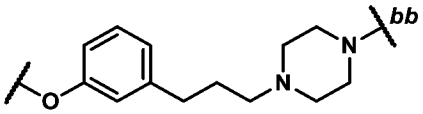
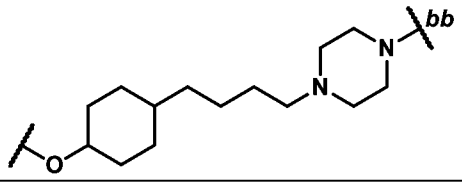
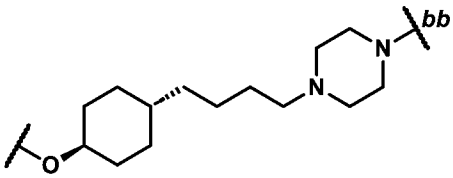
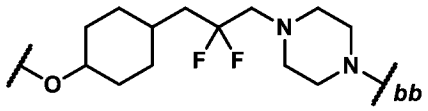
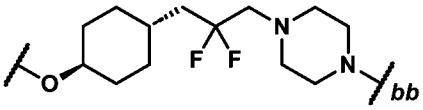
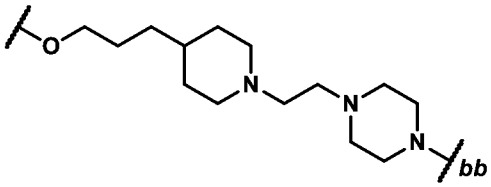
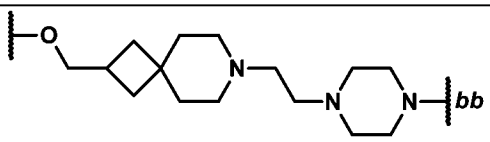
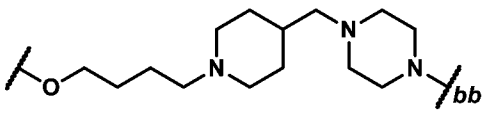
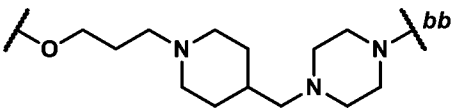
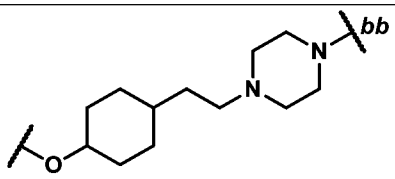
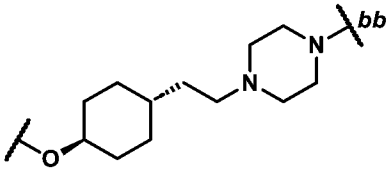
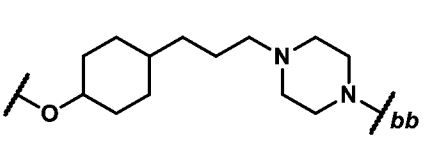
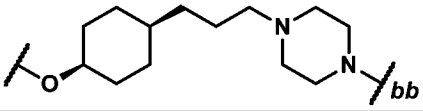
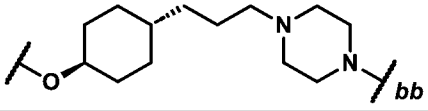
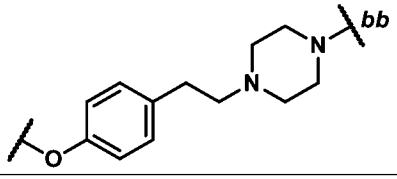
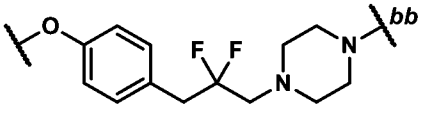
【4607】 **實施例 37.** 如**實施例 34 至 36** 中任一項之化合物，其中 m8 為 0。

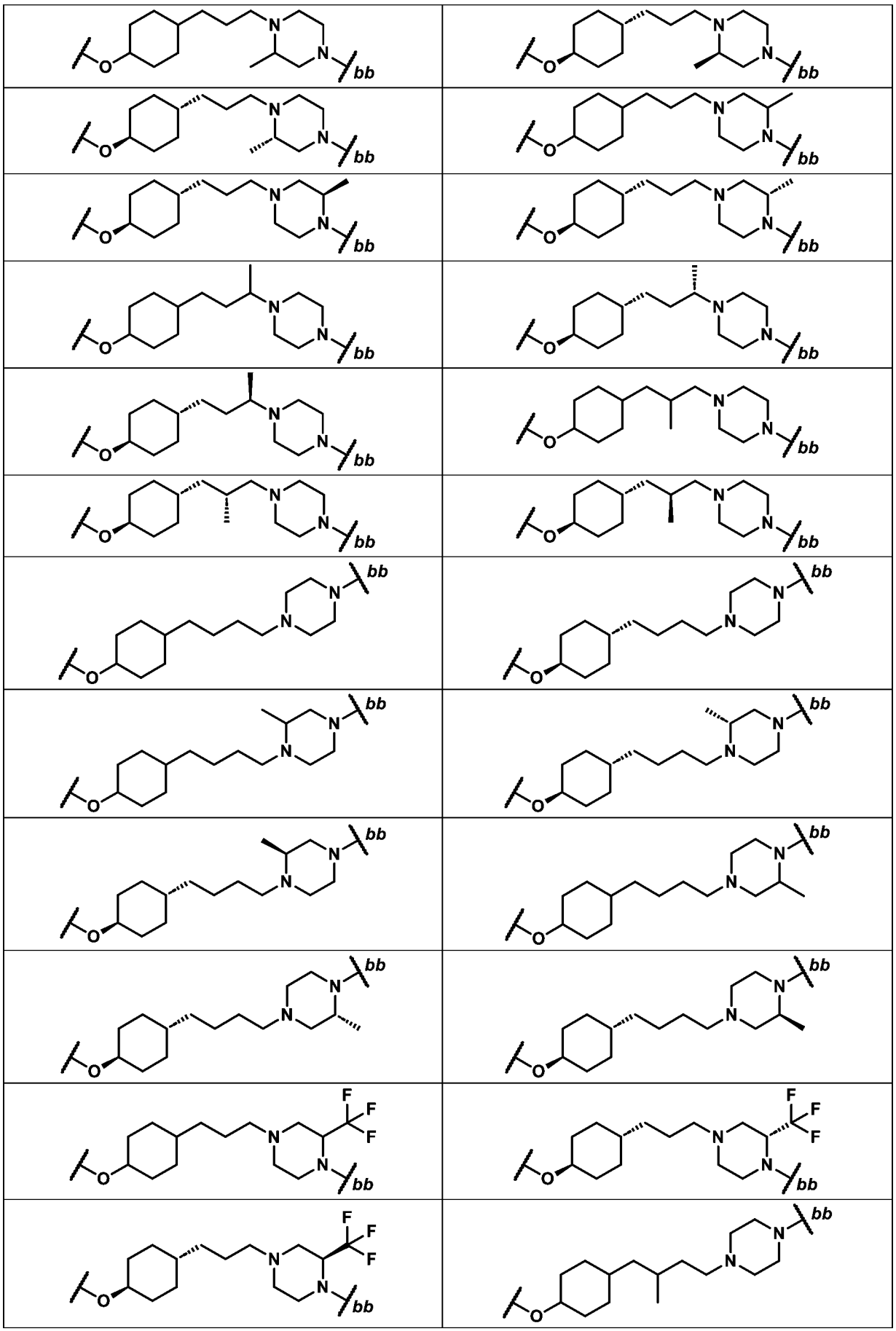
【4608】 **實施例 38.** 如**實施例 1** 或 **34 至 37** 中任一項之化合物，其中該

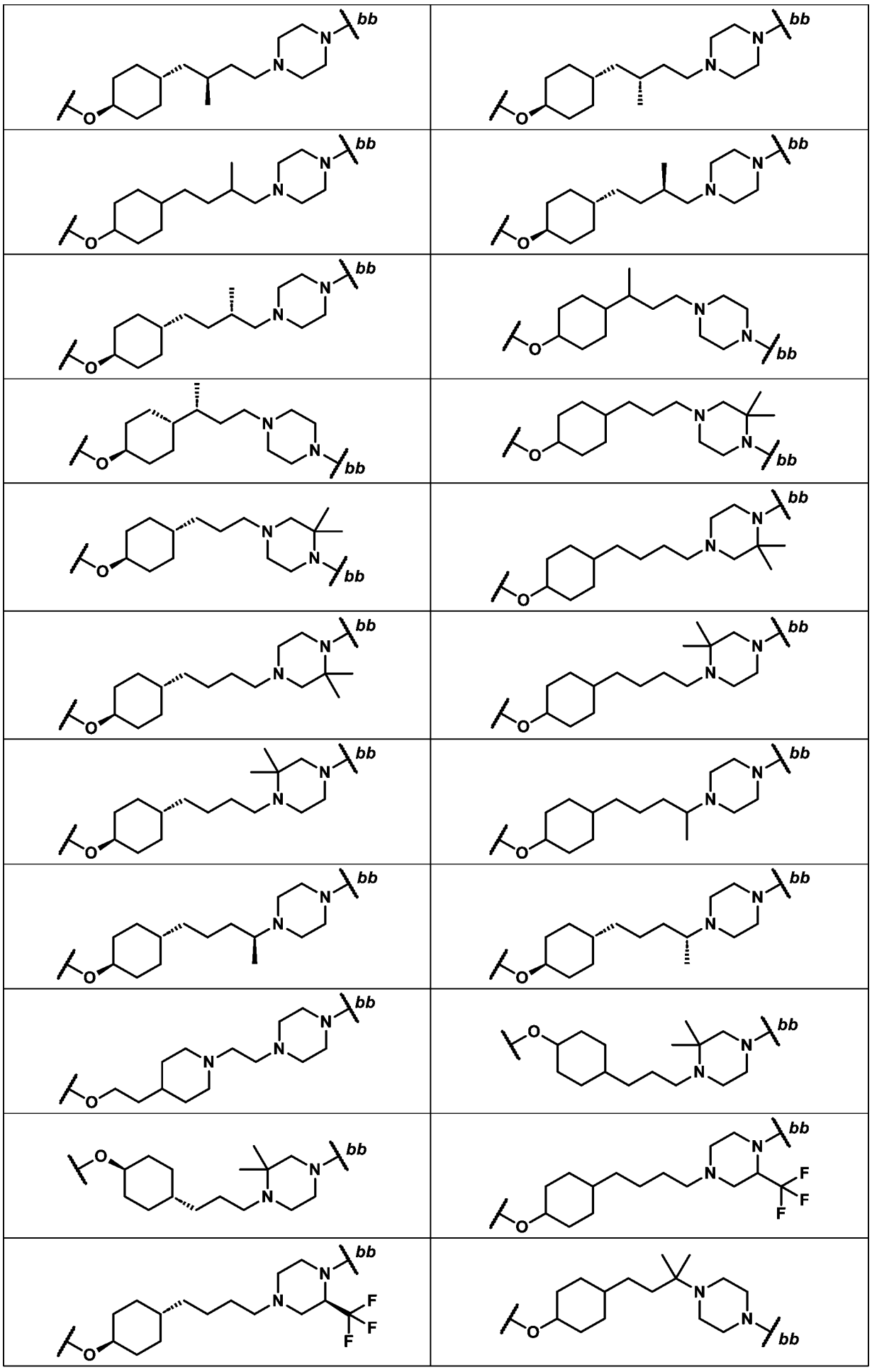


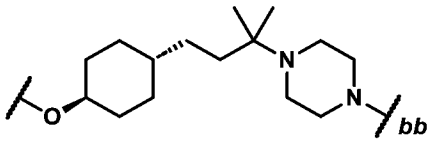
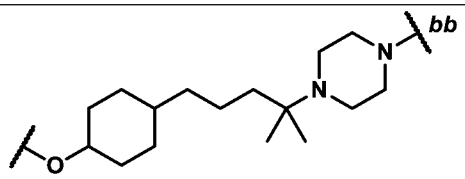
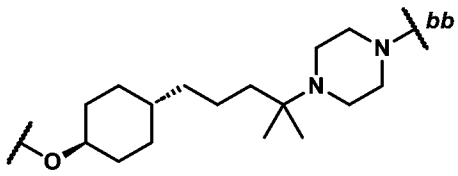
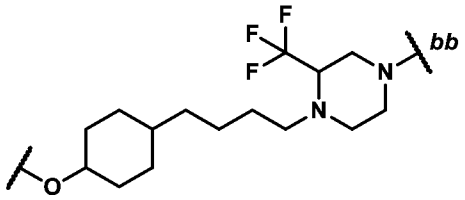
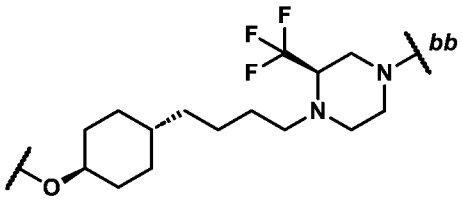
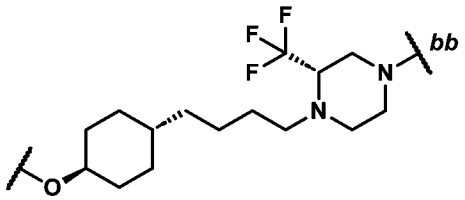
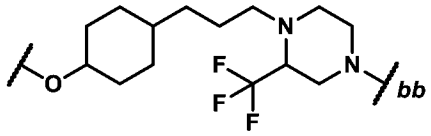
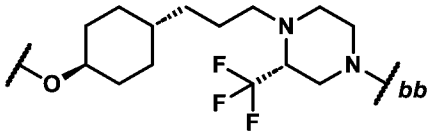
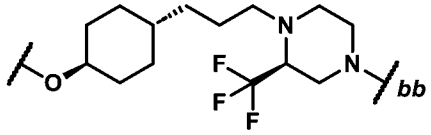
部分係選自**表(L-I-E)**中所描繪之基團：

表(L-I-E)

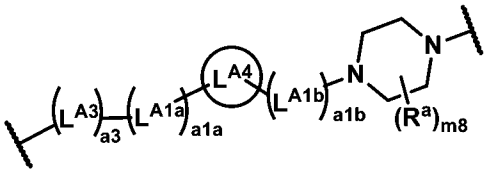
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	



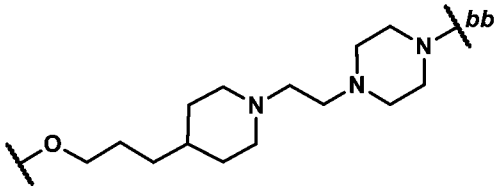
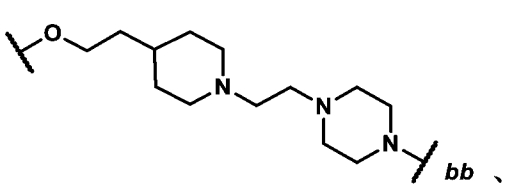
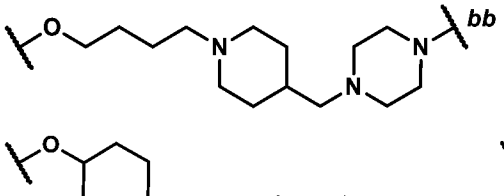
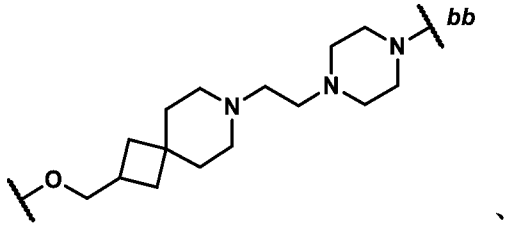
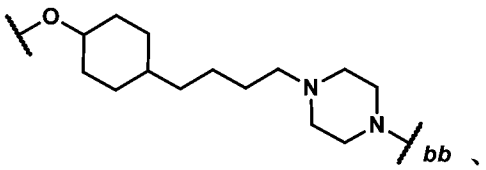
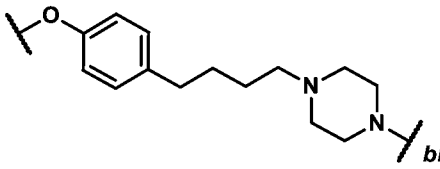


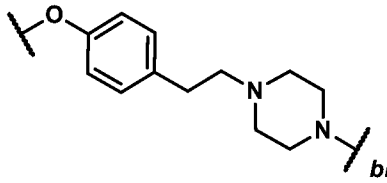
	
	
	
	
	

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點；或



其中該 部分係選自由以下組成之群：

 、  、  、  、  、  及



，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4609】　**實施例 39.** 如**實施例 1 至 36** 中任一項之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之 **147**、**147a**、**147b**、**148**、**148a**、**148b**、**149**、**150**、**161**、**161a**、**163**、**168**、**168a**、**175**、**188**、**195**、**200**、**201**、**204**、**204a**、**208**、**211**、**211a**、**212**、**212a**、**215**、**215a**、**220**、**225**、**230**、**232**、**233**、**234**、**235**、**241**、**273**、**273a**、**273b**、**274**、**274a**、**274b**、**275**、**275a**、**275b**、**278**、**278a**、**278b**、**281**、**281a**、**281b**、**282**、**282a**、**282b**、**283**、**283a**、**283b**、**284**、**284a**、**284b**、**293**、**293a**、**296**、**296a**、**297**、**297a**、**297b**、**300**、**300a**、**300b**、**301**、**301a**、**301b**、**307**、**307a**、**307b**、**308**、**308a**、**308b**、**310**、**310a**、**316**、**316a**、**318**、**318a**、**319**、**319a**、**322**、**322a**、**323**、**323a**、**324**、**324a**、**325**、**325a**、**328**、**328a**、**333**、**333a**、**334**、**334a**、**335**、**335a**、**336**、**336a**、**339**、**339a**、**339b**、**340**、**340a**、**341**、**341a**、**342**、**342a**、**345**、**345a**、**346**、**346a**、**346b**、**347**、**347a**、**347b**、**349**、**349a**、**349b**、**350**、**350a**、**354**、**354a** 及 **354b**，或其醫藥學上可接受之鹽；或

該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之 **147**、**147a**、**147b**、**148**、**148a**、**148b**、**149**、**150**、**161**、**161a**、**163**、**168**、**168a**、**175**、**188**、**195**、**200**、**201**、**204**、**204a**、**208**、**211**、**211a**、**212**、**212a**、**215**、**215a**、**220**、**225**、**230**、**232**、**233**、**234**、**235**、**241**、**273**、**273a**、**273b**、**274**、**274a**、**274b**、**275**、**275a**、**278**、**278a**、**278b**、**281**、**281a**、**281b**、**282**、**282a**、**282b**、**283**、**283a**、**283b**、**284**、**284a**、**284b**、**293**、**293a**、**296**、**296a**、**297**、**297a**、**297b**、**300**、**300a**、**300b**、**301**、**301a**、**301b**、**307**、**307a**、**307b**、**308**、**308a**、**308b**、**310**、**310a**、**316**、**316a**、**318**、**318a**、**319**、**319a**、**322**、**322a**、**323**、**323a**、**324**、**324a**、**325**、**325a**、**328**、**328a**、**333**、**333a**、**334**、**334a**、**335**、**335a**、**336**、**336a**、**339**、**339a**、**340**、**340a**、**341**、

341a、**342**、**342a**、**345**、**345a**、**346**、**346a**、**346b**、**347**、**347a**、**347b**、**349**、**349a**、**349b**、**350** 及 **350a**，或其醫藥學上可接受之鹽；或

該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之 **147**、**147a**、**147b**、**148**、**148a**、**148b**、**149**、**150**、**161**、**161a**、**163**、**168**、**168a**、**175**、**188**、**195**、**200**、**201**、**204**、**204a**、**208**、**211**、**211a**、**212**、**212a**、**215**、**215a**、**220**、**225**、**230**、**232**、**233**、**234**、**235**、**241**、**273**、**273a**、**273b**、**274**、**274a**、**274b**、**275**、**275a**、**278**、**278a**、**278b**、**281**、**281a**、**281b**、**282**、**282a**、**282b**、**283**、**283a**、**283b**、**284**、**284a**、**284b**、**293**、**293a**、**296**、**296a**、**297**、**297a**、**297b**、**300**、**300a**、**300b**、**301**、**301a**、**301b**、**307**、**307a**、**307b**、**308**、**308a**、**308b**、**310**、**310a**、**316**、**316a**、**318**、**318a**、**319**、**319a**、**322**、**322a**、**323**、**323a**、**324**、**324a**、**325** 及 **325a**，或其醫藥學上可接受之鹽；或

該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之 **147**、**147a**、**147b**、**148**、**148a**、**148b**、**149**、**150**、**161**、**161a**、**163**、**168**、**168a**、**175**、**188**、**195**、**200**、**201**、**204**、**204a**、**208**、**211**、**211a**、**212**、**212a**、**215**、**215a**、**220**、**225**、**230**、**232**、**233**、**234**、**235**、**241**、**273**、**273a**、**273b**、**274**、**274a**、**274b**、**275**、**275a**、**278**、**278a**、**278b**、**281**、**281a**、**281b**、**282**、**282a**、**282b**、**283**、**283a**、**283b**、**284**、**284a** 及 **284b**，或其醫藥學上可接受之鹽；或

該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之 **147**、**147a**、**148**、**148a**、**149**、**150**、**161**、**161a**、**163**、**168**、**168a**、**175**、**188**、**195**、**200**、**201**、**204**、**204a**、**208**、**211**、**211a**、**212**、**212a**、**215**、**215a**、**220**、**225**、**230**、**232**、**233**、**234**、**235** 及 **241**，或其醫藥學上可接受之鹽；或

該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之 **147**、**147a**、**148**、**148a**、**149** 及 **150**，或其醫藥學上可接受之鹽；或

【4610】　**實施例 40.** 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如**實施例 1 至 39** 中

任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【4611】 **實施例 41.** 如**實施例 1 至 39** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如**實施例 40** 之醫藥組合物，其係用於治療中。

【4612】 **實施例 42.** 如**實施例 1 至 39** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如**實施例 40** 之醫藥組合物，其係用於治療選自由原發性血小板增多症、真性紅血球增多症、骨髓纖維化及其組合組成之群的癌症。

【4613】 **實施例 43.** 如**實施例 42** 之化合物或醫藥組合物及選自由菲達替尼(例如，二鹽酸菲達替尼單水合物)、莫洛替尼(例如，二鹽酸莫洛替尼)、帕克替尼(例如，檸檬酸帕克替尼)、魯索替尼(例如，磷酸魯索替尼)及其組合組成之群的額外治療劑或療法，其係用於治療中。

【4614】 **實施例 44.** 如**實施例 43** 之化合物或醫藥組合物及選自由菲達替尼(例如，二鹽酸菲達替尼單水合物)、莫洛替尼(例如，二鹽酸莫洛替尼)、帕克替尼(例如，檸檬酸帕克替尼)、魯索替尼(例如，磷酸魯索替尼)及其組合組成之群的額外治療劑或療法，其係用於治療選自由原發性血小板增多症、真性紅血球增多症、骨髓纖維化及其組合組成之群的癌症。

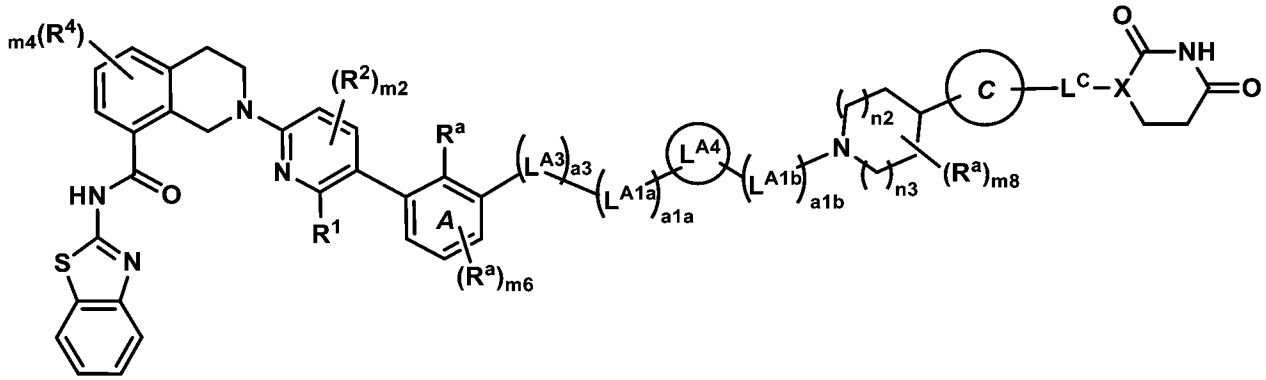
【4615】 **實施例 45.** 如**實施例 1 至 39** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如**實施例 40** 之醫藥組合物，其係用於治療選自由原發性血小板增多症、真性紅血球增多症、骨髓纖維化及其組合組成之群的癌症之方法中，該方法包括向個體投與治療有效量之如**實施例 1 至 39** 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如**實施例 40** 之醫藥組合物。

【4616】 **實施例 46.** 如**實施例 45** 之化合物或醫藥組合物，其中該方法包括向該個體投與治療有效量之選自由菲達替尼(例如，二鹽酸菲達替尼單水合物)、莫洛替尼(例如，二鹽酸莫洛替尼)、帕克替尼(例如，檸檬酸帕克替尼)、魯索替尼(例如，磷酸魯索替尼)及其組合組成之群的額外治療劑或療法。

【4617】 **實施例 47.** 如**實施例 46** 之化合物或醫藥組合物，其中如**實施例 1 至 39** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如**實施例 40** 之醫藥組合物及該額外治療劑或療法係同時、獨立或依序投與。

示例性式(I-Eb)實施例

【4618】 **實施例 1.** 一種式**(I-Eb)**化合物：



式**(I-Eb)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^1}$ 係選自由以下組成之群：

(a) C(O)OH，

(b) $C(O)N\mathbf{R^dR^e}$，及

(c) $C(O)OC_{1\text{-}6}$烷基，其中該 $C_{1\text{-}6}$烷基視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代；

各 $\mathbf{R^2}$ 及 $\mathbf{R^4}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、$C_{1\text{-}3}$烷基、$C_{1\text{-}3}$鹵烷基、$C_{1\text{-}3}$烷氧基、$C_{1\text{-}3}$鹵烷氧基、OH 及 $N\mathbf{R^dR^e}$；

m2 為 0、1 或 2；

m4 為 0、1、2 或 3；

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N($C_{1\text{-}3}$烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；且

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

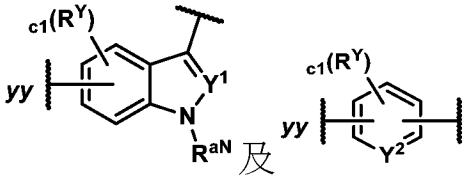
a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；

其中各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6} 烷氧基；-C_{1-6} 鹵烷氧基；-NR^dR^e；$C(=O)N(R^f)_2$；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 烷基)；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 鹵烷基)；$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$；-R^b；及視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

n2 及 **n3** 獨立地為 0、1 或 2；且

m8 為 0、1 或 2。

環 C 係選自由以下組成之群：  ；

c1 為 0、1、2 或 3；

各 $\mathbf{R^Y}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

$\mathbf{R^{aN}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

$\mathbf{Y^1}$ 及 $\mathbf{Y^2}$ 獨立地為 N、CH 或 CR^Y；

yy 表示與 **L** 之連接點；

X 為 CH、C 或 N；

 為單鍵或雙鍵；

$\mathbf{L^C}$ 係選自由以下組成之群：一鍵、-CH_2-、-CHR^a-、-$C(R^a)_2$-、-$N(R^d)$-及 O，前提條件為當 **X** 為 N 時，則 $\mathbf{L^C}$ 不為 O；

各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) -C_{1-6}烷氧基；

(f) -C_{1-6}鹵烷氧基；

(g) -NR^dR^e；

(h) $C(=O)C_{1-6}$烷基；

(i) $C(=O)C_{1-6}$鹵烷基；

(j) C(=O)OH；

(k) $C(=O)OC_{1-6}$烷基；

(l) $C(=O)OC_{1-6}$鹵烷基；

(m) $C(=O)N(R^f)_2$；

(n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；

(o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)；

(p) $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$；及

(q) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各自視情況經 1-6 個 R^c取代；

各 R^b係獨立地選自由以下組成之群：$-(L^b)_b-R^{b1}$及$-R^{b1}$，其中：

各 **b** 獨立地為 1、2 或 3；

各$-L^b$係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；$-N(C_{1-3}$烷基)-；$-S(O)_{0-2}$-；C(=O)；及C_{1-3}伸烷基；且

各 R^{b1}係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基，各自視情況經 1-3 個 R^g取代；

各 R^c係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-NR^dR^e；$C(=O)C_{1-6}$烷基；$C(=O)C_{1-6}$鹵烷基；$C(=O)OC_{1-6}$烷基；$C(=O)OC_{1-6}$鹵烷基；C(=O)OH；$C(=O)N(R^f)_2$；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)；及

$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R}^f)_2$；

各 $\mathbf{R}^d$ 及 $\mathbf{R}^e$ 係獨立地選自由以下組成之群：H；$C(=O)C_{1-6}$ 烷基；$C(=O)C_{1-6}$ 鹵烷基；$C(=O)OC_{1-6}$ 烷基；$C(=O)OC_{1-6}$ 鹵烷基；$C(=O)N(\mathbf{R}^f)_2$；$S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 烷基)；$S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 鹵烷基)；$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R}^f)_2$；及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^h$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

各 $\mathbf{R}^f$ 係獨立地選自由以下組成之群：H 及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^h$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

各 $\mathbf{R}^g$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R}^h$；C_{1-3} 烷基；及 C_{1-3} 鹵烷基；且

各 $\mathbf{R}^h$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；$-C_{1-6}$ 烷氧基；$-C_{1-6}$ 鹵烷氧基；$-NH_2$；$-N(H)(C_{1-3}$ 烷基)；及$-N(C_{1-3}$ 烷基$)_2$。

【4619】 **實施例 2.** 如**實施例 1** 之化合物，其中 m8 為 0。

【4620】 **實施例 3.** 如**實施例 1** 或 **2** 之化合物，其中 **a3** 為 1。

【4621】 **實施例 4.** 如**實施例 1 至 3** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A3}$ 為-O-。

【4622】 **實施例 5.** 如**實施例 1 至 4** 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 3。

【4623】 **實施例 6.** 如**實施例 1 至 4** 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 4。

【4624】 **實施例 7.** 如**實施例 1 至 4** 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 2 或 5。

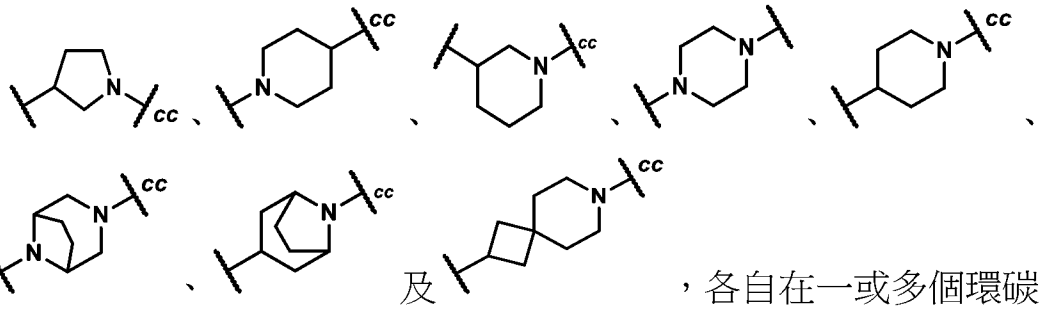
【4625】 **實施例 8.** 如**實施例 1 至 7** 中任一項之化合物，其中每次出現之 $\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為$-CH_2-$。

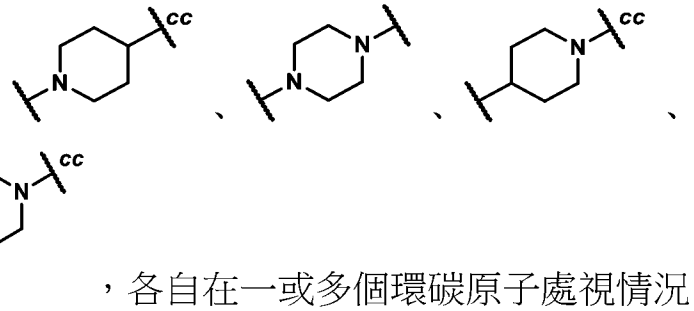
【4626】 **實施例 9.** 如**實施例 1 至 7** 中任一項之化合物，其中一次出現之 $\mathbf{L}^{A1a}$ 為$-CH\mathbf{R}^L-$或$-C(\mathbf{R}^L)_2-$；其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A1a}$ 為$-CH_2-$；且每次出現之 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為$-CH_2-$。

【4627】 **實施例 10.** 如**實施例 1 至 7** 中任一項之化合物，其中一次出現之 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為$-CH\mathbf{R}^L-$或$-C(\mathbf{R}^L)_2-$；其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A1b}$ 為$-CH_2-$；且每次出現之 $\mathbf{L}^{A1a}$ 為$-CH_2-$。

【4628】 **實施例 11.** 如**實施例 1 至 10** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A4}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代之 4-10 員伸雜環基。

【4629】 **實施例 12.** 如**實施例 1 至 11** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由

以下組成之群：  ，各自在一或多個環碳原子處視情況經 1-3 個 **R**[a] 取代，其中 ***cc*** 表示與 **L**[A1b] 之連接點；或

其中 **L**[A4] 係選自由以下組成之群：  ，各自在一或多個環碳原子處視情況經 1-3 個 **R**[a] 取代，其中 ***cc*** 表示與 **L**[A1b] 之連接點。

【4630】 **實施例 13.** 如**實施例 11** 或 **12** 之化合物，其中存在於 **L**[A4] 上之各 **R**[a] 獨立地為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【4631】 **實施例 14.** 如**實施例 1 至 10** 中任一項之化合物，其中 **L**[A4] 為視情況經 1-3 個 **R**[a] 取代之 C_{3-10} 伸環烷基。

【4632】 **實施例 15.** 如**實施例 1 至 10** 或 **14** 中任一項之化合物，其中 **L**[A4] 為視情況經 1-3 個 **R**[a] 取代之 1,4-伸環己基。

【4633】 **實施例 16.** 如**實施例 1 至 10** 中任一項之化合物，其中 **L**[A4] 為伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 **R**[a] 取代。

【4634】 **實施例 17.** 如**實施例 1 至 10** 或 **16** 中任一項之化合物，其中 **L**[A4] 為視情況經 1-3 個 **R**[a] 取代之 1,4-伸苯基。

【4635】 **實施例 18.** 如**實施例 1 至 10** 或 **16** 中任一項之化合物，其中 **L**[A4] 為 1,2-伸苯基或 1,3-伸苯基，各自視情況經 1-3 個 **R**[a] 取代。

【4636】 **實施例 19.** 如**實施例 1 至 18** 中任一項之化合物，其中 **m6** 為 0。

【4637】 **實施例 20.** 如**實施例 1 至 19** 中任一項之化合物，其中存在於**環 A** 上

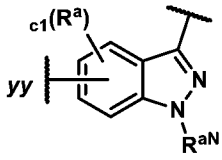
之 $\mathbf{R^a}$ 為視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【4638】 **實施例 21.** 如**實施例 1 至 20** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH。

【4639】 **實施例 22.** 如**實施例 1 至 21** 中任一項之化合物，其中 **m2** 為 0。

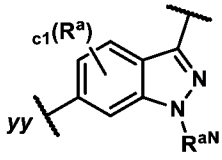
【4640】 **實施例 23.** 如**實施例 1 至 22** 中任一項之化合物，其中 **m4** 為 0。

【4641】 **實施例 24.** 如**實施例 1 至 23** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為



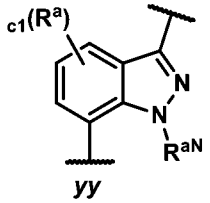
。

【4642】 **實施例 25.** 如**實施例 1 至 24** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為



。

【4643】 **實施例 26.** 如**實施例 1 至 24** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為



。

【4644】 **實施例 27.** 如**實施例 1 至 26** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基。

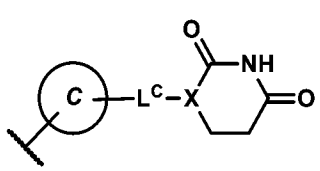
【4645】 **實施例 28.** 如**實施例 1 至 27** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^{aN}}$ 為甲基。

【4646】 **實施例 29.** 如**實施例 1 至 27** 中任一項之化合物，其中 **c1** 為 0。

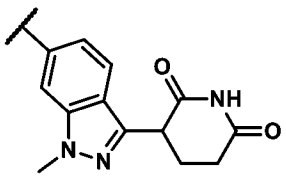
【4647】 **實施例 30.** 如**實施例 1 至 29** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^C}$ 為一鍵。

【4648】 **實施例 31.** 如**實施例 1 至 30** 中任一項之化合物，其中 **X** 為 CH。

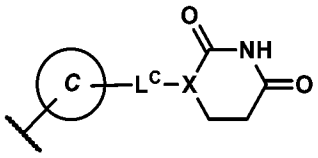
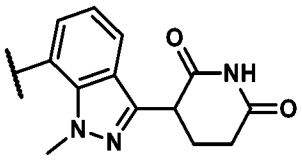
【4649】 **實施例 32.** 如**實施例 1 至 23** 中任一項之化合物，其中該



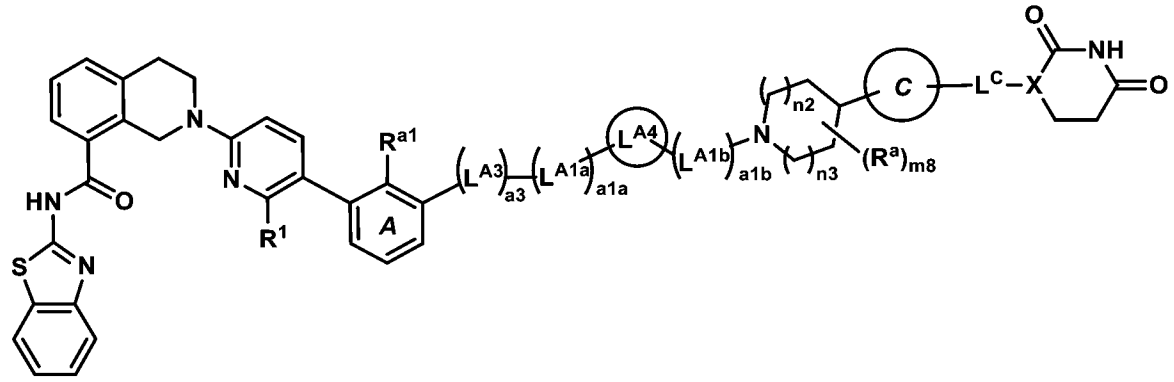
部分為



。

【4650】 **實施例 33.** 如**實施例 1 至 23** 中任一項之化合物，其中該  部分為  。

【4651】 **實施例 34.** 如**實施例 1** 之化合物，其中該化合物為式**(I-Eb-1)**化合物：



式**(I-Eb-1)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C(O)OH 或 $C(O)OC_{1-6}$烷基；

R^{a1} 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基；

a3 為 0 或 1；

L^{A3} 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

L^{A1a} 及 **L^{A1b}** 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-C(R^L)$_2$-；且

L^{A4} 係選自由以下組成之群：

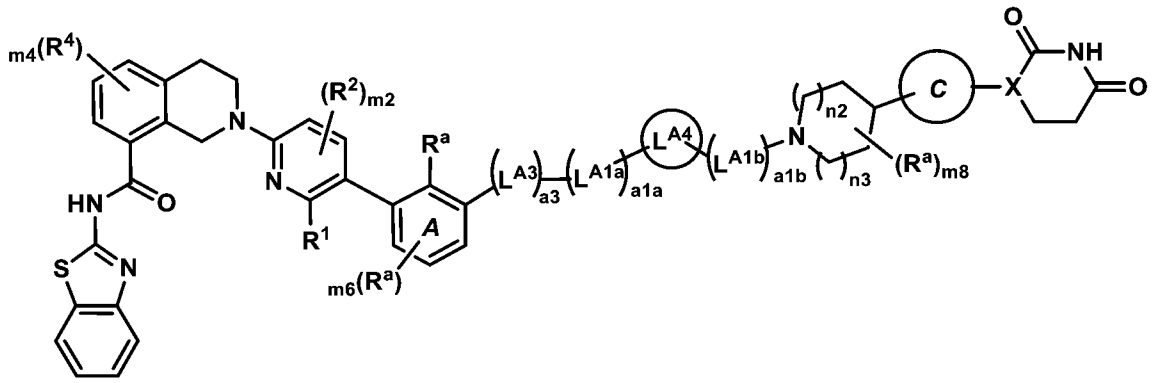
a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 **R^a** 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 **R^a** 取代；

n2 及 **n3** 獨立地為 0、1 或 2；且

m8 為 0、1 或 2。

【4652】 **實施例 35.** 如**實施例 1** 之化合物，其中該化合物為式**(I-Eb-2)**化合物：



式**(I-Eb-2)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CHR^L-$及$-C(R^L)_2-$；

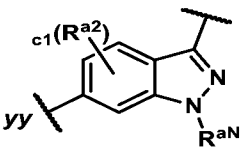
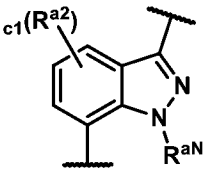
$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

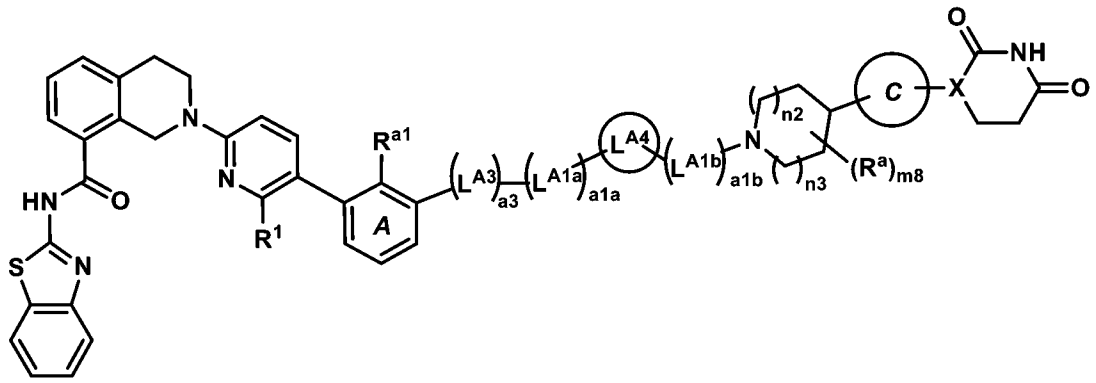
b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；

m8 為 0、1 或 2；

n2 及 **n3** 獨立地為 0、1 或 2；且

環 C 為  或  ，其中：**c1** 為 0 或 1；$\mathbf{R^{a2}}$ 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3}烷基；且 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3}烷基。

【4653】 **實施例 36.** 如**實施例 1**、**31** 或 **32** 中任一項之化合物，其中該化合物為式**(I-Eb-3)**化合物：



式**(I-Eb-3)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{1} 為 C(O)OH 或 C(O)OC$_{1-6}$烷基；

R^{a1} 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C$_{1-3}$烷基；

a3 為 0 或 1；

L^{A3} 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C$_{1-3}$烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

L^{A1a} 及 **L**^{A1b} 係獨立地選自由以下組成之群：-CH$_2$-、-CH**R**^{L}-及-C(**R**^{L})$_2$-；

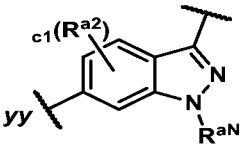
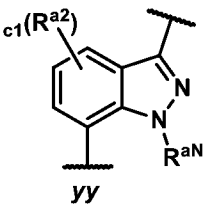
L^{A4} 係選自由以下組成之群：

a) C$_{3-10}$伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 **R**^{a} 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 **R**^{a} 取代；

m8 為 0、1 或 2；

n2 及 **n3** 獨立地為 0、1 或 2；且

環 C 為  或  ，其中：**c1** 為 0 或 1；**R**^{a2} 係選自由以下組成之群：鹵基(例如，-F)及視情況經 1-3 個 F 取代之 C$_{1-3}$烷基；且 **R**^{aN} 為 C$_{1-3}$烷基。

【4654】 在式**(I-Eb-1)**、式**(I-Eb-2)**或式**(I-Eb-3)**之一些實施例中：

a3 為 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-；

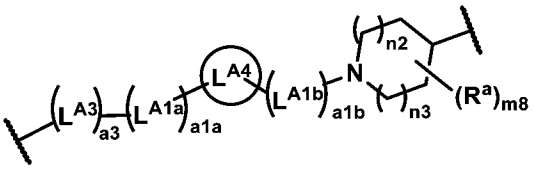
a1a 為 0；且

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 C_{3-10} 伸環烷基；及

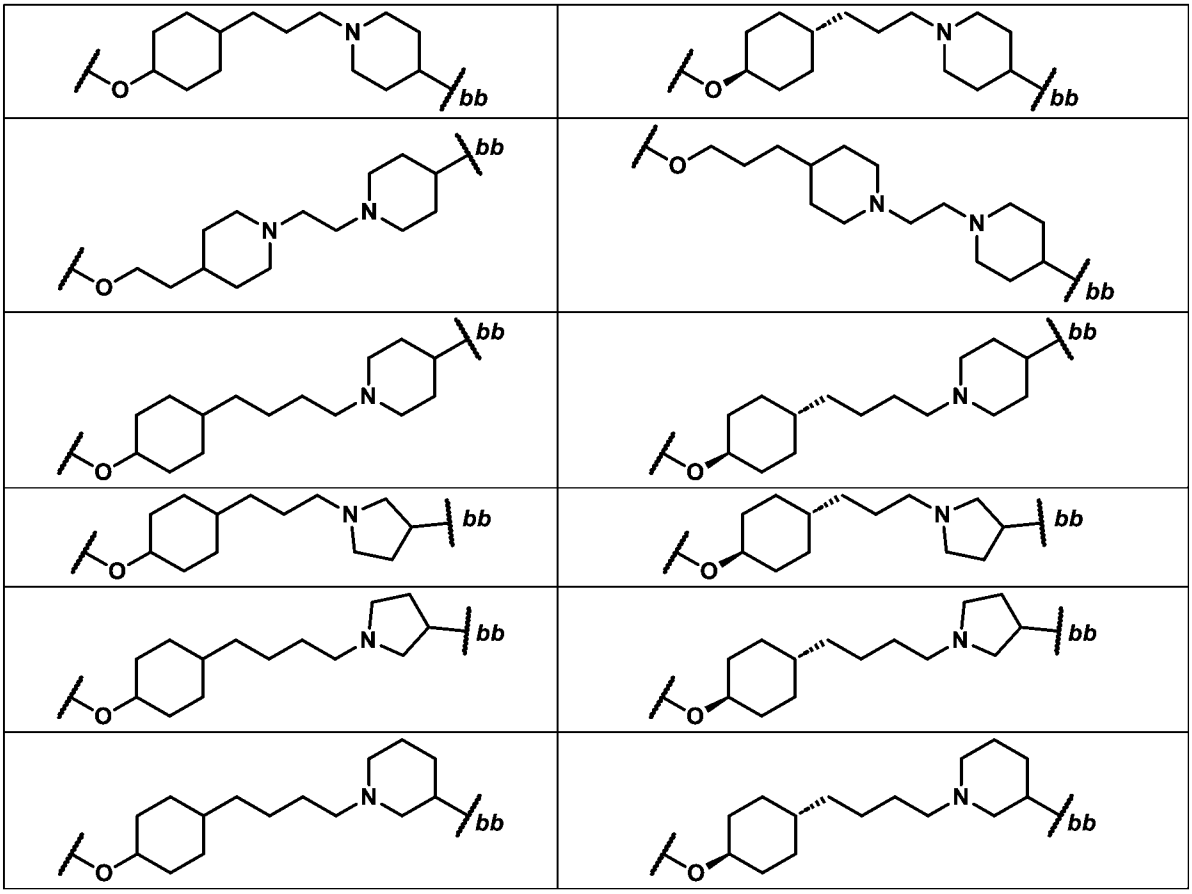
視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之伸苯基。

【4655】 **實施例 37.** 如**實施例 1 至 36** 中任一項之化合物，其中該



部分係選自**表(L-I-Eb)**中所描繪之基團：

表(L-I-Eb)：



其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【4656】 **實施例 38.** 如**實施例 1 至 34** 中任一項之化合物，其中該化合物係選

自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之 **248**、**249**、**255**、**256**、**269**、**269a**、**270**、**270a**、**298**、**298a**、**299**、**299a**、**320**、**320a**、**320b**、**321**、**321a**、**321b**、**331**、**331a**、**331b**、**332**、**332a**、**332b**、**351**、**351a**、**351b**、**352**、**352a** 及 **352b**，或其醫藥學上可接受之鹽；或

該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之 **248**、**249**、**255**、**256**、**269**、**269a**、**270**、**270a**、**298**、**298a**、**299**、**299a**、**320**、**320a**、**320b**、**321**、**321a** 及 **321b**，或其醫藥學上可接受之鹽；或

該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之 **248**、**249**、**255**、**256**、**269**、**269a**、**270** 及 **270a**，或其醫藥學上可接受之鹽。

【4657】 **實施例 39.** 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如**實施例 1 至 38** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【4658】 **實施例 40.** 如**實施例 1 至 38** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如**實施例 39** 之醫藥組合物，其係用於治療中。

【4659】 **實施例 41.** 如**實施例 1 至 38** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如**實施例 39** 之醫藥組合物，其係用於治療選自由原發性血小板增多症、真性紅血球增多症、骨髓纖維化及其組合組成之群的癌症。

【4660】 **實施例 42.** 如**實施例 41** 之化合物或醫藥組合物及選自由菲達替尼(例如，二鹽酸菲達替尼單水合物)、莫洛替尼(例如，二鹽酸莫洛替尼)、帕克替尼(例如，檸檬酸帕克替尼)、魯索替尼(例如，磷酸魯索替尼)及其組合組成之群的額外治療劑或療法，其係用於治療中。

【4661】 **實施例 43.** 如**實施例 42** 之化合物或醫藥組合物及選自由菲達替尼(例如，二鹽酸菲達替尼單水合物)、莫洛替尼(例如，二鹽酸莫洛替尼)、帕克替尼(例如，檸檬酸帕克替尼)、魯索替尼(例如，磷酸魯索替尼)及其組合組成之群的額外治療劑或療法，其係用於治療選自由原發性血小板增多症、真性紅血球增多症、

骨髓纖維化及其組合組成之群的癌症。

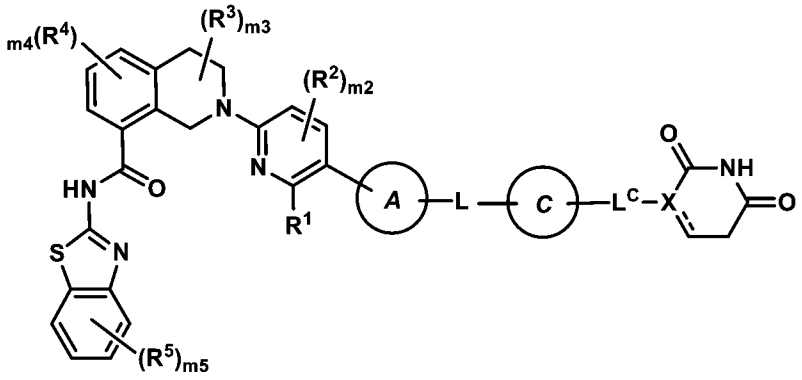
【4662】 **實施例 44.** 如**實施例 1 至 38** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如**實施例 39** 之醫藥組合物，其係用於治療選自由原發性血小板增多症、真性紅血球增多症、骨髓纖維化及其組合組成之群的癌症之方法中，該方法包括向個體投與治療有效量之如**實施例 1 至 38** 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如**實施例 39** 之醫藥組合物。

【4663】 **實施例 45.** 如**實施例 44** 之化合物或醫藥組合物，其中該方法包括向該個體投與治療有效量之選自由菲達替尼(例如，二鹽酸菲達替尼單水合物)、莫洛替尼(例如，二鹽酸莫洛替尼)、帕克替尼(例如，檸檬酸帕克替尼)、魯索替尼(例如，磷酸魯索替尼)及其組合組成之群的額外治療劑或療法。

【4664】 **實施例 46.** 如**實施例 45** 之化合物或醫藥組合物，其中如**實施例 1 至 38** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如**實施例 39** 之醫藥組合物及該額外治療劑或療法係同時、獨立或依序投與。

示例性式(I)實施例

【4665】 **實施例 1.** 一種式(I)化合物：



式(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 係選自由以下組成之群：

(a) C_{3-15} 伸環烷基或 3-15 員伸雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組

成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$及$\mathbf{R^b}$；及

(b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$及$\mathbf{R^b}$；

$\mathbf{R^1}$係選自由以下組成之群：

(a) C(O)OH，

(b) C(O)N$\mathbf{R^dR^e}$，及

(c) C(O)OC_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基視情況經 1-3 個$\mathbf{R^c}$取代；

各$\mathbf{R^2}$、$\mathbf{R^3}$、$\mathbf{R^4}$及$\mathbf{R^5}$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、OH 及N$\mathbf{R^dR^e}$；

m2 為 0、1 或 2；

m3 及 **m4** 獨立地為 0、1、2 或 3；

m5 為 0、1、2、3 或 4；

L 為-$(\mathbf{L^A})_{n1}$-，其中$\mathbf{L^A}$及 **n1** 係根據**(AA)**或**(BB)**所定義：

(AA)

n1 為 3 至 15 之整數；且

各$\mathbf{L^A}$係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{L^{A1}}$、$\mathbf{L^{A3}}$及$\mathbf{L^{A4}}$，前提條件為 1-3 次出現之$\mathbf{L^A}$為$\mathbf{L^{A4}}$；

(BB)

n1 為 0 至 20 之整數；且

各$\mathbf{L^A}$係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{L^{A1}}$及$\mathbf{L^{A3}}$；

各$\mathbf{L^{A1}}$係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R^L}$-及-C$(\mathbf{R^L})_2$-；

各$\mathbf{L^{A3}}$係獨立地選自由以下組成之群：-N($\mathbf{R^d}$)-、-N($\mathbf{R^b}$)-、-O-、-S$(O)_{0-2}$-及 C(=O)；

各$\mathbf{L^{A4}}$係獨立地選自由以下組成之群：

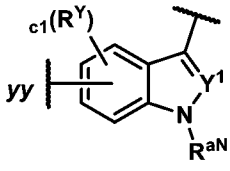
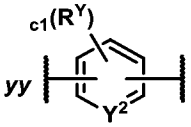
(a) C_{3-15}伸環烷基或 3-15 員伸雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組

成之群的取代基取代：$\mathbf{R}^a$及$\mathbf{R}^b$；及

(b) C_{6-15}伸芳基或 5-15 員伸雜芳基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R}^a$及$\mathbf{R}^b$；

前提條件為 **L** 不含任何 N-O、O-O、N-N、N-S(O)$_0$或 O-S(O)$_{0-2}$鍵；

其中各 $\mathbf{R}^L$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-N$\mathbf{R}^d\mathbf{R}^e$；C(=O)N($\mathbf{R}^f$)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R}^f$)$_2$；-$\mathbf{R}^b$；及視情況經 1-6 個 $\mathbf{R}^c$取代之 C_{1-6}烷基；

環 C 係選自由以下組成之群：  及  ；

c1 為 0、1、2 或 3；

各 $\mathbf{R}^Y$係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R}^a$及$\mathbf{R}^b$；

$\mathbf{R}^{aN}$為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^c$取代之 C_{1-6}烷基；

$\mathbf{Y}^1$及$\mathbf{Y}^2$獨立地為 N、CH 或 C$\mathbf{R}^Y$；

yy 表示與 **L** 之連接點；

X 為 CH、C 或 N；

 為單鍵或雙鍵；

$\mathbf{L}^C$係選自由以下組成之群：一鍵、-CH_2-、-CH$\mathbf{R}^a$-、-C($\mathbf{R}^a$)$_2$-、-N($\mathbf{R}^d$)-及 O，前提條件為當 **X** 為 N 時，則 $\mathbf{L}^C$不為 O；

各 $\mathbf{R}^a$係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) -C_{1-6}烷氧基；

(f) -C_{1-6}鹵烷氧基；

(g) -N$\mathbf{R^dR^e}$；

(h) C(=O)C_{1-6}烷基；

(i) C(=O)C_{1-6}鹵烷基；

(j) C(=O)OH；

(k) C(=O)OC_{1-6}烷基；

(l) C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；

(m) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

(n) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；

(o) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；

(p) S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及

(q) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各自視情況經1-6個$\mathbf{R^c}$取代；

各$\mathbf{R^b}$係獨立地選自由以下組成之群：-($\mathbf{L^b}$)$_\mathbf{b}$-$\mathbf{R^{b1}}$及-$\mathbf{R^{b1}}$，其中：

各**b**獨立地為1、2或3；

各-$\mathbf{L^b}$係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；-N(C_{1-3}烷基)-；-S(O)$_{0-2}$-；C(=O)；及C_{1-3}伸烷基；且

各$\mathbf{R^{b1}}$係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10}環烷基、4-10員雜環基、C_{6-10}芳基及5-10員雜芳基，各自視情況經1-3個$\mathbf{R^g}$取代；

各$\mathbf{R^c}$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-N$\mathbf{R^dR^e}$；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；C(=O)OH；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；及S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

各$\mathbf{R^d}$及$\mathbf{R^e}$係獨立地選自由以下組成之群：H；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷

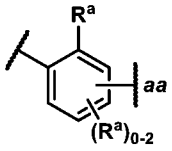
基；C(=O)OC$_{1-6}$烷基；C(=O)OC$_{1-6}$鹵烷基；C(=O)N(**R^{f}**)$_2$；S(O)$_{1-2}$(C$_{1-6}$烷基)；S(O)$_{1-2}$(C$_{1-6}$鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N(**R^{f}**)$_2$；及視情況經 1-3 個 **R^{h}** 取代之 C$_{1-6}$烷基；

各 **R^{f}** 係獨立地選自由以下組成之群：H 及視情況經 1-3 個 **R^{h}** 取代之 C$_{1-6}$烷基；

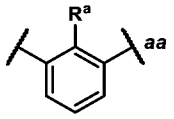
各 **R^{g}** 係獨立地選自由以下組成之群：**R^{h}**；C$_{1-3}$烷基；及 C$_{1-3}$鹵烷基；且

各 **R^{h}** 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C$_{1-6}$烷氧基；-C$_{1-6}$鹵烷氧基；-NH$_2$；-N(H)(C$_{1-3}$烷基)；及-N(C$_{1-3}$烷基)$_2$。

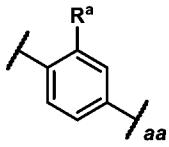
【4666】 **實施例 2.** 如**實施例 1** 之化合物，其中**環 A** 為視情況經 1-3 個 **R^{a}** 取代之伸苯基。

【4667】 **實施例 3.** 如**實施例 1** 或 **2** 之化合物，其中**環 A** 為 

，其中 ***aa*** 表示與 **L** 之連接點。

【4668】 **實施例 4.** 如**實施例 1 至 3** 中任一項之化合物，其中**環 A** 為 

，其中 ***aa*** 表示與 **L** 之連接點。

【4669】 **實施例 5.** 如**實施例 1 至 3** 中任一項之化合物，其中**環 A** 為 

，其中 ***aa*** 表示與 **L** 之連接點。

【4670】 **實施例 6.** 如**實施例 1 至 5** 中任一項之化合物，其中存在於環 **A** 上之一個 **R^{a}** 為視情況經 1-3 個 F 取代之 C$_{1-3}$烷基。

【4671】 **實施例 7.** 如**實施例 1 至 6** 中任一項之化合物，其中存在於環 **A** 上之一個 **R^{a}** 為甲基或 CF$_3$。

【4672】 **實施例 8.** 如**實施例 1 至 7** 中任一項之化合物，其中 **R^{1}** 為 C(O)OH。

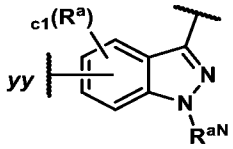
【4673】 **實施例 9.** 如**實施例 1 至 8** 中任一項之化合物，其中 **m2** 為 0。

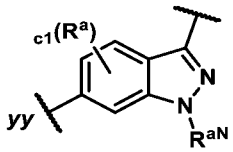
【4674】 **實施例 10.** 如**實施例 1 至 9** 中任一項之化合物，其中 **m3** 為 0。

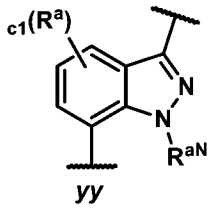
【4675】 **實施例 11.** 如**實施例 1 至 10** 中任一項之化合物，其中 **m4** 為 0。

【4676】 **實施例 12.** 如**實施例 1 至 11** 中任一項之化合物，其中 **m5** 為 0。

【4677】 **實施例 13.** 如**實施例 1 至 8** 中任一項之化合物，其中 **m2** 為 0；**m3** 為 0；**m4** 為 0；且 **m5** 為 0。

【4678】 **實施例 14.** 如**實施例 1 至 13** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為  。

【4679】 **實施例 15.** 如**實施例 1 至 14** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為  。

【4680】 **實施例 16.** 如**實施例 1 至 14** 中任一項之化合物，其中**環 C** 為  。

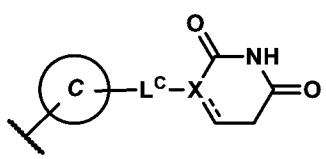
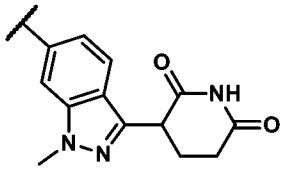
【4681】 **實施例 17.** 如**實施例 14 至 16** 中任一項之化合物，其中 **c1** 為 0。

【4682】 **實施例 18.** 如**實施例 14 至 17** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基。

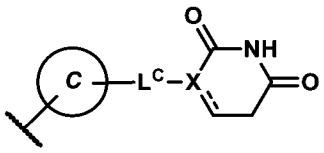
【4683】 **實施例 19.** 如**實施例 14 至 18** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^{aN}}$ 為甲基。

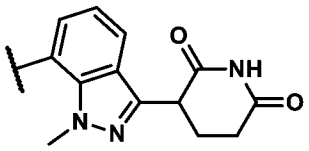
【4684】 **實施例 20.** 如**實施例 14 至 19** 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^C}$ 為一鍵。

【4685】 **實施例 21.** 如**實施例 14 至 20** 中任一項之化合物，其中 **X** 為 CH。

【4686】 **實施例 22.** 如**實施例 1 至 14** 中任一項之化合物，其中該  部分為  。

【4687】 **實施例 23.** 如**實施例 1 至 14** 中任一項之化合物，其中該



部分為


。

【4688】 **實施例 24.** 如**實施例 1 至 23** 中任一項之化合物，其中 **L** 為-$(\mathbf{L^A})_{n1}$-；且 $\mathbf{L^A}$ 及 **n1** 係根據**(AA)**所定義。

【4689】 **實施例 25.** 如**實施例 1 至 24** 中任一項之化合物，其中 **n1** 為 3 至 5 之整數。

【4690】 **實施例 26.** 如**實施例 1 至 24** 中任一項之化合物，其中 **n1** 為 5 至 9 之整數。

【4691】 **實施例 27.** 如**實施例 1 至 24** 或 **26** 中任一項之化合物，其中 **n1** 為 6、7 或 8。

【4692】 **實施例 28.** 如**實施例 1 至 24** 中任一項之化合物，其中 **n1** 為 9 至 12 之整數。

【4693】 **實施例 29.** 如**實施例 1 至 28** 中任一項之化合物，其中 1-2 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$。

【4694】 **實施例 30.** 如**實施例 1 至 28** 中任一項之化合物，其中一次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$。

【4695】 **實施例 31.** 如**實施例 1 至 28** 中任一項之化合物，其中兩次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$。

【4696】 **實施例 32.** 如**實施例 1 至 31** 中任一項之化合物，其中各 $\mathbf{L^{A4}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代。

【4697】 **實施例 33.** 如**實施例 1 至 32** 中任一項之化合物，其中 1-4 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A3}}$。

【4698】 **實施例 34.** 如**實施例 1 至 33** 中任一項之化合物，其中 1-3 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A3}}$。

【4699】 **實施例 35.** 如**實施例 1 至 34** 中任一項之化合物，其中 0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 為 C(=O)；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；及-N(C_{1-3}烷基)-。

【4700】 **實施例 36.** 如**實施例 1 至 35** 中任一項之化合物，其中 2-7 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A1}}$。

【4701】 **實施例 37.** 如**實施例 1 至 36** 中任一項之化合物，其中 2-5 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A1}}$。

【4702】 **實施例 38.** 如**實施例 1 至 37** 中任一項之化合物，其中 0-2 次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。

【4703】 **實施例 39.** 如**實施例 1 至 38** 中任一項之化合物，其中每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。

【4704】 **實施例 40.** 如**實施例 1 至 38** 中任一項之化合物，其中一次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH$\mathbf{R^L}$-或-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。

【4705】 **實施例 41.** 如**實施例 1 至 40** 中任一項之化合物，其中各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F 及視情況經 1-3 個 F 取代之-C_{1-3}烷基。

【4706】 **實施例 42.** 如**實施例 1 至 24** 中任一項之化合物，其中 **L** 為-($\mathbf{L^A}$)$_{\mathbf{n1}}$-，且 $\mathbf{L^A}$ 及 **n1** 係根據**(AA)**所定義：

n1 為 5 至 9 之整數；

1-2 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$；

2-7 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A1}}$；且

1-3 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A3}}$。

【4707】 **實施例 43.** 一種化合物，該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1**

中所描繪之 **101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、116a、117、117a、118、119、120、121、122、123、124、124a、125、125a、126、127、128、129、130、131、131a、132、133、134、135、136、137、138、138a、138b、139、140、141、142、143、144、145、146、146a、146b、147、147a、147b、148、148a、148b、149、150、151、152、153、154、154a、155、156、157、158、159、159a、160、160a、160b、161、161a、162、162a、162b、163、164、164a、164b、165、166、167、167a、167b、168、168a、169、169a、169b、170、171、171a、172、173、173a、173b、174、174a、174b、175、176、176a、177、177a、178、179、179a、180、180a、180b、181、182、182a、183、183a、184、185、185a、186、186a、186b、187、187a、187b、188、189、190、191、192、193、193a、193b、194、195、196、197、197a、197b、198、199、200、201、202、202a、202b、203、204、204a、205、206、207、207a、207b、208、209、209a、210、210a、210b、211、211a、212、212a、213、214、214a、215、215a、216、216a、216b、217、218、218a、218b、219、219a、219b、220、221、222、223、224、224a、224b、225、226、227、227a、228、229、230、231、231a、231b、232、233、234、235、236、237、238、239、239a、240、240a、240b、241、242、243、244、245、245a、245b、246、246a、246b、247、248、249、250、250a、251、251a、252、252a、253、253a、254、254a、255、256、257、258、259、259a、260、261、262、262a、262b、263、263a、263b、264、265、266、266a、266b、267、268、268a、268b、269、269a、270、270a、271、271a、271b、272、272a、272b、273、273a、273b、274、274a、274b、275、275a、275b、276、276a、276b、277、278、278a、278b、279、280、281、281a、281b、282、282a、282b、283、283a、283b、284、284a、284b、285、286、287、288、289、289a、289b、290、291、292、293、293a、294、295、296、296a、297、**

297a、297b、298、298a、299、299a、300、300a、300b、301、301a、301b、302、303、304、305、306、307、307a、307b、308、308a、308b、309、310、310a、310b、311、311a、311b、312、313、314、316、316a、317、318、318a、319、319a、320、320a、320b、321、321a、321b、322、322a、323、323a、324、324a、325、325a、326、326a、327、327a、328、328a、329、329a、330、330a、331、331a、331b、332、332a、332b、333、333a、333b、334、334a、335、335a、336、336a、337、337a、338、338a、339、339a、339b、340、340a、341、341a、342、342a、343、343a、343b、343c、343d、344、344a、344b、344c、344d、345、345a、346、346a、346b、347、347a、347b、349、349a、349b、350、350a、351、351a、351b、352、352a、352b、353、353a、353b、354、354a、354b、355、356、357，或其醫藥學上可接受之鹽；或

該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之 **101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、116a、117、117a、118、119、120、121、122、123、124、124a、125、125a、126、127、128、129、130、131、131a、132、133、134、135、136、137、138、138a、138b、139、140、141、142、143、144、145、146、146a、146b、147、147a、147b、148、148a、148b、149、150、151、152、153、154、154a、155、156、157、158、159、159a、160、160a、160b、161、161a、162、162a、162b、163、164、164a、164b、165、166、167、167a、167b、168、168a、169、169a、169b、170、171、171a、172、173、173a、173b、174、174a、174b、175、176、176a、177、177a、178、179、179a、180、180a、180b、181、182、182a、183、183a、184、185、185a、186、186a、187、187a、187b、188、189、190、191、192、193、193a、193b、194、195、196、197、197a、197b、198、199、200、201、202、202a、202b、203、204、204a、205、206、207、207a、207b、208、209、209a、210、210a、**

211、**211a**、**212**、**212a**、**213**、**214**、**214a**、**215**、**215a**、**216**、**216a**、**216b**、**217**、**218**、**218a**、**219**、**219a**、**219b**、**220**、**221**、**222**、**223**、**224**、**224a**、**224b**、**225**、**226**、**227**、**227a**、**228**、**229**、**230**、**231**、**231a**、**231b**、**232**、**233**、**234**、**235**、**236**、**237**、**238**、**239**、**239a**、**240**、**240a**、**240b**、**241**、**242**、**243**、**244**、**245**、**245a**、**245b**、**246**、**246a**、**246b**、**247**、**248**、**249**、**250**、**250a**、**251**、**251a**、**252**、**252a**、**253**、**253a**、**254**、**254a**、**255**、**256**、**257**、**258**、**259**、**259a**、**260**、**261**、**262**、**262a**、**262b**、**263**、**263a**、**263b**、**264**、**265**、**266**、**266a**、**266b**、**267**、**268**、**268a**、**268b**、**269**、**269a**、**270**、**270a**、**271**、**271a**、**271b**、**272**、**272a**、**272b**、**273**、**273a**、**273b**、**274**、**274a**、**274b**、**275**、**275a**、**276**、**276a**、**276b**、**277**、**278**、**278a**、**278b**、**279**、**280**、**281**、**281a**、**281b**、**282**、**282a**、**282b**、**283**、**283a**、**283b**、**284**、**284a**、**284b**、**285**、**286**、**287**、**288**、**289**、**289a**、**289b**、**290**、**291**、**292**、**293**、**293a**、**294**、**295**、**296**、**296a**、**297**、**297a**、**297b**、**298**、**298a**、**299**、**299a**、**300**、**300a**、**300b**、**301**、**301a**、**301b**、**302**、**303**、**304**、**305**、**306**、**307**、**307a**、**307b**、**308**、**308a**、**308b**、**309**、**310**、**310a**、**310b**、**311**、**311a**、**312**、**313**、**314**、**316**、**316a**、**317**、**318**、**318a**、**319**、**319a**、**320**、**320a**、**320b**、**321**、**321a**、**321b**、**322**、**322a**、**323**、**323a**、**324**、**324a**、**325**、**325a**、**326**、**326a**、**327**、**327a**、**328**、**328a**、**329**、**329a**、**330**、**330a**、**331**、**331a**、**331b**、**332**、**332a**、**332b**、**333**、**333a**、**334**、**334a**、**335**、**335a**、**336**、**336a**、**337**、**337a**、**338**、**338a**、**339**、**339a**、**340**、**340a**、**341**、**341a**、**342**、**342a**、**343**、**343a**、**343b**、**343c**、**343d**、**344**、**344a**、**344b**、**344c**、**344d**、**345**、**345a**、**346**、**346a**、**346b**、**347**、**347a**、**347b**、**349**、**349a**、**349b**、**350**、**350a**、**351**、**351a**、**351b**、**352**、**352a** 及 **352b**，或其醫藥學上可接受之鹽；或

該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之 **101**、**102**、**103**、**104**、**105**、**106**、**107**、**108**、**109**、**110**、**111**、**112**、**113**、**114**、**115**、**116**、**116a**、**117**、**117a**、**118**、**119**、**120**、**121**、**122**、**123**、**124**、**124a**、**125**、**125a**、**126**、**127**、**128**、

129、130、131、131a、132、133、134、135、136、137、138、138a、138b、139、140、141、142、143、144、145、146、146a、146b、147、147a、147b、148、148a、148b、149、150、151、152、153、154、154a、155、156、157、158、159、159a、160、160a、160b、161、161a、162、162a、162b、163、164、164a、164b、165、166、167、167a、167b、168、168a、169、169a、169b、170、171、171a、172、173、173a、173b、174、174a、174b、175、176、176a、177、177a、178、179、179a、180、180a、180b、181、182、182a、183、183a、184、185、185a、186、186a、187、187a、187b、188、189、190、191、192、193、193a、193b、194、195、196、197、197a、197b、198、199、200、201、202、202a、202b、203、204、204a、205、206、207、207a、207b、208、209、209a、210、210a、211、211a、212、212a、213、214、214a、215、215a、216、216a、216b、217、218、218a、219、219a、219b、220、221、222、223、224、224a、224b、225、226、227、227a、228、229、230、231、231a、231b、232、233、234、235、236、237、238、239、239a、240、240a、240b、241、242、243、244、245、245a、245b、246、246a、246b、247、248、249、250、250a、251、251a、252、252a、253、253a、254、254a、255、256、257、258、259、259a、260、261、262、262a、262b、263、263a、263b、264、265、266、266a、266b、267、268、268a、268b、269、269a、270、270a、271、271a、272、272a、272b、273、273a、273b、274、274a、274b、275、275a、276、276a、276b、277、278、278a、278b、279、280、281、281a、281b、282、282a、282b、283、283a、283b、284、284a、284b、285、286、287、288、289、289a、289b、290、291、292、293、293a、294、295、296、296a、297、297a、297b、298、298a、299、299a、300、300a、300b、301、301a、301b、302、303、304、305、306、307、307a、307b、308、308a、308b、309、310、310a、310b、311、311a、312、313、314、315、315a、316、316a、317、

318、**318a**、**319**、**319a**、**320**、**320a**、**320b**、**321**、**321a**、**321b**、**322**、**322a**、**323**、**323a**、**324**、**324a**、**325**、**325a**、**326**、**326a**、**327**、**327a**、**328**、**328a**、**329**、**329a**、**330**、**330a**、**331**、**331a**、**331b**、**332**、**332a**、**332b**、**333**、**333a**，或其醫藥學上可接受之鹽；或

該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之 **101**、**102**、**103**、**104**、**105**、**106**、**107**、**108**、**109**、**110**、**111**、**112**、**113**、**114**、**115**、**116**、**116a**、**117**、**117a**、**118**、**119**、**120**、**121**、**122**、**123**、**124**、**124a**、**125**、**125a**、**126**、**127**、**128**、**129**、**130**、**131**、**131a**、**132**、**133**、**134**、**135**、**136**、**137**、**138**、**138a**、**138b**、**139**、**140**、**141**、**142**、**143**、**144**、**145**、**146**、**146a**、**146b**、**147**、**147a**、**147b**、**148**、**148a**、**148b**、**149**、**150**、**151**、**152**、**153**、**154**、**154a**、**155**、**156**、**157**、**158**、**159**、**159a**、**160**、**160a**、**160b**、**161**、**161a**、**162**、**162a**、**162b**、**163**、**164**、**164a**、**164b**、**165**、**166**、**167**、**167a**、**167b**、**168**、**168a**、**169**、**169a**、**169b**、**170**、**171**、**171a**、**172**、**173**、**173a**、**173b**、**174**、**174a**、**174b**、**175**、**176**、**176a**、**177**、**177a**、**178**、**179**、**179a**、**180**、**180a**、**180b**、**181**、**182**、**182a**、**183**、**183a**、**184**、**185**、**185a**、**186**、**186a**、**187**、**187a**、**187b**、**188**、**189**、**190**、**191**、**192**、**193**、**193a**、**193b**、**194**、**195**、**196**、**197**、**197a**、**197b**、**198**、**199**、**200**、**201**、**202**、**202a**、**202b**、**203**、**204**、**204a**、**205**、**206**、**207**、**207a**、**207b**、**208**、**209**、**209a**、**210**、**210a**、**211**、**211a**、**212**、**212a**、**213**、**214**、**214a**、**215**、**215a**、**216**、**216a**、**216b**、**217**、**218**、**218a**、**219**、**219a**、**219b**、**220**、**221**、**222**、**223**、**224**、**224a**、**224b**、**225**、**226**、**227**、**227a**、**228**、**229**、**230**、**231**、**231a**、**231b**、**232**、**233**、**234**、**235**、**236**、**237**、**238**、**239**、**239a**、**240**、**240a**、**240b**、**241**、**242**、**243**、**244**、**245**、**245a**、**245b**、**246**、**246a**、**246b**、**247**、**248**、**249**、**250**、**250a**、**251**、**251a**、**252**、**252a**、**253**、**253a**、**254**、**254a**、**255**、**256**、**257**、**258**、**259**、**259a**、**260**、**261**、**262**、**262a**、**262b**、**263**、**263a**、**263b**、**264**、**265**、**266**、**266a**、**266b**、**267**、**268**、**268a**、**268b**、

269、**269a**、**270**、**270a**、**271**、**271a**、**272**、**272a**、**272b**、**273**、**273a**、**273b**、**274**、**274a**、**274b**、**275**、**275a**、**276**、**276a**、**276b**、**277**、**278**、**278a**、**278b**、**279**、**280**、**281**、**281a**、**281b**、**282**、**282a**、**282b**、**283**、**283a**、**283b**、**284**、**284a**、**284b**、**285**、**286**、**287**、**288**、**289**、**289a**、**289b**、**290**、**291**、**292**、**293**、**293a**、**294**、**295**、**296**、**296a**、**297**、**297a**、**297b**、**298**、**298a**、**299**、**299a**、**300**、**300a**、**300b**、**301**、**301a**、**301b**、**302**、**303**、**304**、**305**、**306**、**307**、**307a**、**307b**、**308**、**308a**、**308b**、**309**、**310**、**310a**、**311**、**311a**、**312**、**313**、**314**、**315**、**315a**、**316**、**316a**、**317**、**318**、**318a**、**319**、**319a**、**320**、**320a**、**320b**、**321**、**321a**、**321b**、**322**、**322a**、**323**、**323a**、**324**、**324a**、**325**、**325a**、**326**、**326a**、**327**、**327a**，或其醫藥學上可接受之鹽；或該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之 **101**、**102**、**103**、**104**、**105**、**106**、**107**、**108**、**109**、**110**、**111**、**112**、**113**、**114**、**115**、**116**、**116a**、**117**、**117a**、**118**、**119**、**120**、**121**、**122**、**123**、**124**、**124a**、**125**、**125a**、**126**、**127**、**128**、**129**、**130**、**131**、**131a**、**132**、**133**、**134**、**135**、**136**、**137**、**138**、**138a**、**138b**、**139**、**140**、**141**、**142**、**143**、**144**、**145**、**146**、**146a**、**146b**、**147**、**147a**、**147b**、**148**、**148a**、**148b**、**149**、**150**、**151**、**152**、**153**、**154**、**154a**、**155**、**156**、**157**、**158**、**159**、**159a**、**160**、**160a**、**160b**、**161**、**161a**、**162**、**162a**、**162b**、**163**、**164**、**164a**、**164b**、**165**、**166**、**167**、**167a**、**167b**、**168**、**168a**、**169**、**169a**、**169b**、**170**、**171**、**171a**、**172**、**173**、**173a**、**173b**、**174**、**174a**、**174b**、**175**、**176**、**176a**、**177**、**177a**、**178**、**179**、**179a**、**180**、**180a**、**180b**、**181**、**182**、**182a**、**183**、**183a**、**184**、**185**、**185a**、**186**、**186a**、**187**、**187a**、**187b**、**188**、**189**、**190**、**191**、**192**、**193**、**193a**、**193b**、**194**、**195**、**196**、**197**、**197a**、**197b**、**198**、**199**、**200**、**201**、**202**、**202a**、**202b**、**203**、**204**、**204a**、**205**、**206**、**207**、**207a**、**207b**、**208**、**209**、**209a**、**210**、**210a**、**211**、**211a**、**212**、**212a**、**213**、**214**、**214a**、**215**、**215a**、**216**、**216a**、**216b**、**217**、**218**、**218a**、**219**、**219a**、**219b**、**220**、**221**、**222**、**223**、**224**、**224a**、**224b**、**225**、

226、**227**、**227a**、**228**、**229**、**230**、**231**、**231a**、**231b**、**232**、**233**、**234**、**235**、**236**、**237**、**238**、**239**、**239a**、**240**、**240a**、**240b**、**241**、**242**、**243**、**244**、**245**、**245a**、**245b**、**246**、**246a**、**246b**、**247**、**248**、**249**、**250**、**250a**、**251**、**251a**、**252**、**252a**、**253**、**253a**、**254**、**254a**、**255**、**256**、**257**、**258**、**259**、**259a**、**260**、**261**、**262**、**262a**、**262b**、**263**、**263a**、**263b**、**264**、**265**、**266**、**266a**、**266b**、**267**、**268**、**268a**、**268b**、**269**、**269a**、**270**、**270a**、**271**、**271a**、**272**、**272a**、**272b**、**273**、**273a**、**273b**、**274**、**274a**、**274b**、**275**、**275a**、**276**、**276a**、**276b**、**277**、**278**、**278a**、**278b**、**279**、**280**、**281**、**281a**、**281b**、**282**、**282a**、**282b**、**283**、**283a**、**283b**、**284**、**284a**、**284b**、**285**、**286**、**287**、**288**、**289**、**289a**、**289b**、**290**、**291**，或其醫藥學上可接受之鹽；或該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之 **101**、**102**、**103**、**104**、**105**、**106**、**107**、**108**、**109**、**110**、**111**、**112**、**113**、**114**、**115**、**116**、**116a**、**117**、**117a**、**118**、**119**、**120**、**121**、**122**、**123**、**124**、**124a**、**125**、**125a**、**126**、**127**、**128**、**129**、**130**、**131**、**131a**、**132**、**133**、**134**、**135**、**136**、**137**、**138**、**138a**、**139**、**140**、**141**、**142**、**143**、**144**、**145**、**146**、**146a**、**147**、**147a**、**148**、**148a**、**149**、**150**、**151**、**152**、**153**、**154**、**154a**、**155**、**156**、**157**、**158**、**159**、**159a**、**160**、**160a**、**160b**、**161**、**161a**、**162**、**162a**、**162b**、**163**、**164**、**164a**、**164b**、**165**、**166**、**167**、**167a**、**167b**、**168**、**168a**、**169**、**169a**、**169b**、**170**、**171**、**171a**、**172**、**173**、**173a**、**173b**、**174**、**174a**、**174b**、**175**、**176**、**176a**、**177**、**177a**、**178**、**179**、**179a**、**180**、**180a**、**180b**、**181**、**182**、**182a**、**183**、**183a**、**184**、**185**、**185a**、**186**、**186a**、**187**、**187a**、**187b**、**188**、**189**、**190**、**191**、**192**、**193**、**193a**、**193b**、**194**、**195**、**196**、**197**、**197a**、**197b**、**198**、**199**、**200**、**201**、**202**、**202a**、**202b**、**203**、**204**、**204a**、**205**、**206**、**207**、**207a**、**207b**、**208**、**209**、**209a**、**210**、**210a**、**211**、**211a**、**212**、**212a**、**213**、**214**、**214a**、**215**、**215a**、**216**、**216a**、**216b**、**217**、**218**、**218a**、**219**、**219a**、**219b**、**220**、**221**、**222**、**223**、**224**、**224a**、**224b**、**225**、**226**、**227**、**227a**、**228**、**229**、**230**、

231、**231a**、**231b**、**232**、**233**、**234**、**235**、**236**、**237**、**238**、**239**、**239a**、**240**、**240a**、**240b** 及 **241**，或其醫藥學上可接受之鹽；或

該化合物係選自由以下組成之群：如**表 C1** 中所描繪之 **101**、**102**、**103**、**104**、**105**、**106**、**107**、**108**、**109**、**110**、**111**、**112**、**113**、**114**、**115**、**116**、**116a**、**117**、**117a**、**118**、**119**、**120**、**121**、**122**、**123**、**124**、**124a**、**125**、**125a**、**126**、**127**、**128**、**129**、**130**、**131**、**131a**、**132**、**133**、**134**、**135**、**136**、**137**、**138**、**138a**、**139**、**140**、**141**、**142**、**143**、**144**、**145**、**146**、**146a**、**147**、**147a**、**148**、**148a**、**149**、**150**、**151**、**152**、**153**、**154**、**154a**、**155** 及 **156**，或其醫藥學上可接受之鹽。

【4708】 **實施例 44.** 如**實施例 43** 之化合物，其中該化合物在**實例 B1** 中所述之條件下不展現 Y_{min} (6 h) ≥ 70%及/或 Y_{min} (24 h) ≥ 70%。

【4709】 **實施例 45.** 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如**實施例 1 至 44** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【4710】 **實施例 46.** 如**實施例 1 至 44** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如**實施例 45** 之醫藥組合物，其係用於治療中。

【4711】 **實施例 47.** 如**實施例 1 至 44** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如**實施例 45** 之醫藥組合物，其係用於治療選自由原發性血小板增多症、真性紅血球增多症、骨髓纖維化及其組合組成之群的癌症。

【4712】 **實施例 48.** 如**實施例 47** 之化合物或醫藥組合物及選自由菲達替尼(例如，二鹽酸菲達替尼單水合物)、莫洛替尼(例如，二鹽酸莫洛替尼)、帕克替尼(例如，檸檬酸帕克替尼)、魯索替尼(例如，磷酸魯索替尼)及其組合組成之群的額外治療劑或療法，其係用於治療中。

【4713】 **實施例 49.** 如**實施例 48** 之化合物或醫藥組合物及選自由菲達替尼(例如，二鹽酸菲達替尼單水合物)、莫洛替尼(例如，二鹽酸莫洛替尼)、帕克替尼(例如，檸檬酸帕克替尼)、魯索替尼(例如，磷酸魯索替尼)及其組合組成之群的額外

治療劑或療法，其係用於治療選自由原發性血小板增多症、真性紅血球增多症、骨髓纖維化及其組合組成之群的癌症。

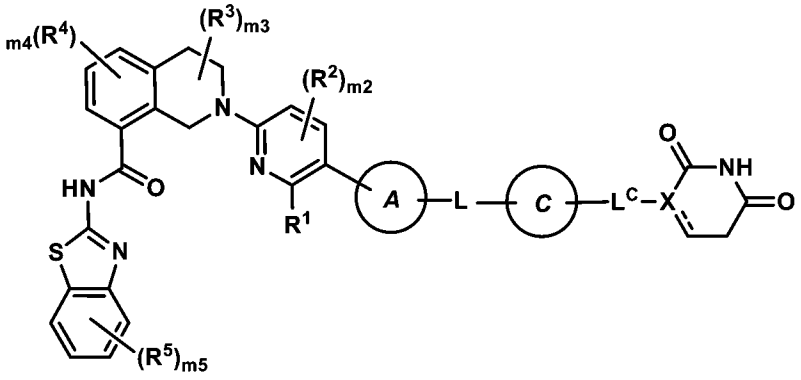
【4714】 **實施例 50.** 如**實施例 1 至 44** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如**實施例 45** 之醫藥組合物，其係用於治療選自由原發性血小板增多症、真性紅血球增多症、骨髓纖維化及其組合組成之群的癌症之方法中，該方法包括向個體投與治療有效量之如**實施例 1 至 44** 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如**實施例 45** 之醫藥組合物。

【4715】 **實施例 51.** 如**實施例 50** 之化合物或醫藥組合物，其中該方法包括向該個體投與治療有效量之選自由菲達替尼(例如，二鹽酸菲達替尼單水合物)、莫洛替尼(例如，二鹽酸莫洛替尼)、帕克替尼(例如，檸檬酸帕克替尼)、魯索替尼(例如，磷酸魯索替尼)及其組合組成之群的額外治療劑或療法。

【4716】 **實施例 52.** 如**實施例 54** 之化合物或醫藥組合物，其中如**實施例 1 至 44** 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如**實施例 45** 之醫藥組合物及該額外治療劑或療法係同時、獨立或依序投與。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】　一種式(I)化合物，



式(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 係選自由以下組成之群：

(a)　C_{3-15} 伸環烷基或 3-15 員伸雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；及

(b)　伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

$\mathbf{R^1}$ 係選自由以下組成之群：

(a)　C(O)OH，

(b)　$C(O)NR^dR^e$，及

(c)　$C(O)OC_{1-6}$ 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代；

各 $\mathbf{R^2}$、$\mathbf{R^3}$、$\mathbf{R^4}$ 及 $\mathbf{R^5}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷氧基、OH 及 NR^dR^e；

m2 為 0、1 或 2；

m3 及 **m4** 獨立地為 0、1、2 或 3；

m5 為 0、1、2、3 或 4；

L 為 $-(L^A)_{n1}-$，其中 L^A 及 **n1** 係根據**(AA)**或**(BB)**所定義：

(AA)

n1 為 3 至 15 之整數；且

各 $\mathbf{L^A}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{L^{A1}}$、$\mathbf{L^{A3}}$ 及 $\mathbf{L^{A4}}$，前提條件為 1-3 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$；

(BB)

n1 為 0 至 20 之整數；且

各 $\mathbf{L^A}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{L^{A1}}$ 及 $\mathbf{L^{A3}}$；

各 $\mathbf{L^{A1}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CH\mathbf{R^L}-$及$-C(\mathbf{R^L})_2-$；

各 $\mathbf{L^{A3}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-N(\mathbf{R^d})-$、$-N(\mathbf{R^b})-$、-O-、$-S(O)_{0-2}-$及 C(=O)；

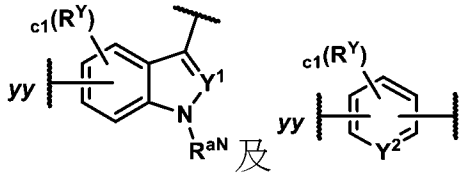
各 $\mathbf{L^{A4}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) C_{3-15} 伸環烷基或 3-15 員伸雜環基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；及

(b) C_{6-15} 伸芳基或 5-15 員伸雜芳基，各自視情況經 1-6 個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

前提條件為 **L** 不含任何 N-O、O-O、N-N、$N-S(O)_0$ 或 $O-S(O)_{0-2}$ 鍵；

其中各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；$-C_{1-6}$ 烷氧基；$-C_{1-6}$ 鹵烷氧基；$-N\mathbf{R^d}\mathbf{R^e}$；$C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)；$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$；$-\mathbf{R^b}$；及視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

環 C 係選自由以下組成之群： 

及 ；

c1 為 0、1、2 或 3；

各 $\mathbf{R^Y}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

$\mathbf{R}^{aN}$為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{c}$取代之 C_{1-6}烷基；

$\mathbf{Y}^{1}$及 $\mathbf{Y}^{2}$獨立地為 N、CH 或 $C\mathbf{R}^{Y}$；

yy 表示與 **L** 之連接點；

X 為 CH、C 或 N；

 為單鍵或雙鍵；

$\mathbf{L}^{C}$係選自由以下組成之群：一鍵、$-CH_2-$、$-CH\mathbf{R}^{a}-$、$-C(\mathbf{R}^{a})_2-$、$-N(\mathbf{R}^{d})-$及 O，前提條件為當 **X** 為 N 時，則 $\mathbf{L}^{C}$不為 O；

各 $\mathbf{R}^{a}$係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) $-C_{1-6}$烷氧基；

(f) $-C_{1-6}$鹵烷氧基；

(g) $-N\mathbf{R}^{d}\mathbf{R}^{e}$；

(h) $C(=O)C_{1-6}$烷基；

(i) $C(=O)C_{1-6}$鹵烷基；

(j) C(=O)OH；

(k) $C(=O)OC_{1-6}$烷基；

(l) $C(=O)OC_{1-6}$鹵烷基；

(m) $C(=O)N(\mathbf{R}^{f})_2$；

(n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；

(o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)；

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R}^{f})_2$；及

(q) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各自視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$取代；

各 $\mathbf{R^b}$係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$及$\mathbf{-R^{b1}}$，其中：

各 **b** 獨立地為 1、2 或 3；

各$\mathbf{-L^b}$係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；-N(C_{1-3}烷基)-；-S(O)$_{0-2}$-；C(=O)；及C_{1-3}伸烷基；且

各 $\mathbf{R^{b1}}$係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10}環烷基、4-10 員雜環基、C_{6-10}芳基及 5-10 員雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^g}$取代；

各 $\mathbf{R^c}$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；$\mathbf{-NR^dR^e}$；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；C(=O)OH；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；及S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

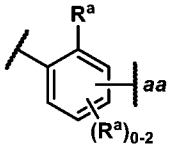
各 $\mathbf{R^d}$及 $\mathbf{R^e}$係獨立地選自由以下組成之群：H；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$取代之C_{1-6}烷基；

各 $\mathbf{R^f}$係獨立地選自由以下組成之群：H 及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$取代之 C_{1-6}烷基；

各 $\mathbf{R^g}$係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^h}$；C_{1-3}烷基；及C_{1-3}鹵烷基；且

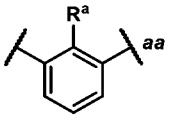
各 $\mathbf{R^h}$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-NH_2；-N(H)(C_{1-3}烷基)；及-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

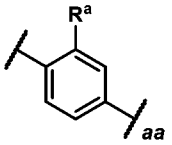
【請求項 2】　如請求項 1 之化合物，其中**環 A** 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$取代之伸苯基。

【請求項 3】　如請求項 1 或 2 之化合物，其中**環 A** 為 

，其中 ***aa*** 表

示與 **L** 之連接點；或

環 A 為  ，其中 ***aa*** 表示與 **L** 之連接點；或

環 A 為  ，其中 ***aa*** 表示與 **L** 之連接點。

【請求項 4】　如請求項 1 之化合物，其中**環 A** 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 5-6 員伸雜芳基。

【請求項 5】　如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中存在於環 **A** 上之一個 $\mathbf{R^a}$ 為視情況經 1-3 個 F 取代之 $C_{1\text{-}3}$ 烷基；或

存在於**環 A** 上之一個 $\mathbf{R^a}$ 為甲基或 CF_3。

【請求項 6】　如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^1}$ 為 C(O)OH。

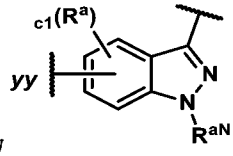
【請求項 7】　如請求項 1 至 6 中任一項之化合物，其中 **m2** 為 0。

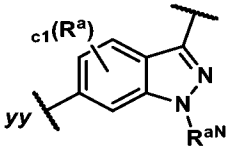
【請求項 8】　如請求項 1 至 7 中任一項之化合物，其中 **m3** 為 0。

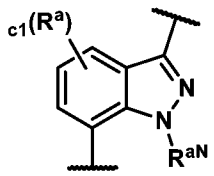
【請求項 9】　如請求項 1 至 8 中任一項之化合物，其中 **m4** 為 0。

【請求項 10】　如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，其中 **m5** 為 0。

【請求項 11】　如請求項 1 至 6 中任一項之化合物，其中 **m2** 為 0；**m3** 為 0；**m4** 為 0；且 **m5** 為 0。

【請求項 12】　如請求項 1 至 11 中任一項之化合物，其中**環 C** 為  ；或

環 C 為  ；或

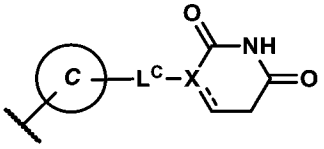
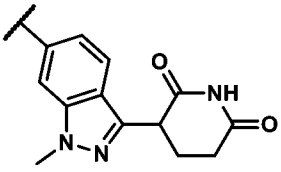
環 C 為  。

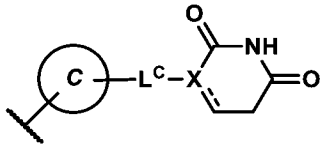
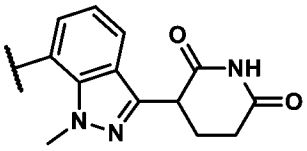
【請求項 13】 如請求項 12 之化合物，其中 **c1** 為 0。

【請求項 14】 如請求項 12 或 13 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{R^{aN}}$ 為 C_{1-3} 烷基；或 $\mathbf{R^{aN}}$ 為甲基。

【請求項 15】 如請求項 12 至 14 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^C}$ 為一鍵。

【請求項 16】 如請求項 12 至 15 中任一項之化合物，其中 **X** 為 CH。

【請求項 17】 如請求項 1 至 12 中任一項之化合物，其中該  部分為  ；或

該  部分為  。

【請求項 18】 如請求項 1 至 17 中任一項之化合物，其中 **L** 為-$\mathbf{(L^A)_{n1}}$-；且 $\mathbf{L^A}$ 及 **n1** 係根據**(AA)**所定義。

【請求項 19】 如請求項 1 至 18 中任一項之化合物，其中 **n1** 為 3 至 5 之整數；或 **n1** 為 5 至 9 之整數；或 **n1** 為 6、7 或 8；或 **n1** 為 9 至 12 之整數。

【請求項 20】 如請求項 1 至 19 中任一項之化合物，其中 1-2 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$；或一次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$；或兩次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$。

【請求項 21】 如請求項 1 至 20 中任一項之化合物，其中各 $\mathbf{L^{A4}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代。

【請求項 22】 如請求項 1 至 21 中任一項之化合物，其中 1-4 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A3}}$；或 1-3 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A3}}$。

【請求項 23】 如請求項 1 至 22 中任一項之化合物，其中 0-1 次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 為 C(=O)；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A3}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；及-N(C_{1-3}烷基)-。

【請求項 24】 如請求項 1 至 23 中任一項之化合物，其中 2-7 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A1}}$；或 2-5 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A1}}$。

【請求項 25】 如請求項 1 至 24 中任一項之化合物，其中 0-2 次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。

【請求項 26】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物，其中每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-；或一次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1}}$ 為-CH_2-。

【請求項 27】 如請求項 1 至 26 中任一項之化合物，其中各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-F 及視情況經 1-3 個 F 取代之-C_{1-3}烷基。

【請求項 28】 如請求項 1 至 18 中任一項之化合物，其中 **L** 為-$(\mathbf{L^A})_{n1}$-，且 $\mathbf{L^A}$ 及 **n1** 係根據**(AA)**所定義：

n1 為 5 至 9 之整數；

1-2 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A4}}$；

2-7 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A1}}$；且

1-3 次出現之 $\mathbf{L^A}$ 為 $\mathbf{L^{A3}}$。

【請求項 29】 如請求項 1 至 18 中任一項之化合物，其中 **L** 係選自由以下組成之群：

(i) -$(\mathbf{L^{A3}})_{0-2}$-$(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}$-$\mathbf{L^{A4}}$-$(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}$-$(\mathbf{L^{A3}})_{1-2}$-***bb***；

(ii) -$(\mathbf{L^{A3}})_{0-2}$-$(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}$-$\mathbf{L^{A4}}$-$(\mathbf{L^{A1}})_{0-5}$-$\mathbf{L^{A4}}$-***bb***；

(iii) -$(\mathbf{L}^{A3})_{0-2}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A3}$-$\mathbf{L}^{A4}$-***bb***；及

(iv) -$(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{2-3}$-$\mathbf{L}^{A3}$-$\mathbf{L}^{A4}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$(\mathbf{L}^{A3})_{1-2}$-***bb***；

前提條件為 **L** 含有 1-7 個 $\mathbf{L}^{A1}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【請求項 30】 如請求項 1 至 18 中任一項之化合物，其中 **L** 為：

-$(\mathbf{L}^{A3})_{0-2}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{2-9}$-$(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}$-$\mathbf{L}^{A4}$-***bb***，

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【請求項 31】 如請求項 28 至 30 之化合物，其中各 $\mathbf{L}^{A4}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代。

【請求項 32】 如請求項 28 至 31 中任一項之化合物，其中 0-1 次出現之 $\mathbf{L}^{A1}$ 為 -CHR^{L}-或-$C(R^{L})_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A1}$ 為-CH_2-。

【請求項 33】 如請求項 28 至 32 中任一項之化合物，其中 0-1 次出現之 $\mathbf{L}^{A3}$ 為 C(=O)；且其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A3}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；及-N(C_{1-3} 烷基)-。

【請求項 34】 如請求項 1 至 18 中任一項之化合物，其中 **L** 為：

-$(\mathbf{L}^{A3})_{0-2}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$(\mathbf{L}^{A3})_{1-2}$-***bb***；

前提條件為 **L** 含有 1-7 個 $\mathbf{L}^{A1}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【請求項 35】 如請求項 1 至 18 或 34 中任一項之化合物，其中 **L** 為：

-$(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$(\mathbf{L}^{A3})_{2}$-***bb***；

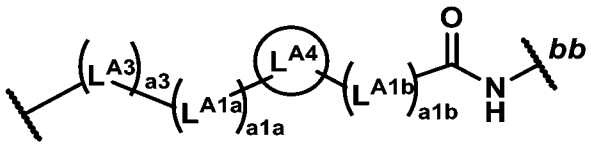
前提條件為 **L** 含有 1-5 個 $\mathbf{L}^{A1}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【請求項 36】 如請求項 1 至 18 或 34 至 35 中任一項之化合物，其中 **L** 為：

-$(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-$(\mathbf{L}^{A1})_{0-5}$-C(=O)-N($\mathbf{R}^{d}$)-***bb***；

前提條件為 **L** 含有 1-5 個 $\mathbf{L}^{A1}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【請求項 37】 如請求項 34 至 36 中任一項之化合物，其中 **L** 為式**(L-1)**之二價基團：



式**(L-1)**

其中：

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{A3}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 1 至 5；

$\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R}^{L}$-及-C($\mathbf{R}^{L}$)$_2$-；

$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代；且

bb 表示與**環 C** 之連接點。

【請求項 38】 如請求項 37 之化合物，其中 **a3** 為 1。

【請求項 39】 如請求項 37 或 38 之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A3}$ 為-O-。

【請求項 40】 如請求項 37 之化合物，其中 **a3** 為 0。

【請求項 41】 如請求項 37 至 40 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 3 或 4；或 **a1a + a1b** 為 2 或 5。

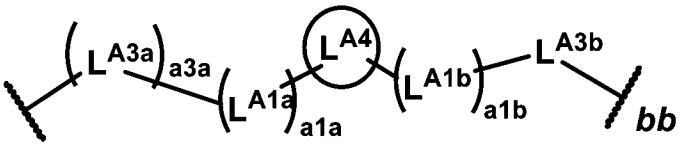
【請求項 42】 如請求項 38 至 40 中任一項之化合物，其中 **a1a + a1b** 為 2 至 5。

【請求項 43】 如請求項 1 至 18 或 34 中任一項之化合物，其中 **L** 為：

-($\mathbf{L}^{A3}$)$_{0-1}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A3}$-***bb***；

前提條件為 **L** 含有 2-7 個 $\mathbf{L}^{A1}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【請求項 44】 如請求項 34 或 43 之化合物，其中 **L** 為式**(L-2)**之二價基團：



式(**L-2**)

其中：

a3a 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{A3a}$ 及 $\mathbf{L}^{A3b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a** + **a1b** 為 2 至 7；

$\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R}^{L}$-及-C($\mathbf{R}^{L}$)$_2$-；

$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代；且

bb 表示與**環 C** 之連接點。

【請求項 45】 如請求項 44 之化合物，其中 **a3a** 為 1。

【請求項 46】 如請求項 44 或 45 之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A3a}$ 為-O-。

【請求項 47】 如請求項 44 至 46 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A3b}$ 為-N(H)-或-N(C_{1-3}烷基)-。

【請求項 48】 如請求項 44 至 46 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A3b}$ 為-O-。

【請求項 49】 如請求項 44 至 48 中任一項之化合物，其中 **a1a** + **a1b** 為 2、3 或 4。

【請求項 50】 如請求項 44 至 48 中任一項之化合物，其中 **a1a** + **a1b** 為 5 或 6。

【請求項 51】 如請求項 1 至 18 中任一項之化合物，其中 **L** 為：

-($\mathbf{L}^{A3}$)$_{0-1}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-***bb***；或

-($\mathbf{L}^{A3}$)$_{0-1}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A3}$-$\mathbf{L}^{A4}$-***bb***；

前提條件為 **L** 含有 2-7 個 $\mathbf{L}^{A1}$；且其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【請求項 52】 如請求項 51 之化合物，其中 **L** 為：

-($\mathbf{L}^{A3}$)$_{0-1}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-(伸哌嗪基)-***bb***；

-($\mathbf{L}^{A3}$)$_{0-1}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-(伸哌啶基)-***bb***；或

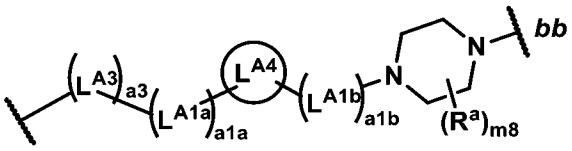
-($\mathbf{L}^{A3}$)$_{0-1}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-$\mathbf{L}^{A4}$-($\mathbf{L}^{A1}$)$_{0-5}$-C(=O)-(伸哌嗪基)-***bb***；

前提條件為 **L** 含有 2-5 個 $\mathbf{L}^{A1}$；

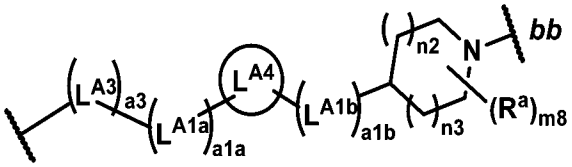
其中該伸哌嗪基及該伸哌啶基各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代，且

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

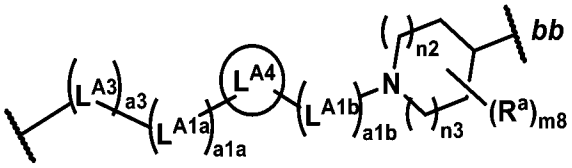
【請求項 53】 如請求項 51 之化合物，其中 **L** 為式**(L-3)**、式**(L-3a)**、式**(L-3b)**或式**(L-4)**之二價基團：



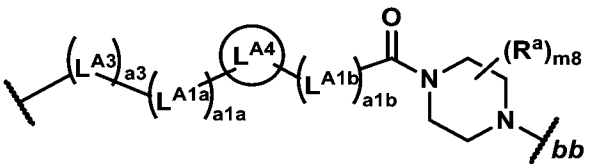
式**(L-3)**



式**(L-3a)**



式**(L-3b)**



式**(L-4)**

其中：

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a** + **a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；

n2 及 **n3** 獨立地為 0、1 或 2；

m8 為 0、1 或 2；

$\mathbf{L^{A4b}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 7-10 員雙環含氮伸雜環基；且

bb 表示與**環 C** 之連接點。

【請求項 54】 如請求項 53 之化合物，其中 **a3** 為 1。

【請求項 55】 如請求項 53 或 54 之化合物，其中 $\mathbf{L^{A3}}$ 為-O-。

【請求項 56】 如請求項 53 至 55 中任一項之化合物，其中 **a1a** + **a1b** 為 3 或 4。

【請求項 57】 如請求項 53 至 55 中任一項之化合物，其中 **a1a** + **a1b** 為 2。

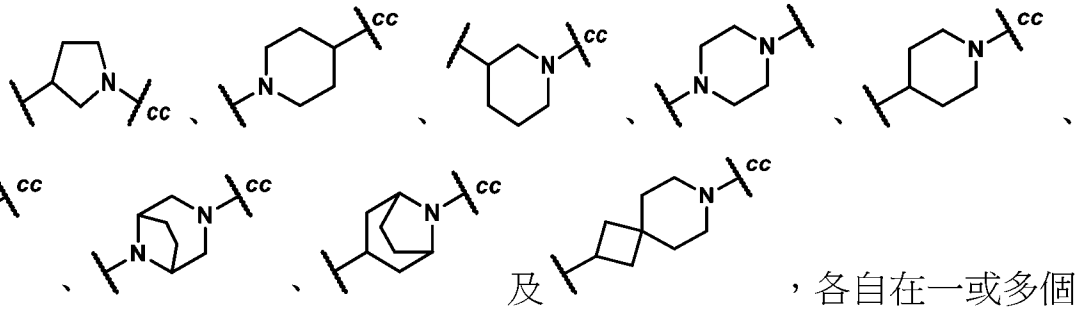
【請求項 58】 如請求項 37 至 42、44 至 50 或 53 至 57 中任一項之化合物，其中每次出現之 $\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CH_2-。

【請求項 59】 如請求項 37 至 42、44 至 50 或 53 至 57 中任一項之化合物，其中一次出現之 $\mathbf{L^{A1a}}$ 為-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1a}}$ 為-CH_2-；且每次出現之 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CH_2-。

【請求項 60】 如請求項 37 至 42、44 至 50 或 53 至 57 中任一項之化合物，其中一次出現之 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CHR^L-或-$C(R^L)_2$-；其餘每次出現之 $\mathbf{L^{A1b}}$ 為-CH_2-；且每次出現之 $\mathbf{L^{A1a}}$ 為-CH_2-。

【請求項 61】 如請求項 34 至 60 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L^{A4}}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代之 4-10 員伸雜環基。

【請求項 62】 如請求項 34 至 60 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A4}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代之 4-10 員含氮伸雜環基。

【請求項 63】 如請求項 34 至 62 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：  ，各自在一或多個環碳原子處視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代，其中 ***cc*** 表示與 $\mathbf{L}^{A1b}$ 之連接點。

【請求項 64】 如請求項 62 或 63 之化合物，其中存在於 $\mathbf{L}^{A4}$ 上之各 $\mathbf{R}^{a}$ 獨立地為 F 或視情況經 1-3 個 F 取代之 C_{1-3} 烷基。

【請求項 65】 如請求項 34 至 61 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A4}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代之 C_{3-10} 伸環烷基。

【請求項 66】 如請求項 34 至 61 或 65 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A4}$ 為視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代之 1,4-伸環己基。

【請求項 67】 如請求項 34 至 60 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A4}$ 為伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代。

【請求項 68】 如請求項 35 至 60 或 67 中任一項之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A4}$ 為：

(a) 視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代之伸苯基；

(b) 視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代之 1,2-伸苯基；或

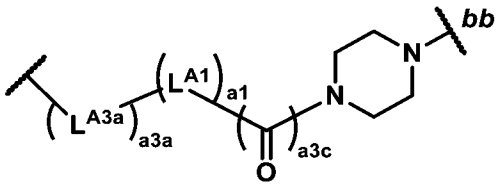
(c) 視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代之 1,4-伸苯基。

【請求項 69】 如請求項 1 至 18 或 30 中任一項之化合物，其中 **L** 為：

$-(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}-(\mathbf{L}^{A1})_{2-9}-(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}-$(伸哌嗪基)$-bb$，

其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【請求項 70】 如請求項 69 之化合物，其中 **L** 為式**(L-6)**之二價基團：



式(**L-6**)

其中：

$\mathbf{L}^{A3a}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a3a 為 0 或 1；

a1 為 2 至 11 之整數；

a3c 為 0 或 1；且

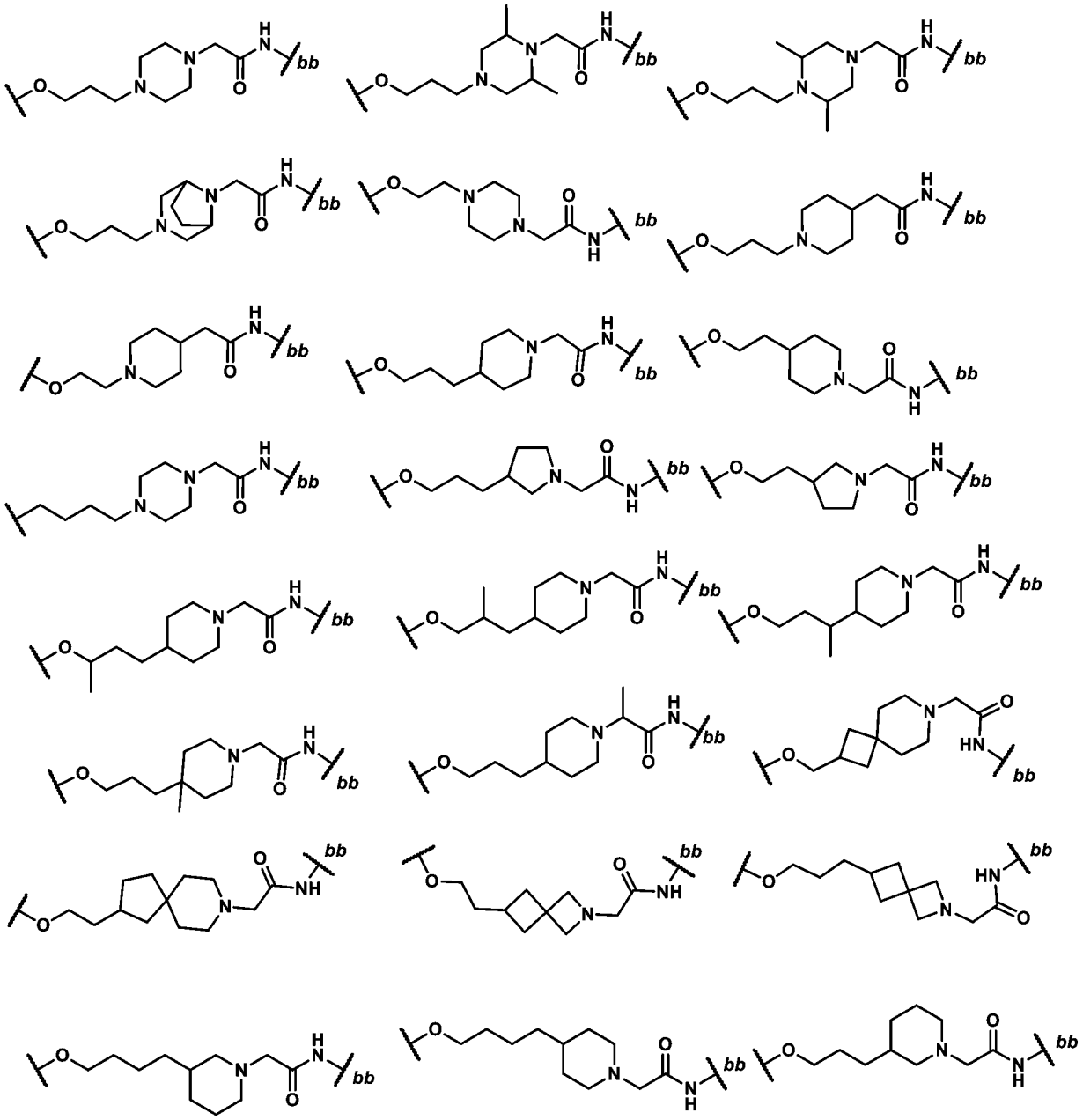
bb 表示與**環 C** 之連接點。

【請求項 71】 如請求項 70 之化合物，其中 **a3a** 為 1。

【請求項 72】 如請求項 70 或 71 之化合物，其中 $\mathbf{L}^{A3a}$ 為-O-。

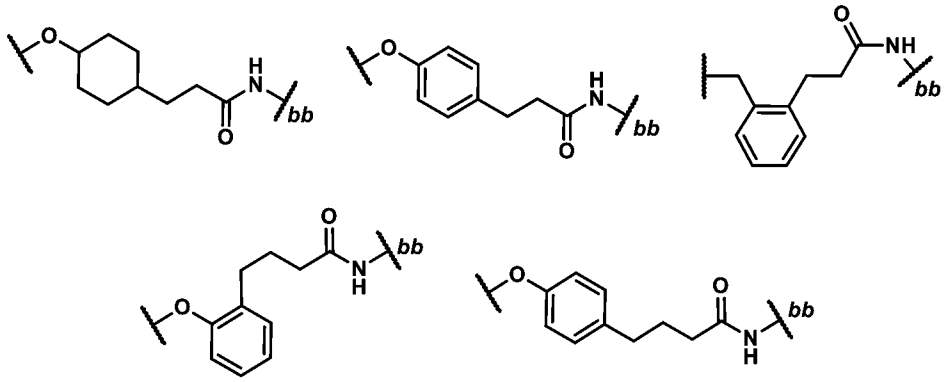
【請求項 73】 如請求項 70 至 72 中任一項之化合物，其中 0-1 次出現之 $\mathbf{L}^{A1}$ 為 -CH$\mathbf{R}^{L}$-或-C($\mathbf{R}^{L}$)$_2$-；且其餘每次出現之 $\mathbf{L}^{A1}$ 為-CH_2-。

【請求項 74】 如請求項 1 至 18 或 34 至 37 中任一項之化合物，其中 **L** 係選自由以下組成之群：



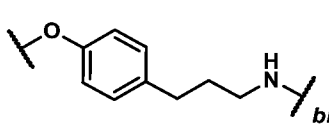
其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

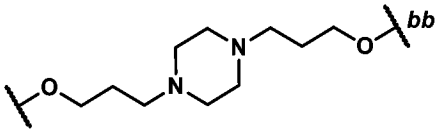
【請求項 75】 如請求項 1 至 18 或 34 至 37 中任一項之化合物，其中 **L** 係選自由以下組成之群：



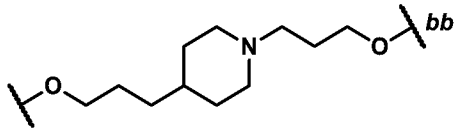
其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【請求項 76】 如請求項 1 至 18、34 或 43 至 44 中任一項之化合物，其中 **L** 為



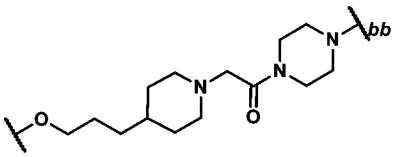
、


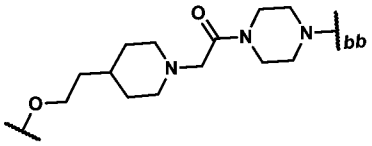
或

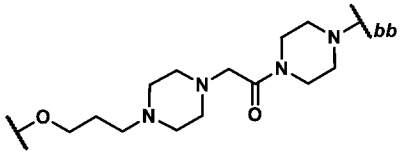


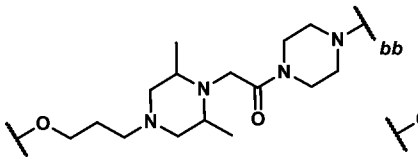
，其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

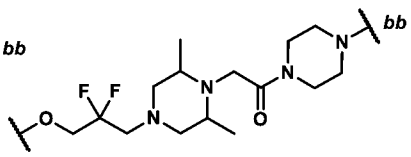
【請求項 77】 如請求項 1 至 18 或 51 至 53 中任一項之化合物，其中 **L** 係選自由以下組成之群：

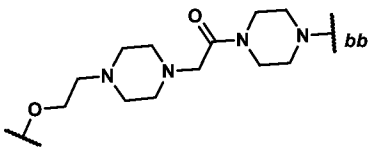


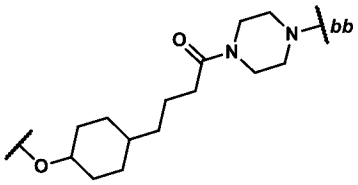






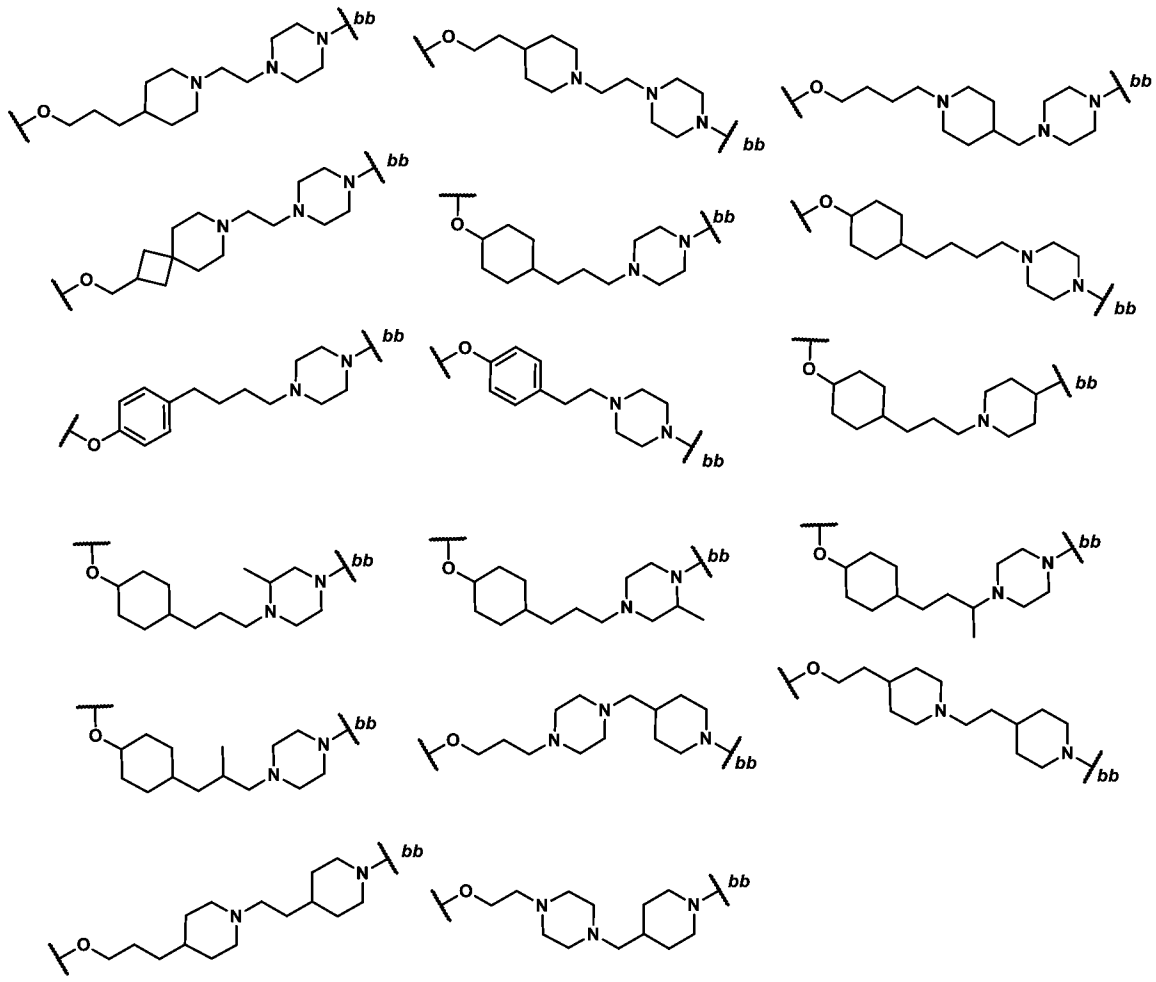






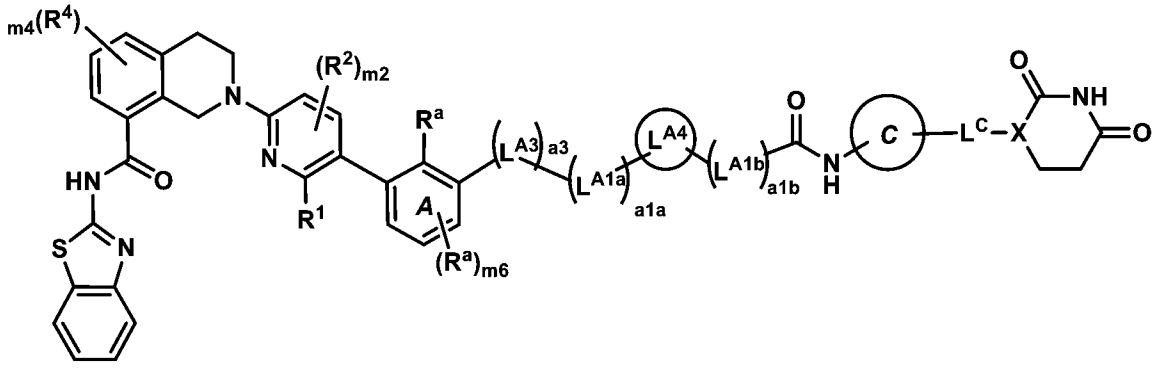
其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【請求項 78】 如請求項 1 至 18 或 51 至 53 中任一項之化合物，其中 **L** 係選自由以下組成之群：



其中 ***bb*** 表示與**環 C** 之連接點。

【請求項 79】 如請求項 1 之化合物，其中該式(**I**)化合物為式(**I-A**)化合物：



式(**I-A**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 1 至 5；

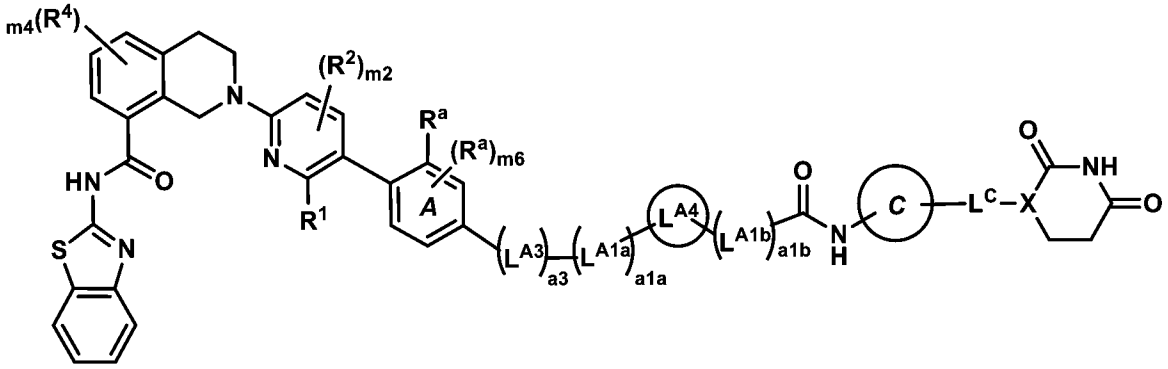
$\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；且

$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代；或

該式(**I**)化合物為式(**I-B**)化合物：



式(**I-B**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{A3}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 1 至 5；

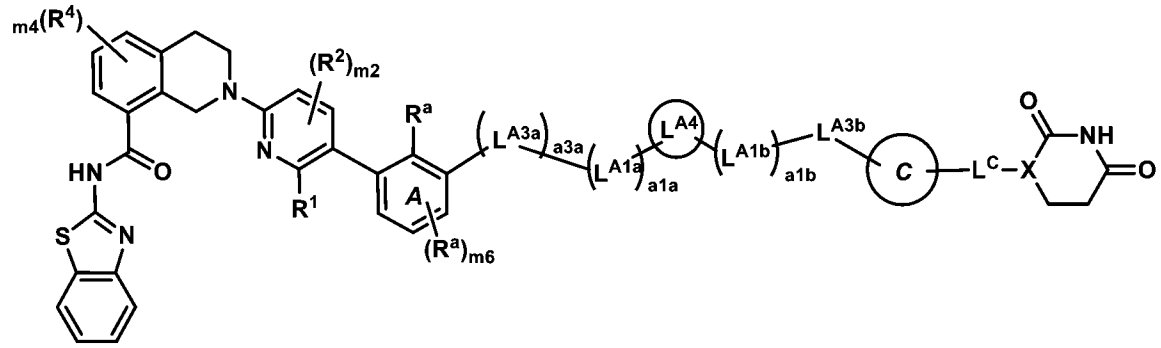
$\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CHR^L-及-$C(R^L)_2$-；且

$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：

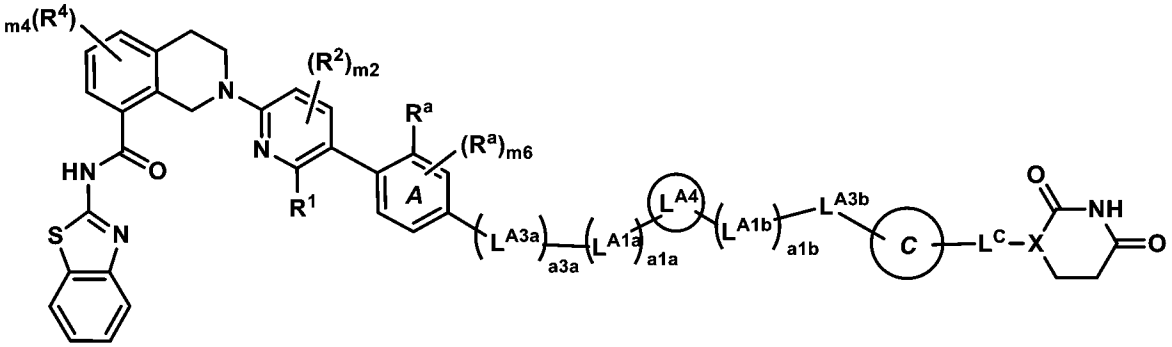
a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^a$ 取代；或

該式(**I**)化合物為式(**I-C**)或式(**I-D**)化合物：



式(**I-C**)



式(**I-D**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3a 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{\mathbf{A3a}}$ 及 $\mathbf{L}^{\mathbf{A3b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 7；

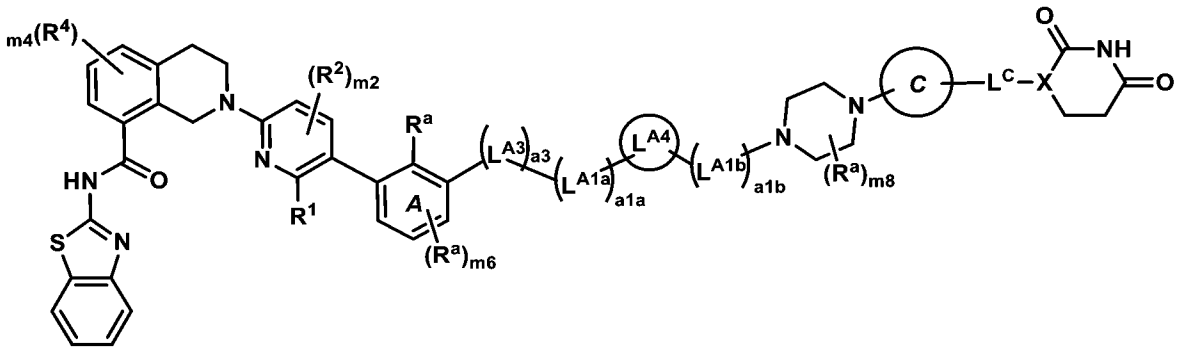
$\mathbf{L}^{\mathbf{A1a}}$ 及 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R}^{\mathbf{L}}$-及-C($\mathbf{R}^{\mathbf{L}}$)$_2$-；且

$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$取代；或

該式(**I**)化合物為式(**I-E**)化合物：



式**(I-E)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L}^{\mathbf{A1a}}$ 及 $\mathbf{L}^{\mathbf{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R}^{\mathbf{L}}$-及-C($\mathbf{R}^{\mathbf{L}}$)$_2$-；且

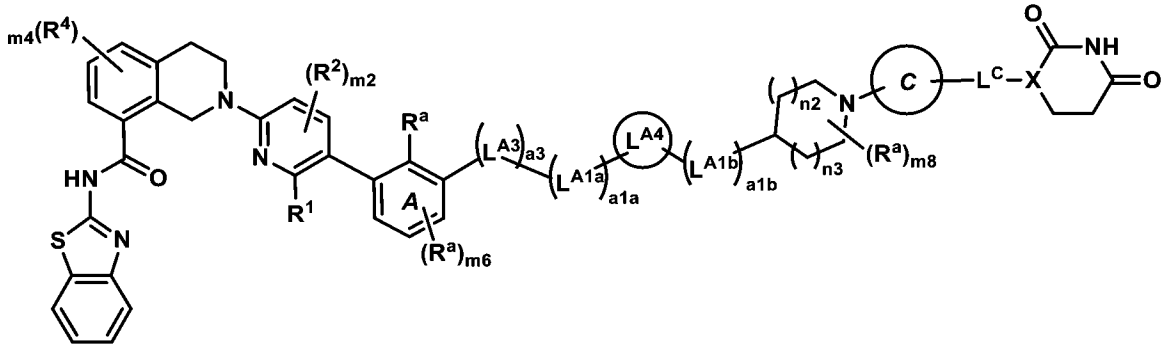
$\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$取代；且

m8 為 0、1 或 2；或

該式**(I)**化合物為式**(I-Ea)**化合物：



式**(I-Ea)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{A3}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R}^{L}$-及-C($\mathbf{R}^{L}$)$_2$-；且

$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：

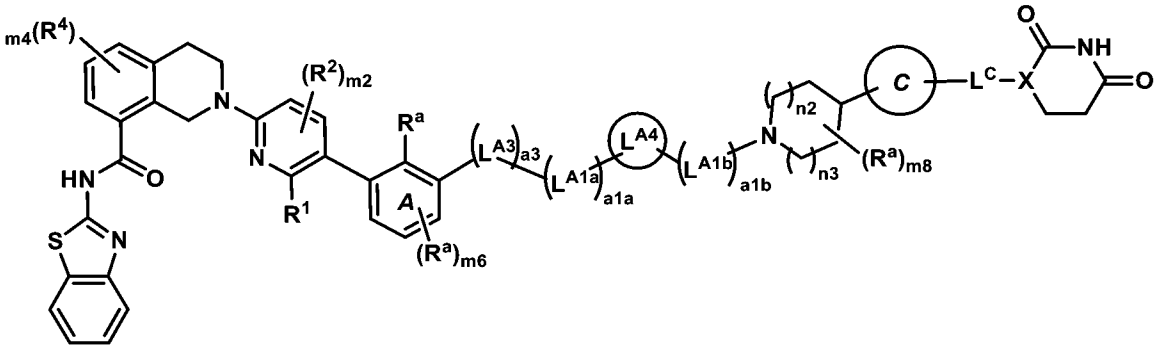
a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代；

n2 及 **n3** 獨立地為 0、1 或 2；且

m8 為 0、1 或 2；或

該式**(I)**化合物為式**(I-Eb)**化合物：



式**(I-Eb)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{A3}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R}^{L}$-及-C($\mathbf{R}^{L}$)$_2$-；且

$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：

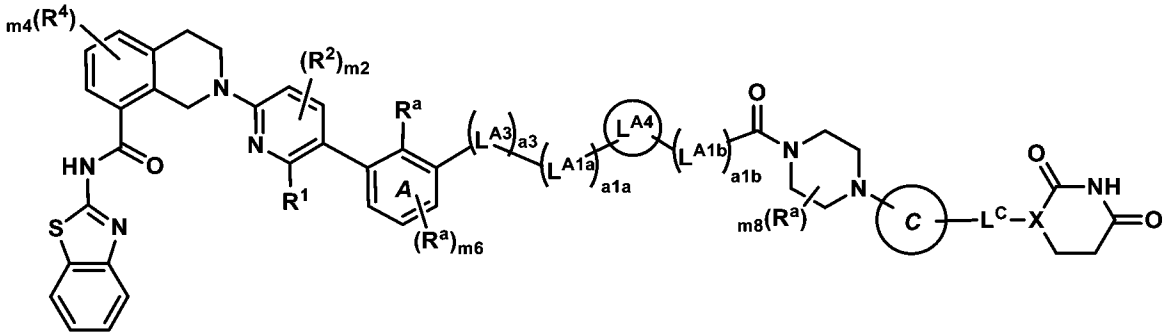
a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；

n2 及 **n3** 獨立地為 0、1 或 2；且

m8 為 0、1 或 2；或

該式**(I)**化合物為式**(I-F)**化合物：



式**(I-F)**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R^L}$-及-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且

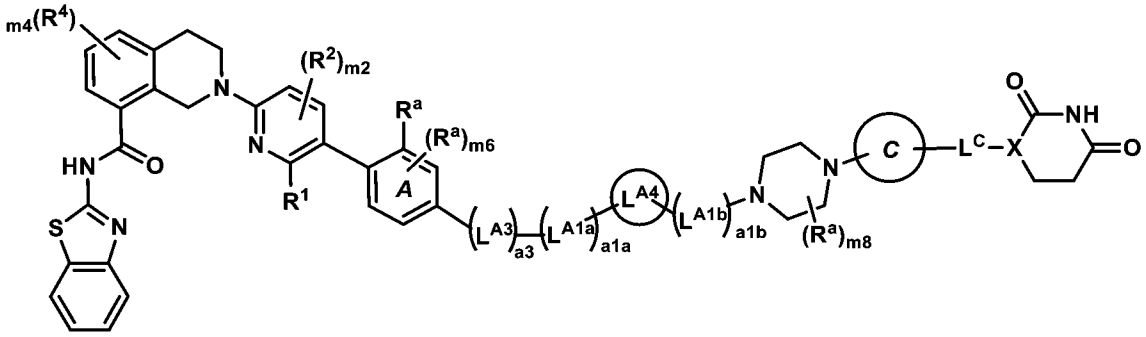
$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；且

m8 為 0、1 或 2；或

該式**(I)**化合物為式**(I-G)**化合物：



式(**I-G**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R^L}$-及-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；且

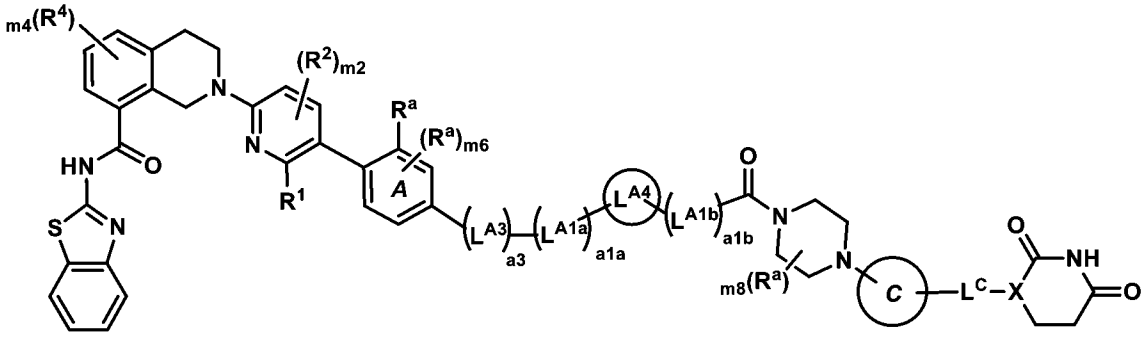
$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；且

m8 為 0、1 或 2；或

該式(**I**)化合物為式(**I-H**)化合物：



式(**I-H**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m6 為 0 或 1；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L}^{A3}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a + a1b** 為 2 至 5；

$\mathbf{L}^{A1a}$ 及 $\mathbf{L}^{A1b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CH\mathbf{R}^{L}-$及$-C(\mathbf{R}^{L})_2-$；且

$\mathbf{L}^{A4}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$取代；且

m8 為 0、1 或 2。

【請求項 80】 一種化合物，該化合物係選自由以下組成之群：**表 C1** 中之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 81】 如請求項 80 之化合物，其中該化合物在**實例 B1** 中所述之條件下不展現 Y_{min} (6 h) ≥ 70%及/或 Y_{min} (24 h) ≥ 70%。

【請求項 82】 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如請求項 1 至 81 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項 83】 一種用於治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之如請求項 1 至 81 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項 82 之醫藥組合物。

【請求項 84】 如請求項 83 之方法，其中該方法包括投與額外療法或治療劑。

【請求項 85】 如請求項 84 之方法，其中該額外療法或治療劑為 ALK 抑制劑、BCL-2 抑制劑、BCR-Abl 抑制劑、BRaf 抑制劑、CDK2 抑制劑、CDK 4/6 抑制劑、CDK7 抑制劑、CDK9 抑制劑、EGFR 抑制劑、抗 EGFR 抗體或抗 EGFR 抗體-藥物結合物、ERK 抑制劑、FGFR1 抑制劑、FGFR2 抑制劑、FGFR3 抑制劑、FGFR4 抑制劑、HER2 抑制劑、抗 HER2 抗體或抗 HER2 抗體-藥物結合物、JAK 抑制劑、KRas 抑制劑、MEK 抑制劑、MET 抑制劑、PARP 抑制

劑、LSD1 抑制劑、BET 抑制劑、端粒酶抑制劑、TORC1/2 抑制劑、化學療法、放射療法，或其組合。

【請求項 86】 如請求項 85 之方法，其中該額外療法或治療劑為 JAK 抑制劑。

【請求項 87】 如請求項 86 之方法，其中該 JAK 抑制劑為菲達替尼(fedratinib)(例如，二鹽酸菲達替尼單水合物(fedratinib dihydrochloride monohydrate))、莫洛替尼(momelotinib) (例如，二鹽酸莫洛替尼(momelotinib dihydrochloride))、帕克替尼(pacritinib) (例如，檸檬酸帕克替尼(pacritinib citrate))、魯索替尼(ruxolitinib) (例如，磷酸魯索替尼(ruxolitinib phosphate))，或其組合。

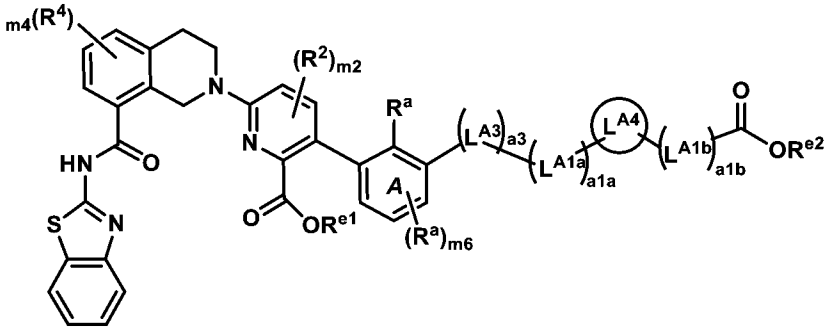
【請求項 88】 如請求項 85 至 87 中任一項之方法，其中該癌症為乳癌、結腸直腸癌、膽管癌、結腸直腸癌、胃腸基質腫瘤、胰臟癌、膀胱癌、腎癌、子宮頸癌、卵巢癌、子宮癌、頭頸癌、血液癌、肺癌、皮膚癌，或其組合。

【請求項 89】 如請求項 88 之方法，其中該血液癌為急性淋巴球白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球白血病(CLL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、小淋巴球淋巴瘤(SLL)、原發性血小板增多症、真性紅血球增多症、骨髓纖維化，或其組合。

【請求項 90】 如請求項 89 之方法，其中該血液癌為原發性血小板增多症、真性紅血球增多症、骨髓纖維化，或其組合。

【請求項 91】 如請求項 89 至 90 中任一項之方法，其中該血液癌具有 JAK2 突變(例如，JAK2 V617F)。

【請求項 92】 一種式(**SI-A**)化合物，



式(**SI-A**)

或其鹽，其中：

各 $\mathbf{R^2}$ 及 $\mathbf{R^4}$ 係獨立地選自：鹵基、CN、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷氧基、OH 及 $N\mathbf{R^dR^e}$；

m2 為 0、1 或 2；

m4 為 0、1、2 或 3；

m6 為 0 或 1；

$\mathbf{R^{e1}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-6} 烷基；

$\mathbf{R^{e2}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-6} 烷基；

a3 為 0 或 1；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3} 烷基)-；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R^L}$-及-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10} 伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；

a1a 及 **a1b** 獨立地為 0 至 5 之整數，前提條件為 **a1a** + **a1b** 為 1 至 5；

各 $\mathbf{R^L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6} 烷氧基；-C_{1-6} 鹵烷氧基；-$N\mathbf{R^dR^e}$；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6} 烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6} 鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；-$\mathbf{R^b}$；及視情況經 1-6 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) -C_{1-6}烷氧基；

(f) -C_{1-6}鹵烷氧基；

(g) -N$\mathbf{R^dR^e}$；

(h) C(=O)C_{1-6}烷基；

(i) C(=O)C_{1-6}鹵烷基；

(j) C(=O)OH；

(k) C(=O)OC_{1-6}烷基；

(l) C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；

(m) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

(n) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；

(o) S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；

(p) S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及

(q) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各自視情況經1-6個$\mathbf{R^c}$取代；

各$\mathbf{R^b}$係獨立地選自由以下組成之群：-($\mathbf{L^b}$)$_b$-$\mathbf{R^{b1}}$及-$\mathbf{R^{b1}}$，其中：

各**b**獨立地為1、2或3；

各-$\mathbf{L^b}$係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；-N(C_{1-3}烷基)-；-S(O)$_{0-2}$-；C(=O)；及C_{1-3}伸烷基；且

各$\mathbf{R^{b1}}$係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10}環烷基、4-10員雜環基、C_{6-10}芳基及5-10員雜芳基，各自視情況經1-3個$\mathbf{R^g}$取代；

各$\mathbf{R^c}$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-N$\mathbf{R^dR^e}$；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-6}鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；C(=O)OH；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；及S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

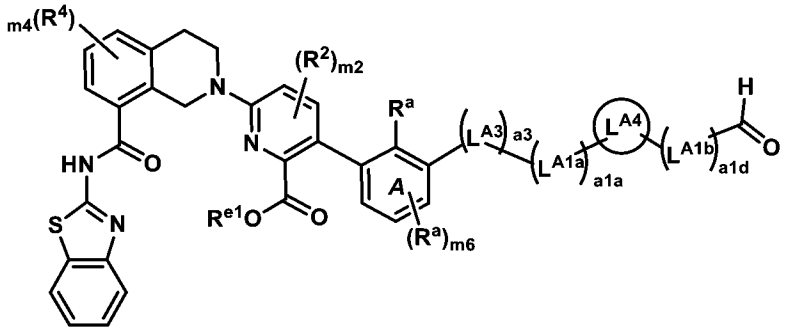
各$\mathbf{R^d}$及$\mathbf{R^e}$係獨立地選自由以下組成之群：H；C(=O)C_{1-6}烷基；C(=O)C_{1-}

$_6$鹵烷基；C(=O)OC_{1-6}烷基；C(=O)OC_{1-6}鹵烷基；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$ 取代之 C_{1-6}烷基；

各 $\mathbf{R^f}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H 及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$ 取代之 C_{1-6}烷基；且

各 $\mathbf{R^h}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6}烷氧基；-C_{1-6}鹵烷氧基；-NH_2；-N(H)(C_{1-3}烷基)；及-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

【請求項 93】 一種式(**I-E**)化合物，



式(**SI-E**)

或其鹽，其中：

各 $\mathbf{R^2}$ 及 $\mathbf{R^4}$ 係獨立地選自：H、C_{1-3}烷基及鹵基；

a3 為 0 或 1；

m2 為 0、1 或 2；

m4 為 0、1、2 或 3；

m6 為 0 或 1；

$\mathbf{R^{e1}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個-F 取代之 C_{1-6}烷基；

$\mathbf{L^{A3}}$ 係選自由以下組成之群：-O-、-N(H)-及-N(C_{1-3}烷基)-；

$\mathbf{L^{A1a}}$ 及 $\mathbf{L^{A1b}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-CH$\mathbf{R^L}$-及-C($\mathbf{R^L}$)$_2$-；

$\mathbf{L^{A4}}$ 係選自由以下組成之群：

a) C_{3-10}伸環烷基或 4-10 員伸雜環基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^a}$ 取代；及

b) 伸苯基或 5-6 員伸雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R}^{a}$ 取代；

a1a 為 0 至 5 之整數；

a1d 為 0 至 4 之整數，前提條件為 **a1a** + **a1d** 為 1 至 4；

各 $\mathbf{R}^{L}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6} 烷氧基；-C_{1-6} 鹵烷氧基；-$NR^{d}R^{e}$；$C(=O)N(R^{f})_2$；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 烷基)；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 鹵烷基)；$S(O)_{1-2}N(R^{f})_2$；-R^{b}；及視情況經 1-6 個 R^{c} 取代之 C_{1-6} 烷基；

各 $\mathbf{R}^{a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) -C_{1-6} 烷氧基；

(f) -C_{1-6} 鹵烷氧基；

(g) -$NR^{d}R^{e}$；

(h) $C(=O)C_{1-6}$ 烷基；

(i) $C(=O)C_{1-6}$ 鹵烷基；

(j) C(=O)OH；

(k) $C(=O)OC_{1-6}$ 烷基；

(l) $C(=O)OC_{1-6}$ 鹵烷基；

(m) $C(=O)N(R^{f})_2$；

(n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 烷基)；

(o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 鹵烷基)；

(p) $S(O)_{1-2}N(R^{f})_2$；及

(q) C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，各自視情況經 1-6 個 R^{c} 取代；

各 $\mathbf{R^b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{-(L^b)_b-R^{b1}}$ 及 $\mathbf{-R^{b1}}$，其中：

各 **b** 獨立地為 1、2 或 3；

各 $\mathbf{-L^b}$ 係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；-N(C_{1-3} 烷基)-；-S(O)$_{0-2}$-；C(=O)；及 C_{1-3} 伸烷基；

各 $\mathbf{R^{b1}}$ 係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10} 環烷基、4-10 員雜環基、C_{6-10} 芳基及 5-10 員雜芳基，各自視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^g}$ 取代；

各 $\mathbf{R^c}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6} 烷氧基；-C_{1-6} 鹵烷氧基；-$\mathbf{NR^dR^e}$；C(=O)C_{1-6} 烷基；C(=O)C_{1-6} 鹵烷基；C(=O)OC_{1-6} 烷基；C(=O)OC_{1-6} 鹵烷基；C(=O)OH；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6} 烷基)；S(O)$_{0-2}$(C_{1-6} 鹵烷基)；及 S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；

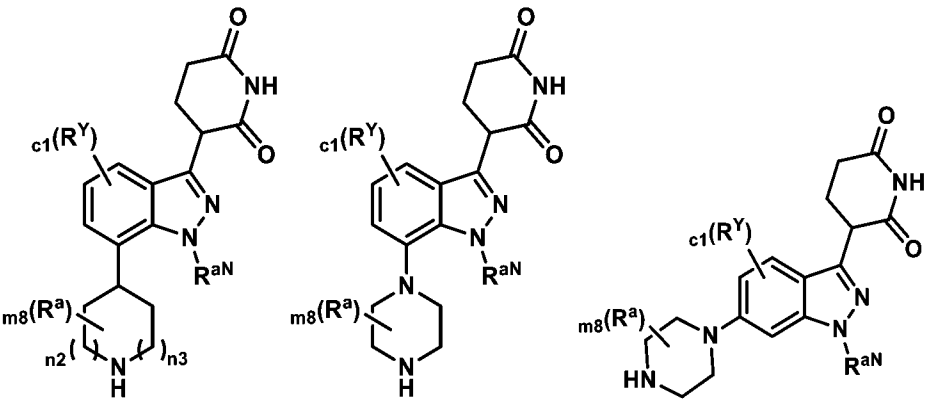
各 $\mathbf{R^d}$ 及 $\mathbf{R^e}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H；C(=O)C_{1-6} 烷基；C(=O)C_{1-6} 鹵烷基；C(=O)OC_{1-6} 烷基；C(=O)OC_{1-6} 鹵烷基；C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} 烷基)；S(O)$_{1-2}$(C_{1-6} 鹵烷基)；S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$；及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

各 $\mathbf{R^f}$ 係獨立地選自由以下組成之群：H 及視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^h}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

各 $\mathbf{R^g}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^h}$；C_{1-3} 烷基；及 C_{1-3} 鹵烷基；且

各 $\mathbf{R^h}$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；-C_{1-6} 烷氧基；-C_{1-6} 鹵烷氧基；-NH_2；-N(H)(C_{1-3} 烷基)；及-N(C_{1-3} 烷基)$_2$。

【請求項 94】 一種式(**I-Ind-1**)、式(**I-Ind-2**)或式(**I-Ind-3**)中之任一者之化合物，



(I-Ind-1) **(I-Ind-2)** **(I-Ind-3)**

或其鹽，其中：

各 $\mathbf{R^Y}$ 係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^a}$ 及 $\mathbf{R^b}$；

c1 為 0、1、2 或 3；

n2 及 **n3** 獨立地為 0、1 或 2；

$\mathbf{R^{aN}}$ 為 H 或視情況經 1-3 個 $\mathbf{R^c}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

m8 為 0 至 4；

各 $\mathbf{R^a}$ 係獨立地選自由以下組成之群：

(a) 鹵基；

(b) 氰基；

(c) -OH；

(d) 側氧基；

(e) -C_{1-6} 烷氧基；

(f) -C_{1-6} 鹵烷氧基；

(g) -NR^dR^e；

(h) $C(=O)C_{1-6}$ 烷基；

(i) $C(=O)C_{1-6}$ 鹵烷基；

(j) C(=O)OH；

(k) $C(=O)OC_{1-6}$ 烷基；

(l) $C(=O)OC_{1-6}$鹵烷基；

(m) $C(=O)N(\mathbf{R}^f)_2$；

(n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；

(o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)；

(p) $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R}^f)_2$；及

(q) C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各自視情況經1-6個$\mathbf{R}^c$取代；

各$\mathbf{R}^b$係獨立地選自由以下組成之群：$-(\mathbf{L}^b)_b-\mathbf{R}^{b1}$及$-\mathbf{R}^{b1}$，其中：

各**b**獨立地為1、2或3；

各$-\mathbf{L}^b$係獨立地選自由以下組成之群：-O-；-N(H)-；$-N(C_{1-3}$烷基)-；$-S(O)_{0-2}$-；C(=O)；及C_{1-3}伸烷基；

各$\mathbf{R}^{b1}$係獨立地選自由以下組成之群：C_{3-10}環烷基、4-10員雜環基、C_{6-10}芳基及5-10員雜芳基，各自視情況經1-3個$\mathbf{R}^g$取代；

各$\mathbf{R}^c$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；$-C_{1-6}$烷氧基；$-C_{1-6}$鹵烷氧基；$-N\mathbf{R}^d\mathbf{R}^e$；$C(=O)C_{1-6}$烷基；$C(=O)C_{1-6}$鹵烷基；$C(=O)OC_{1-6}$烷基；$C(=O)OC_{1-6}$鹵烷基；C(=O)OH；$C(=O)N(\mathbf{R}^f)_2$；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$鹵烷基)；及$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R}^f)_2$；

各$\mathbf{R}^d$及$\mathbf{R}^e$係獨立地選自由以下組成之群：H；$C(=O)C_{1-6}$烷基；$C(=O)C_{1-6}$鹵烷基；$C(=O)OC_{1-6}$烷基；$C(=O)OC_{1-6}$鹵烷基；$C(=O)N(\mathbf{R}^f)_2$；$S(O)_{1-2}(C_{1-6}$烷基)；$S(O)_{1-2}(C_{1-6}$鹵烷基)；$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R}^f)_2$；及視情況經1-3個$\mathbf{R}^h$取代之$C_{1-6}$烷基；

各$\mathbf{R}^f$係獨立地選自由以下組成之群：H及視情況經1-3個$\mathbf{R}^h$取代之C_{1-6}烷基；

各$\mathbf{R}^g$係獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R}^h$；C_{1-3}烷基；及C_{1-3}鹵烷基；且

各$\mathbf{R}^h$係獨立地選自由以下組成之群：鹵基；氰基；-OH；$-C_{1-6}$烷氧基；-

C_{1-6}鹵烷氧基；-NH_2；-N(H)(C_{1-3}烷基)；及-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

【請求項 95】 如本文所提供之化合物、組合物、組合、醫藥組合物、方法、用途或過程中之任一者。