202340168

(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 202340168 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：112102850 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 01 月 19 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/14 (2006.01)* *C07D403/14 (2006.01)*
C07D471/04 (2006.01) *A61K31/506 (2006.01)*
A61K31/517 (2006.01) *A61K31/501 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/01/28 美國 63/304,093
2022/10/06 美國 63/378,647
2022/11/29 美國 63/385,303

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

(72)發明人：錢德拉塞卡 亞拉曼 CHANDRASEKHAR, JAYARAMAN (IN)；張 仲潔 CHANG, JONAH J. (US)；可利 凱文 S CURRIE, KEVIN S. (US)；霍爾博 史蒂芬 D HOLMBO, STEPHEN D. (US)；雅克布森 傑西 M JACOBSEN, JESSE M. (US)；庫克拉 大衛 L KUKLA, DAVID L. (US)；李 承勳 LEE, SEUNG H. (US)；莫亞瑞迷 優思明 MOAZAMI, YASAMIN (US)；帕堤爾 莉娜 B PATEL, LEENA B. (GB)；保羅 湯瑪士 J PAUL, THOMAS J. (US)；裴洛特 史帝芬 PERREAULT, STEPHANE (CA)；梭莫 派翠克 J SALVO, PATRICK J. (US)；崔柏 珍妮佛 A TREIBERG, JENNIFER A. (US)；韋弗 希斯 A WEAVER, HEATH A. (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

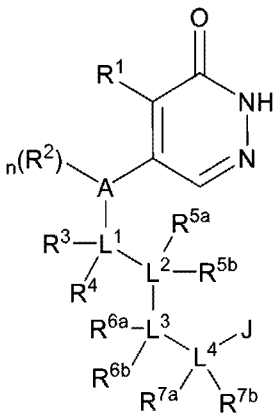
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：169 項 圖式數：0 共 638 頁

(54)名稱

ＰＡＲＰ７抑制劑

(57)摘要

本文提供一種式 I 之化合物：

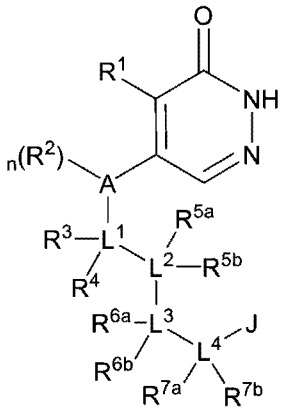


(I)

，

或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，提供一種醫藥組成物，其包含本發明之化合物與其醫藥上可接受之賦形劑，以及提供一種使用該醫藥組成物治療癌症之方法。

Provided herein is a compound of Formula I:



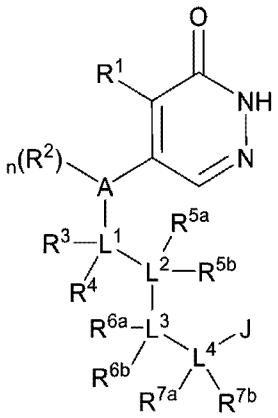
(I)

，

or a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer, mixture of stereoisomers, or deuterated analog thereof, a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention, together with a pharmaceutically acceptable excipient thereof, and a method of treating cancer with the same.

特徵化學式：

式(I)



R1 (I)

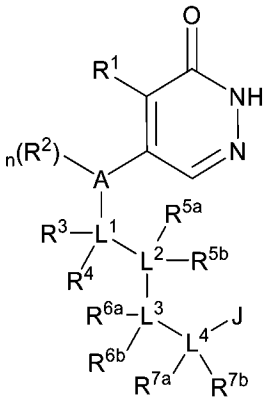
【發明摘要】

【中文發明名稱】　PARP7抑制劑

【英文發明名稱】　PARP7 INHIBITORS

【中文】

本文提供一種式I之化合物：

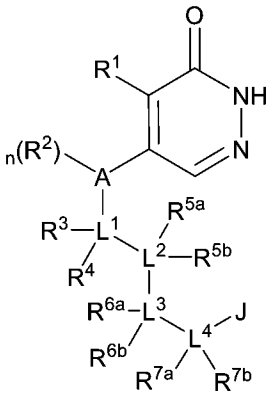


(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，提供一種醫藥組成物，其包含本發明之化合物與其醫藥上可接受之賦形劑，以及提供一種使用該醫藥組成物治療癌症之方法。

【英文】

Provided herein is a compound of Formula I:



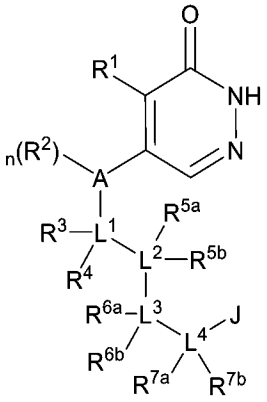
(I),

or a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer, mixture of stereoisomers, or deuterated analog thereof, a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention, together with a pharmaceutically acceptable excipient thereof, and a method of treating cancer with 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)



R1　　(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】　PARP7抑制劑

【英文發明名稱】　PARP7 INHIBITORS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】　二磷酸腺苷(ADP)-核糖基化係在病毒、細菌、及真核生物中發現之高度保守的轉譯後修飾。其係由ART蛋白質超家族之成員催化，其經由目標分子上之N-、O-、或S-糖苷鍵聯將ADPr自菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸(NAD+)轉移至受質上。ART之一個子集係聚(腺苷二磷酸酯-核糖)聚合酶(PARP)，其係調節基本細胞過程之17種已知酶家族之成員，包括基因F表現、蛋白質降解、及多種細胞應力反應(M.S.Cohen, P. Chang, Insights into the biogenesis, function, and regulation of ADP-ribosylation.(Nat. Chem Biol 14, 236-243 (2018))。癌細胞在壓力下存活之能力係基本癌症機制及新穎治療劑之新興方法。

【0002】　特別關注的是2,3,7,8四氯二苯并-p-戴奧辛(TCDD)誘導性聚(ADP核糖)聚合酶(TIPARP)，其係一種含CCCH型鋅指域蛋白。(Proc.Nat. Acad. Sci. 114 (10) 2681-2686 (2017))。TIPARP亦稱為PARP7及ARTD14。PARP7作用為某些芳基烴受體(AHR)轉錄目標之負調節劑。AHR繼而被許多受質活化，包括香煙煙霧。PARP7抑制劑已顯示可恢復I型干擾素(IFN)對核酸之信號傳導反應，並在CT26荷瘤免疫活性BALB/c小鼠模型中造成腫瘤消退。(Gozgit, et al., Cancer Cell 39, 1214-1226 (2021))。

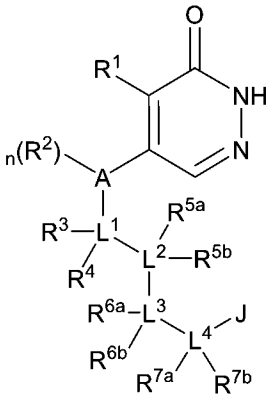
【0003】　目前尚無核准之PARP7抑制藥物。因此，提供一種PARP7抑制化合物係有用的，該化合物具有適合作為醫藥劑向哺乳動物（特別是人類）投予的性質。

【0004】　因此，需要用於治療癌症之改良PARP7抑制劑。

【發明內容】

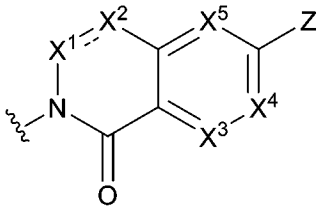
【0005】　本文提供可用作PARP7抑制劑之化合物及醫藥組成物。本揭露之一些化合物可與至少一種醫藥上可接受之賦形劑一起用於醫藥組成物中，其用於治療有需要之對象。

【0006】　在本發明之一個實施例中，提供一種(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，J係



；

X^1係N、C=O、C-R^{10}、或C-$(R^{10})_2$；

X^2係N、N-R^{11}、C-R^{12}、或C-$(R^{12})_2$；

X^3係N或C-R^{13}；

X^4係N或C-R^{13}；

X^5係N或C-R^{13}；或

A係選自：

C、O、N、

可選地經一或多個R^{15}取代之3至10員環烷基；或

可選地經一或多個R^{15}取代之4至11員雜環基；

當A係O，n係0；當A係N，n係1；及當A係C，n係1或2；

當A係N，n係0或1，且L^1係C或N-R^{17}，及L^2、L^3、及L^4各係C；

L^1、L^2各獨立地係C、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、或NH；

L^3及L^4各係C；或

L^1及L^2與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、或4至12員雜環，其可選地經一或多個R^{15}取代；其中4至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯，其各自可選地經一或多個R^{15}取代，並且其中該C_{6-10}芳基或5至12員雜芳基係單環或雙環；或

L^1及L^3與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代；其中4至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯，其各自可選地經一或多個R^{15}取代，並且其中該C_{6-10}芳基或5至12員雜芳基係單環或雙環；或

L^2及L^3與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代；其中4至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯，其各自可選地經一或多個R^{15}取代，並且其中該C_{6-10}芳基或5至12員雜芳基係單環或雙環；或

L^3及L^4與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代；其中4至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯，其各自可選地經一或多個R^{15}取代，並且其中該C_{6-10}芳基或5至12員雜芳基係單環或雙環；或

L^2及L^4與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代；其中4至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯，各自可選地經一或多個R^{15}取代，並且其中該C_{6-10}芳基或5至12員雜芳基係單環或雙環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代；

R^1係選自H、鹵基、CH_3、CH_2CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、CN、O-R^{14}、C(O)-R^{14}、-SF_5；C(O)-N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{15}、N(R^{17})C(O)O-R^{15}、N(R^7)S(O)$_2$(R^{15})、N(R^{17})C(O)-N(R^{17})(R^{18})、S(O)$_2$$R^{15}$、S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$)、S(O)(NH)$R^{17}$、S(O)(N$R^{17}$)N$R^{18}$、

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{1-5}烷基；或

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{3-10}環烷基；或

可選地經一或多個R^{15}取代之5至10員雜芳基；或

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{6-10}芳基；或

可選地經一或多個R^{15}取代之4至7員雜環基；

R^2係選自H、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、或C_{2-9}炔基，其中任何烷基、烯基、及炔基可選地經一或多個R^{10}取代；

R^3及R^4各自獨立地選自H、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基，其中任何烷基、烯基、及炔基可選地經下列取代：一或多個R^{15}、可選地經一或多個R^{15}取代之C_{3-12}環烷基、可選地經一或多個R^{15}取代之C_{6-10}芳基、可選地經一或多個R^{15}取代之4至11員雜環基、或可選地經一或多個R^{15}取代之5至10員雜芳基；或

R^2及R^3與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基或4至12員雜環，其可選地經一或多個R^{15}取代；

其中4至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且可選地經一或多個R^{15}取代；或

R^3及R^4與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代；其中3至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且各自可選地經一或多個R^{15}取代；或

R^2及R^4與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代；其中3至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且各自可選地經一或多個R^{15}取代；

R^{5a}、R^{5b} R^{6a}、R^{6b}、R^{7a} R^{7b}各自獨立地選自H、鹵基、NO_2、CN、O- R^{14}、C(O)-R^{16}、C(O)-N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{16}、N(R^{17})C(O)O-

R^{14}、$N(R^{17})S(O)_2(R^{16})$、$-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})$、$S(O)_2R^{16}$、$-SF_5$、$S(O)_2N(R^{17})(R^{18})$、$S(O)(NH)R^{17}$、$S(O)(NR^{17})NR^{18}$

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{1-9}烷基；

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{2-9}炔基；

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{2-9}烯基；

可選地經一或多個R^{15}取代之5至12員雜芳基；

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{6-10}芳基；

可選地經一或多個R^{15}取代之4至12員雜環基；或

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{3-12}環烷基；或

R^{5a}及R^{5b}與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代；或

R^{6a}及R^{6b}與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代；或

$R7^{a}$及R^{7b}與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基、或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代，其中3至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且各自可選地經一或多個R^{15}取代；或

Z係選自：H、-CN、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-8}鹵烷基、-O(C_{1-9}烷基)、-O(C_{2-6}烯基)、-O(C_{2-6}炔基)、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}鹵烷基)、-O(C_{6-10}芳基)、-O(5至12員雜芳基)、-O(4至12員雜環基)、-OC(O)(C_{1-9}烷基)、-OC(O)(C_{2-6}烯基)、-OC(O)(C_{2-6}烯基)、-OC(O)(C_{2-6}炔基)、-OC(O)(C_{3-15}環烷基)、-OC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-OC(O)(C_{6-10}芳基)、-OC(O)(5至12員雜芳基)、-OC(O)(4至12員雜環基)、-NH_2、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{2-6}烯基)、-NH(C_{2-6}炔基)、-NH(C_{3-15}環烷

基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(C_{6-10}芳基)、-NH(5至12員雜芳基)、-NH(4至12員雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-N(C_{2-6}烯基)$_2$、-N(C_{2-6}炔基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-N(C_{6-10}芳基)$_2$、-N(5至12員雜芳基)$_2$、-N(h4至12員雜環基)$_2$、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}烯基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}炔基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{1-8}鹵烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{6-10}芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(5至12員雜芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(4至12員雜環基)、-C(O)(C_{1-9}烷基)、-C(O)(C_{2-6}烯基)、-C(O)(C_{2-6}炔基)、-C(O)(C_{3-15}環烷基)、-C(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)(C_{6-10}芳基)、-C(O)(5至12員雜芳基)、-C(O)(4至12員雜環基)、-C(O)O(C_{1-9}烷基)、-C(O)O(C_{2-6}烯基)、-C(O)O(C_{2-6}炔基)、-C(O)O(C_{3-15}環烷基)、-C(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)O(C_{6-10}芳基)、-C(O)O(5至12員雜芳基)、-C(O)O(4至12員雜環基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-9}烷基)、-C(O)NH(C_{2-6}烯基)、-C(O)NH(C_{2-6}炔基)、-C(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-C(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)NH(C_{6-10}芳基)、-C(O)NH(5至12員雜芳基)、-C(O)NH(4至12員雜環基)、-C(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}烯基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}炔基)$_2$、-C(O)N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-C(O)N(C_{6-10}芳基)$_2$、-C(O)N(5至12員雜芳基)$_2$、-C(O)N(4至12員雜環基)$_2$、-NHC(O)(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)(5至12員雜芳基)、-NHC(O)(4至12員雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)O(5至12員雜芳基)、-NHC(O)O(4至12員雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)NH(C_{3-15}環烷

基)、-NHC(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)NH(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)NH(5至12員雜芳基)、-NHC(O)NH(4至12員雜環基)、-SH、-S(C_{1-9}烷基)、-S(C_{2-6}烯基)、-S(C_{2-6}炔基)、-S(C_{3-15}環烷基)、-S(C_{1-8}鹵烷基)、-S(C_{6-10}芳基)、-S(5至12員雜芳基)、-S(4至12員雜環基)、-NHS(O)(C_{1-9}烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(C_{2-6}烯基)、-S(O)(C_{2-6}炔基)、-S(O)(C_{3-15}環烷基)、-S(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)(C_{6-10}芳基)、-S(O)(5至12員雜芳基)、-S(O)(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{2-6}烯基)、-S(O)$_2$(C_{2-6}炔基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}環烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)$_2$(C_{6-10}芳基)、-S(O)$_2$(5至12員雜芳基)、-S(O)$_2$(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)、或-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$；其中R^{15}之任何烷基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基係可選地經下列一或多者取代：鹵基、C_{1-9}烷基、C_{1-8}鹵烷基、-OH、-NH$_2$、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{3-15}環烷基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(C_{6-10}芳基)、-NH(5至12員雜芳基)、-NH(4至12員雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)(5至12員雜芳基)、-NHC(O)(4至12員雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)O(5至12員雜芳基)、-NHC(O)O(4至12員雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}環烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)$_2$(C_{6-10}芳基)、-S(O)$_2$(5至12員雜芳基)、-S(O)$_2$(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}鹵烷基)、-O(C_{6-10}芳基)、-O(5至12員雜芳基)、-O(4至12員雜環基)、或-O(C_{1-9}烷基)。

、經一或多個R^{13}取代之5至12員雜芳基；

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{6-10}芳基；可選地經一或多個R^{15}取代之C_{3-12}環烷基；可選地經一或多個R^{15}取代之4至12員雜環基；

其中任何5至12員雜芳基、C_{6-10}芳基、C_{3-12}環烷基、或4至12員雜環基係單環、雙環且經一或多個R^{15}取代，及3至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且各自經一或多個R^{15}取代

R^{10}係選自：H、鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O- R^{14}、C(O)-R^{16}、C(O)-N(R^{17})(R1^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{16}、N(R^{17})C(O)O- R^{14}、N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16})、-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})、S(O)$_2$$R^{16}$、-$SF_5$、S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$)、S(O)(NH)$R^{17}$、S(O)(N$R^{17}$)N$R^{18}$、$C_{1-9}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-15}$環烷基、$C_{6-10}$芳基、5至10員雜芳基、或4至12員雜環基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經一或多個R^{16}取代；

R^{11}係選自：H、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-12}環烷基、C_{6-10}芳基、6至12員雜芳基、或4至12員雜環基，其中任何烷基、烯基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經一或多個R^{16}取代；

R^{12}係選自：H、鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O- R^{14}、C(O)-R^{16}、C(O)-N(R^{17})(R1^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{16}、N(R^{17})C(O)O- R^{14}、N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16})、-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})、S(O)$_2$$R^{16}$、S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$)、S(O)(NH)$R^{17}$、S(O)(N$R^{17}$)N$R^{18}$、$C_{1-9}$烷基、$C_{2-9}$烯基、$C_{2-9}$炔基、$C_{3-12}$環烷基、$C_{6-10}$芳基、5至12員雜芳基、或4至12

員雜環基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經一或多個R^{16}取代；

R^{13}係獨立地選自：H、鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O- R^{14}、C(O)-R^{16}、C(O)-N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{16}、N(R^{17})C(O)O- R^{14}、N(R^{17})$S(O)_2$(R^{16})、-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})、-SF_5、$S(O)_2R^{16}$、$S(O)_2N(R^{17})(R^{18})$、S(O)(NH)R^{17}、S(O)(NR^{17})NR^{18}、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-12}環烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、或4至12員雜環基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經一或多個R^{16}取代；

R^{15}係獨立地選自：H、C=O、羥基、鹵基、-NO_2、-N_3、-CN、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}環烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、4至12員雜環基、-O(C_{1-9}烷基)、-O(C_{2-6}烯基)、-O(C_{2-6}炔基)、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}鹵烷基)、-O(C_{6-10}芳基)、-O(5至12員雜芳基)、-O(4至12員雜環基)、-OC(O) (C_{1-9}烷基)、-OC(O)(C_{2-6}烯基)、-OC(O)(C_{2-6}烯基)、-OC(O)(C_{2-6}炔基)、-OC(O)(C_{3-15}環烷基)、-OC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-OC(O)(C_{6-10}芳基)、-OC(O)(5至12員雜芳基)、-OC(O)(4至12員雜環基)、-NH_2、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{2-6}烯基)、-NH(C_{2-6}炔基)、-NH(C_{3-15}環烷基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(C_{6-10}芳基)、-NH(5至12員雜芳基)、-NH(4至12員雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-N(C_{2-6}烯基)$_2$、-N(C_{2-6}炔基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-N(C_{6-10}芳基)$_2$、-N(5至12員雜芳基)$_2$、-N(h4至12員雜環基)$_2$、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}烯基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}炔基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{1-8}鹵烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{6-10}芳基)、-N(C_{1-9}烷基) (5至12員雜芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(4

至12員雜環基)、-C(O)(C_{1-9}烷基)、-C(O)(C_{2-6}烯基)、-C(O)(C_{2-6}炔基)、-C(O)(C_{3-15}環烷基)、-C(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)(C_{6-10}芳基)、-C(O)(5至12員雜芳基)、-C(O)(4至12員雜環基)、-C(O)O(C_{1-9}烷基)、-C(O)O(C_{2-6}烯基)、-C(O)O(C_{2-6}炔基)、-C(O)O(C_{3-15}環烷基)、-C(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)O(C_{6-10}芳基)、-C(O)O(5至12員雜芳基)、-C(O)O(4至12員雜環基)、-$C(O)NH_2$、-C(O)NH(C_{1-9}烷基)、-C(O)NH(C_{2-6}烯基)、-C(O)NH(C_{2-6}炔基)、-C(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-C(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)NH(C_{6-10}芳基)、-C(O)NH(5至12員雜芳基)、-C(O)NH(4至12員雜環基)、-C(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}烯基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}炔基)$_2$、-C(O)N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-C(O)N(C_{6-10}芳基)$_2$、-C(O)N(5至12員雜芳基)$_2$、-C(O)N(4至12員雜環基)$_2$、-NHC(O)(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)(5至12員雜芳基)、-NHC(O)(4至12員雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)O(5至12員雜芳基)、-NHC(O)O(4至12員雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)NH(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)NH(5至12員雜芳基)、-NHC(O)NH(4至12員雜環基)、-SH、-S(C_{1-9}烷基)、-S(C_{2-6}烯基)、-S(C_{2-6}炔基)、-S(C_{3-15}環烷基)、-S(C_{1-8}鹵烷基)、-S(C_{6-10}芳基)、-S(5至12員雜芳基)、-S(4至12員雜環基)、-NHS(O)(C_{1-9}烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(C_{2-6}烯基)、-S(O)(C_{2-6}炔基)、-S(O)(C_{3-15}環烷基)、-S(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)(C_{6-10}芳基)、-

S(O)(5至12員雜芳基)、-S(O)(4至12員雜環基)、-$S(O)_2$(C_{1-9}烷基)、-$S(O)_2$(C_{2-6}烯基)、-$S(O)_2$(C_{2-6}炔基)、-$S(O)_2$(C_{3-15}環烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-$S(O)_2$(C_{6-10}芳基)、-$S(O)_2$(5至12員雜芳基)、-$S(O)_2$(4至12員雜環基)、-$S(O)_2NH$(C_{1-9}烷基)、或-$S(O)_2N$(C_{1-9}烷基)$_2$；其中R^{15}之任何烷基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基係可選地經下列一或多者取代：鹵基、C_{1-9}烷基、C_{1-8}鹵烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{3-15}環烷基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(C_{6-10}芳基)、-NH(5至12員雜芳基)、-NH(4至12員雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)(5至12員雜芳基)、-NHC(O)(4至12員雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)O(5至12員雜芳基)、-NHC(O)O(4至12員雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-9}烷基)、-$S(O)_2$(C_{3-15}環烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-$S(O)_2$(C_{6-10}芳基)、-$S(O)_2$(5至12員雜芳基)、-$S(O)_2$(4至12員雜環基)、-$S(O)_2NH$(C_{1-9}烷基)、-$S(O)_2N$(C_{1-9}烷基)$_2$、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}鹵烷基)、-O(C_{6-10}芳基)、-O(5至12員雜芳基)、-O(4至12員雜環基)、或-O(C_{1-9}烷基)。

R^{16}係獨立地選自：H、C=O、鹵基、-NO_2、-CN、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}環烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、4至12員雜環基、-OH、-O(C_{1-9}烷基)、-O(C_{2-6}烯基)、-O(C_{2-6}炔基)、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}鹵烷基)、-O(C_{6-10}芳基)、-O(5至12員雜芳基)、-O(4至12員雜環基)、-NH_2、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{2-6}烯基)、-NH(C_{2-6}炔基)、-NH(C_{3-15}環烷基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(C_{6-10}芳基)、-NH(5至12員雜芳基)、-NH(4至12員雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-

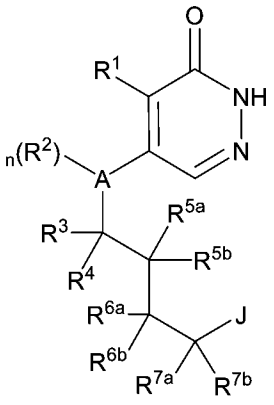
N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-N(C_{2-6}烯基)$_2$、-N(C_{2-6}炔基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-N(C_{6-10}芳基)$_2$、-N(5至12員雜芳基)$_2$、-N(4至12員雜環基)$_2$、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}烯基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}炔基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{1-8}鹵烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{6-10}芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(5至12員雜芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(4至12員雜環基)、-C(O)(C_{1-9}烷基)、-C(O)(C_{2-6}烯基)、-C(O)(C_{2-6}炔基)、-C(O)(C_{3-15}環烷基)、-C(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)(C_{6-10}芳基)、-C(O)(5至12員雜芳基)、-C(O)(4至12員雜環基)、-C(O)O(C_{1-9}烷基)、-C(O)O(C_{2-6}烯基)、-C(O)O(C_{2-6}炔基)、-C(O)O(C_{3-15}環烷基)、-C(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)O(C_{6-10}芳基)、-C(O)O(5至12員雜芳基)、-C(O)O(4至12員雜環基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-9}烷基)、-C(O)NH(C_{2-6}烯基)、-C(O)NH(C_{2-6}炔基)、-C(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-C(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)NH(C_{6-10}芳基)、-C(O)NH(5至12員雜芳基)、-C(O)NH(4至12員雜環基)、-C(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}烯基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}炔基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-C(O)N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-C(O)N(C_{6-10}芳基)$_2$、-C(O)N(5至12員雜芳基)$_2$、-C(O)N(4至12員雜環基)$_2$、-NHC(O)(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)(5至12員雜芳基)、-NHC(O)(4至12員雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)O(5至12員雜芳基)、-NHC(O)O(4至12員雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)NH(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)NH(5至12員

雜芳基)、-NHC(O)NH(4至12員雜環基)、-SH、-S(C_{1-9}烷基)、-S(C_{2-6}烯基)、-S(C_{2-6}炔基)、-S(C_{3-15}環烷基)、-S(C_{1-8}鹵烷基)、-S(C_{6-10}芳基)、-S(5至12員雜芳基)、-S(4至12員雜環基)、-NHS(O)(C_{1-9}烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{3-9}環烷基)、-S(O)(N C_{1-9}烷基)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{6-10}芳基)、-S(O)(NH)(5至12員雜芳基)、-S(O)(C_{2-6}烯基)、-S(O)(C_{2-6}炔基)、-S(O)(C_{3-15}環烷基)、-S(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)(C_{6-10}芳基)、-S(O)(5至12員雜芳基)、-S(O)(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{2-6}烯基)、-S(O)$_2$(C_{2-6}炔基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}環烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)$_2$(C_{6-10}芳基)、-S(O)$_2$(5至12員雜芳基)、-S(O)$_2$(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)、或-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$；

其中任何烷基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基係可選地經下列一或多者取代：鹵基、C_{1-9}烷基、C_{1-8}鹵烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{3-15}環烷基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(C_{6-10}芳基)、-NH(5至12員雜芳基)、-NH(4至12員雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)(5至12員雜芳基)、-NHC(O)(4至12員雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)O(5至12員雜芳基)、-NHC(O)O(4至12員雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}環烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)$_2$(C_{6-10}芳基)、-S(O)$_2$(5至12員雜芳基)、-S(O)$_2$(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}鹵烷基)、-O(C_{6-10}芳基)、-O(5至12員雜芳基)、-O(4至12員雜環基)、或-O(C_{1-9}烷基)；及

R^{17}及R^{18}係獨立地選自：H、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}環烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、或4至12員雜環基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經一或多個R^{16}取代。

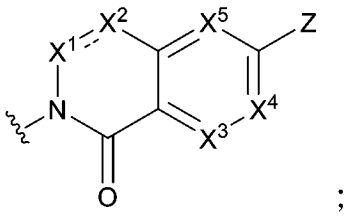
【0007】 在本發明之一個實施例中，提供一種由式(Ia)表示之化合物：



(Ia)，

或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，

J係



；

X^1係N、C=O、C-R^{10}、或C-$(R^{10})_2$；

X^2係N、N-R^{11}、C-R^{12}、或C-$(R^{12})_2$；

X^3係N或C-R^{13}；

X^4係N或C-R^{13}；

X^5係N或C-R^{13}；或

A係選自：

C、O、N、

可選地經一或多個R^{15}取代之3至10員環烷基；或

可選地經一或多個R^{15}取代之4至11員雜環基；

當A係O，n係0；當A係N，n係1；及當A係C，n係1或2；

R^1係選自H、鹵基、CH_3、CH_2CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、CN、O-R^{14}、C(O)-R^{14}、-SF_5；C(O)-N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{15}、N(R^{17})C(O)O-R^{15}、N(R^7)$S(O)_2$(R^{15})、N(R^{17})C(O)-N(R^{17})(R^{18})、$S(O)_2R^{15}$、$S(O)_2N(R^{17})(R^{18})$、S(O)(NH)R^{17}、S(O)(NR^{17})NR^{18}

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{1-5}烷基；或

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{3-10}環烷基；

可選地經一或多個R^{15}取代之5至10員雜芳基；

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{6-10}芳基；或

可選地經一或多個R^{15}取代之4至7員雜環基

R^2係選自H、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、或C_{2-9}炔基，其中任何烷基、烯基、及炔基可選地經一或多個R^{10}取代；

R^3及R^4各自獨立地選自H、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基，其中任何烷基、烯基、及炔基可選地經下列取代：一或多個R^{15}、可選地經一或多個R^{15}取代之C_{3-12}環烷基、可選地經一或多個R^{15}取代之C_{6-10}芳基、可選地經一或多個R^{15}取代之4至11員雜環基、或可選地經一或多個R^{15}取代之5至10員雜芳基；或

R^2及R^3與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基或4至12員雜環，其可選地經一或多個R^{15}取代；

其中4至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且可選地經一或多個R^{15}取代；或

R^3及R^4與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代；其中3至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且各自可選地經一或多個R^{15}取代；或

R^{5a}、R^{5b} R^{6a}、R^{6b}、R^{7a} R^{7b}各自獨立地選自H、鹵基、NO_2、CN、O- R^{14}、C(O)-R^{16}、C(O)-N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{16}、N(R^{17})C(O)O-R^{14}、N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16})、-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})、S(O)$_2$$R^{16}$、-$SF_5$、S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$)、S(O)(NH)$R^{17}$、S(O)($NR^{17}$)$NR^{18}$

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{1-9}烷基；

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{2-9}炔基；

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{2-9}烯基；

可選地經一或多個R^{15}取代之5至12員雜芳基；

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{6-10}芳基；

可選地經一或多個R^{15}取代之4至12員雜環基；或

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{3-12}環烷基；或

R^{5a}及R^{5b}與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代；或

R^{6a}及R^{6b}與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代；或

R^{7a}及R^{7b}與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基、或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代，其中3至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且各自可選地經一或多個R^{15}取代；或

Z係選自：-CN、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-8}鹵烷基、-O(C_{1-9}烷基)、-O(C_{2-6}烯基)、-O(C_{2-6}炔基)、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}鹵烷基)、-O(C_{6-10}芳基)、-O(5至12員雜芳基)、-O(4至12員雜環基)、-OC(O)(C_{1-9}烷基)、-OC(O)(C_{2-6}烯基)、-OC(O)(C_{2-6}烯基)、-OC(O)(C_{2-6}炔基)、-OC(O)(C_{3-15}環烷基)、-OC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-OC(O)(C_{6-10}芳基)、-OC(O)(5至12員雜芳基)、-OC(O)(4至12員雜環基)、-NH_2、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{2-6}烯基)、-NH(C_{2-6}炔基)、-NH(C_{3-15}環烷基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(C_{6-10}芳基)、-NH(5至12員雜芳基)、-NH(4至12員雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-N(C_{2-6}烯基)$_2$、-N(C_{2-6}炔基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-N(C_{6-10}芳基)$_2$、-N(5至12員雜芳基)$_2$、-N(h4至12員雜環基)$_2$、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}烯基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}炔基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{1-8}鹵烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{6-10}芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(5至12員雜芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(4至12員雜環基)、-C(O)(C_{1-9}烷基)、-C(O)(C_{2-6}烯基)、-C(O)(C_{2-6}炔基)、-C(O)(C_{3-15}環烷基)、-C(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)(C_{6-10}芳基)、-C(O)(5至12員雜芳基)、-C(O)(4至12員雜環基)、-C(O)O(C_{1-9}烷基)、-C(O)O(C_{2-6}烯基)、-C(O)O(C_{2-6}炔基)、-C(O)O(C_{3-15}環烷基)、-C(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)O(C_{6-10}芳基)、-C(O)O(5至12員雜芳基)、-C(O)O(4至12員雜環基)、-$C(O)NH_2$、-C(O)NH(C_{1-9}烷基)、-C(O)NH(C_{2-6}烯基)、-C(O)NH(C_{2-6}炔基)、-C(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-C(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)NH(C_{6-10}芳基)、-C(O)NH(5至12員雜芳基)、-C(O)NH(4至12員雜環基)、-

C(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}烯基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}炔基)$_2$、-C(O)N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-C(O)N(C_{6-10}芳基)$_2$、-C(O)N(5至12員雜芳基)$_2$、-C(O)N(4至12員雜環基)$_2$、-NHC(O)(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)(5至12員雜芳基)、-NHC(O)(4至12員雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)O(5至12員雜芳基)、-NHC(O)O(4至12員雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)NH(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)NH(5至12員雜芳基)、-NHC(O)NH(4至12員雜環基)、-SH、-S(C_{1-9}烷基)、-S(C_{2-6}烯基)、-S(C_{2-6}炔基)、-S(C_{3-15}環烷基)、-S(C_{1-8}鹵烷基)、-S(C_{6-10}芳基)、-S(5至12員雜芳基)、-S(4至12員雜環基)、-NHS(O)(C_{1-9}烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(C_{2-6}烯基)、-S(O)(C_{2-6}炔基)、-S(O)(C_{3-15}環烷基)、-S(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)(C_{6-10}芳基)、-S(O)(5至12員雜芳基)、-S(O)(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{2-6}烯基)、-S(O)$_2$(C_{2-6}炔基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}環烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)$_2$(C_{6-10}芳基)、-S(O)$_2$(5至12員雜芳基)、-S(O)$_2$(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)、或-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$；其中R^{15}之任何烷基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基係可選地經下列一或多者取代：鹵基、C_{1-9}烷基、C_{1-8}鹵烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{3-15}環烷基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(C_{6-10}芳基)、-NH(5至12員雜芳基)、-NH(4至12員雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-

NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)(5至12員雜芳基)、-NHC(O)(4至12員雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)O(5至12員雜芳基)、-NHC(O)O(4至12員雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-9}烷基)、-$S(O)_2$(C_{3-15}環烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-$S(O)_2$(C_{6-10}芳基)、-$S(O)_2$(5至12員雜芳基)、-$S(O)_2$(4至12員雜環基)、-$S(O)_2$NH(C_{1-9}烷基)、-$S(O)_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}鹵烷基)、-O(C_{6-10}芳基)、-O(5至12員雜芳基)、-O(4至12員雜環基)、或-O(C_{1-9}烷基)。

、經一或多個R^{13}取代之5至12員雜芳基；

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{6-10}芳基；可選地經一或多個R^{15}取代之C_{3-12}環烷基；可選地經一或多個R^{15}取代之4至12員雜環基；

其中任何5至12員雜芳基、C_{6-10}芳基、C_{3-12}環烷基、或4至12員雜環基係單環、雙環且經一或多個R^{15}取代，及3至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且各自經一或多個R^{15}取代

R^{10}係選自：H、鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O- R^{14}、C(O)-R^{16}、C(O)-N(R^{17})(R1^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{16}、N(R^{17})C(O)O- R^{14}、N(R^{17})$S(O)_2$(R^{16})、-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})、$S(O)_2R^{16}$、-SF_5、$S(O)_2$N(R^{17})(R^{18})、S(O)(NH)R^{17}、S(O)(NR^{17})NR^{18}、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、或4至12員雜環基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經一或多個R^{16}取代

R^{11}係選自：H、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-12}環烷基、C_{6-10}芳基、6至12員雜芳基、或4至12員雜環基

其中任何烷基、烯基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經一或多個R^{16}取代

R^{12}係選自：H、鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O- R^{14}、C(O)-R^{16}、C(O)-N(R^{17})(R1^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{16}、N(R^{17})C(O)O- R^{14}、N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16})、-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})、S(O)$_2$$R^{16}$、S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$)、S(O)(NH)$R^{17}$、S(O)($NR^{17}$)$NR^{18}$、$C_{1-9}$烷基、$C_{2-9}$烯基、$C_{2-9}$炔基、$C_{3-12}$環烷基、$C_{6-10}$芳基、5至12員雜芳基、或4至12員雜環基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經一或多個R^{16}取代

R^{13}係獨立地選自：H、鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O- R^{14}、C(O)-R^{16}、C(O)-N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{16}、N(R^{17})C(O)O- R^{14}、N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16})、-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})、$-SF_5$、S(O)$_2$$R^{16}$、S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$)、S(O)(NH)$R^{17}$、S(O)($NR^{17}$)$NR^{18}$、$C_{1-9}$烷基、$C_{2-9}$烯基、$C_{2-9}$炔基、$C_{3-12}$環烷基、$C_{6-10}$芳基、5至12員雜芳基、或4至12員雜環基

其中任何烷基、烯基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經一或多個R^{16}取代；

R^{15}係獨立地選自：H、C=O、羥基、鹵基、$-NO_2$、$-N_3$、-CN、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}環烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、4至12員雜環基、-O(C_{1-9}烷基)、-O(C_{2-6}烯基)、-O(C_{2-6}炔基)、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}

鹵烷基)、-O(C_{6-10}芳基)、-O(5至12員雜芳基)、-O(4至12員雜環基)、-OC(O) (C_{1-9}烷基)、-OC(O)(C_{2-6}烯基)、-OC(O)(C_{2-6}烯基)、-OC(O)(C_{2-6}炔基)、-OC(O)(C_{3-15}環烷基)、-OC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-OC(O)(C_{6-10}芳基)、-OC(O)(5至12員雜芳基)、-OC(O)(4至12員雜環基)、-NH_2、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{2-6}烯基)、-NH(C_{2-6}炔基)、-NH(C_{3-15}環烷基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(C_{6-10}芳基)、-NH(5至12員雜芳基)、-NH(4至12員雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-N(C_{2-6}烯基)$_2$、-N(C_{2-6}炔基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-N(C_{6-10}芳基)$_2$、-N(5至12員雜芳基)$_2$、-N(h4至12員雜環基)$_2$、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}烯基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}炔基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{1-8}鹵烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{6-10}芳基)、-N(C_{1-9}烷基) (5至12員雜芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(4至12員雜環基)、-C(O)(C_{1-9}烷基)、-C(O)(C_{2-6}烯基)、-C(O)(C_{2-6}炔基)、-C(O)(C_{3-15}環烷基)、-C(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)(C_{6-10}芳基)、-C(O)(5至12員雜芳基)、-C(O)(4至12員雜環基)、-C(O)O(C_{1-9}烷基)、-C(O)O(C_{2-6}烯基)、-C(O)O(C_{2-6}炔基)、-C(O)O(C_{3-15}環烷基)、-C(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)O(C_{6-10}芳基)、-C(O)O(5至12員雜芳基)、-C(O)O(4至12員雜環基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-9}烷基)、-C(O)NH(C_{2-6}烯基)、-C(O)NH(C_{2-6}炔基)、-C(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-C(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)NH(C_{6-10}芳基)、-C(O)NH(5至12員雜芳基)、-C(O)NH(4至12員雜環基)、-C(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}烯基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}炔基)$_2$、-C(O)N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-C(O)N(C_{6-10}芳基)$_2$、-C(O)N(5至12員雜芳基)$_2$、-C(O)N(4至12員雜環基)$_2$、-NHC(O)(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)(5至12員雜芳基)、-NHC(O)(4至12員雜環基)、-

NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)O(5至12員雜芳基)、-NHC(O)O(4至12員雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)NH(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)NH(5至12員雜芳基)、-NHC(O)NH(4至12員雜環基)、-SH、-S(C_{1-9}烷基)、-S(C_{2-6}烯基)、-S(C_{2-6}炔基)、-S(C_{3-15}環烷基)、-S(C_{1-8}鹵烷基)、-S(C_{6-10}芳基)、-S(5至12員雜芳基)、-S(4至12員雜環基)、-NHS(O)(C_{1-9}烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(C_{2-6}烯基)、-S(O)(C_{2-6}炔基)、-S(O)(C_{3-15}環烷基)、-S(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)(C_{6-10}芳基)、-S(O)(5至12員雜芳基)、-S(O)(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{2-6}烯基)、-S(O)$_2$(C_{2-6}炔基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}環烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)$_2$(C_{6-10}芳基)、-S(O)$_2$(5至12員雜芳基)、-S(O)$_2$(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)、或-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$；其中R^{15}之任何烷基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基係可選地經下列一或多者取代：鹵基、C_{1-9}烷基、C_{1-8}鹵烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{3-15}環烷基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(C_{6-10}芳基)、-NH(5至12員雜芳基)、-NH(4至12員雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)(5至12員雜芳基)、-NHC(O)(4至12員雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)O(5至12員雜芳基)、-NHC(O)O(4至12員雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-

$S(O)_2(C_{3-15}$環烷基)、-$S(O)_2(C_{1-8}$鹵烷基)、-$S(O)_2(C_{6-10}$芳基)、-$S(O)_2$(5至12員雜芳基)、-$S(O)_2$(4至12員雜環基)、-$S(O)_2NH(C_{1-9}$烷基)、-$S(O)_2N(C_{1-9}$烷基)$_2$、-$O(C_{3-15}$環烷基)、-$O(C_{1-8}$鹵烷基)、-$O(C_{6-10}$芳基)、-O(5至12員雜芳基)、-O(4至12員雜環基)、或-$O(C_{1-9}$烷基)。

R^{16}係獨立地選自：H、C=O、鹵基、-NO_2、-CN、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}環烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、4至12員雜環基、-OH、-$O(C_{1-9}$烷基)、-$O(C_{2-6}$烯基)、-$O(C_{2-6}$炔基)、-$O(C_{3-15}$環烷基)、-$O(C_{1-8}$鹵烷基)、-$O(C_{6-10}$芳基)、-O(5至12員雜芳基)、-O(4至12員雜環基)、-NH_2、-$NH(C_{1-9}$烷基)、-$NH(C_{2-6}$烯基)、-$NH(C_{2-6}$炔基)、-$NH(C_{3-15}$環烷基)、-$NH(C_{1-8}$鹵烷基)、-$NH(C_{6-10}$芳基)、-NH(5至12員雜芳基)、-NH(4至12員雜環基)、-$N(C_{1-9}$烷基)$_2$、-$N(C_{3-15}$環烷基)$_2$、-$N(C_{2-6}$烯基)$_2$、-$N(C_{2-6}$炔基)$_2$、-$N(C_{3-15}$環烷基)$_2$、-$N(C_{1-8}$鹵烷基)$_2$、-$N(C_{6-10}$芳基)$_2$、-N(5至12員雜芳基)$_2$、-N(4至12員雜環基)$_2$、-$N(C_{1-9}$烷基)(C_{3-15}環烷基)、-$N(C_{1-9}$烷基)(C_{2-6}烯基)、-$N(C_{1-9}$烷基)(C_{2-6}炔基)、-$N(C_{1-9}$烷基)(C_{3-15}環烷基)、-$N(C_{1-9}$烷基)(C_{1-8}鹵烷基)、-$N(C_{1-9}$烷基)(C_{6-10}芳基)、-$N(C_{1-9}$烷基)(5至12員雜芳基)、-$N(C_{1-9}$烷基)(4至12員雜環基)、-C(O)(C_{1-9}烷基)、-C(O)(C_{2-6}烯基)、-C(O)(C_{2-6}炔基)、-C(O)(C_{3-15}環烷基)、-C(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)(C_{6-10}芳基)、-C(O)(5至12員雜芳基)、-C(O)(4至12員雜環基)、-C(O)O(C_{1-9}烷基)、-C(O)O(C_{2-6}烯基)、-C(O)O(C_{2-6}炔基)、-C(O)O(C_{3-15}環烷基)、-C(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)O(C_{6-10}芳基)、-C(O)O(5至12員雜芳基)、-C(O)O(4至12員雜環基)、-$C(O)NH_2$、-C(O)NH(C_{1-9}烷基)、-C(O)NH(C_{2-6}烯基)、-C(O)NH(C_{2-6}炔基)、-C(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-C(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)NH(C_{6-10}芳基)、-C(O)NH(5至12員雜芳基)、-C(O)NH(4至12員雜環基)、-C(O)N(C1-9烷基)$_2$、-

C(O)N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}烯基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}炔基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-C(O)N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-C(O)N(C_{6-10}芳基)$_2$、-C(O)N(5至12員雜芳基)$_2$、-C(O)N(4至12員雜環基)$_2$、-NHC(O)(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)(5至12員雜芳基)、-NHC(O)(4至12員雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)O(5至12員雜芳基)、-NHC(O)O(4至12員雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)NH(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)NH(5至12員雜芳基)、-NHC(O)NH(4至12員雜環基)、-SH、-S(C_{1-9}烷基)、-S(C_{2-6}烯基)、-S(C_{2-6}炔基)、-S(C_{3-15}環烷基)、-S(C_{1-8}鹵烷基)、-S(C_{6-10}芳基)、-S(5至12員雜芳基)、-S(4至12員雜環基)、-NHS(O)(C_{1-9}烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{3-9}環烷基)、-S(O)(N C_{1-9}烷基)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{6-10}芳基)、-S(O)(NH)(5至12員雜芳基)、-S(O)(C_{2-6}烯基)、-S(O)(C_{2-6}炔基)、-S(O)(C_{3-15}環烷基)、-S(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)(C_{6-10}芳基)、-S(O)(5至12員雜芳基)、-S(O)(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{2-6}烯基)、-S(O)$_2$(C_{2-6}炔基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}環烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)$_2$(C_{6-10}芳基)、-S(O)$_2$(5至12員雜芳基)、-S(O)$_2$(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)、或-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$；

其中任何烷基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基係可選地經下列一或多者取代：鹵基、C_{1-9}烷基、C_{1-8}鹵烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{3-15}環烷

基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(C_{6-10}芳基)、-NH(5至12員雜芳基)、-NH(4至12員雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)(5至12員雜芳基)、-NHC(O)(4至12員雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)O(5至12員雜芳基)、-NHC(O)O(4至12員雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}環烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)$_2$(C_{6-10}芳基)、-S(O)$_2$(5至12員雜芳基)、-S(O)$_2$(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}鹵烷基)、-O(C_{6-10}芳基)、-O(5至12員雜芳基)、-O(4至12員雜環基)、或-O(C_{1-9}烷基)；及

R^{17}及R^{18}係獨立地選自：H、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}環烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、或4至12員雜環基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經一或多個R^{16}取代。

【0008】　亦提供一種醫藥組成物，其包含本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物、以及醫藥上可接受之賦形劑。

【0009】　此外，提供一種在有需要之對象中治療癌症的方法，包含向所述患者投予本發明之化合物或包含本發明之化合物的醫藥組成物。

【圖式簡單說明】

【實施方式】

【0010】 **相關申請案之交互參照**

【0011】 本申請案主張於2022年1月28日提出申請之美國臨時專利申請案第63/304,493號、於2022年10月6日提出申請之美國臨時專利申請案第63/378,647號、及於2022年11月29日提出申請之美國臨時專利申請案第63/385,303號之優先權，其等全文出於所有目的併入本文中。

I. 定義

【0012】 以下描述闡述例示性方法、參數、及類似者。然而，應認識到，此類描述並不意欲作為對本揭露之範疇的限制，而是作為例示性實施例之描述而提供。

【0013】 以下描述闡述例示性方法、參數、及類似者。然而，應認識到，此類描述並不意欲作為對本揭露之範疇的限制，而是作為例示性實施例之描述而提供。

【0014】 不在兩個字母或符號之間的破折號（「-」）用於指示取代基之附接點。例如，$-C(O)NH_2$透過碳原子附接。化學基團前面或末端之破折號係為了方便起見；化學基團可用或不用一或多個破折號描繪，而不失去其通常意義。透過結構中之線繪製之波浪線指示基團之附接點。除非在化學或結構上有要求，否則化學基團之書寫或命名順序不會指示或暗示方向性。

【0015】 波浪線()指示附接點。

【0016】 前綴「C_{u-v}」指示後述基團具有u至v個碳原子。例如，「C_{1-6}烷基」指示烷基具有1至6個碳原子。

【0017】 本文提及「約(about)」值或參數包括（且描述）針對該值或參數本身的實施例。在某些實施例中，用語「約(about)」包括指示量± 10%。在其他實施例中，用語「約(about)」包括指示量± 5%。在某些其他實施例中，用語「約(about)」包括指示量± 1%。此外，對用語「約X (about X)」包含「X」之描述。此外，單數形式「一(a)」及「該(the)」皆包括複數的指稱，除非上下文另有明確說明。因此，例如「該化合物」之指稱包括複數個此類化合物，且「該檢定」之指稱包括一或多個檢定及其所屬技術領域中具有通常知識者已知的等效物之指稱。

【0018】 「烷基(alkyl)」係指非支鏈或支鏈飽和烴鏈。如本文中所使用，烷基具有1至20個碳原子（亦即C_{1-20}烷基）、或1至8個碳原子（亦即C_{1-8}烷基）、1至6個碳原子（亦即C_{1-6}烷基）、或1至4個碳原子（亦即C_{1-4}烷基）。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基、戊基、2-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基、及3-甲基戊基。當具有特定碳數的烷基殘基被化學名稱命名或由分子式確定時，可涵蓋具有該碳數的所有位置的異構物；因此，例如，「丁基(butyl)」包括正丁基（亦即-$(CH_2)_3CH_3$）、二級丁基（亦即-$CH(CH_3)CH_2CH_3$）、異丁基（亦即-$CH_2CH(CH_3)_2$）、及三級丁基（亦即-$C(CH_3)_3$）；且「丙基(propyl)」包括正丙基（亦即-$(CH_2)_2CH_3$）及異丙基（亦即-$CH(CH_3)_2$）。

【0019】 「烯基(alkenyl)」係指含有至少一個碳-碳雙鍵且具有2至20個碳原子（亦即C_{2-20}烯基）、2至8個碳原子（亦即C_{2-8}烯基）、2至6個碳原子（亦即C_{2-6}烯基）、或2至4個碳原子（亦即C_{2-4}烯基）之烷基。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基（包括1,2-丁二烯基及1,3-丁二烯基）。

【0020】 「炔基(alkynyl)」係指含有至少一個碳-碳參鍵且具有2至20個碳原子（亦即C_{2-20}炔基）、2至8個碳原子（亦即C_{2-8}炔基）、2至6個碳原子（亦即C_{2-6}炔基）、或2至4個碳原子（亦即C_{2-4}炔基）之烷基。用語「炔基(alkynyl)」亦包括具有一個參鍵及一個雙鍵之基團。

【0021】 「烷氧基(alkoxy)」係指基團「烷基-O- (alkyl-O-)」。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、三級丁氧基、二級丁氧基、正戊氧基、正己氧基、及1,2-二甲基丁氧基。

【0022】 「鹵烷氧基(haloalkoxy)」係指如上文所定義之烷氧基，其中一或多個氫原子經鹵素置換。

【0023】 「烷硫基(alkylthio)」係指基團「烷基-S-」。

【0024】 「胺基(amino)」係指基團$-NR^yR^y$，其中各R^y係獨立地選自由氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜環基、環烷基、或雜芳基所組成之群組，其各者可選地經取代，如本文所定義。

【0025】 「芳基(aryl)」係指具有單個環（例如單環）或多個環（例如雙環或三環）之芳族碳環基團，其包括稠合系統。如本文中所使用，芳基具有6至20個環碳原子（亦即C_{6-20}芳基）、6至12個碳環原子（亦即C_{6-10}芳基）、或6至10個碳環原子（亦即C_{6-10}芳基）。芳基之實例包括苯基、萘基、茀基、及蒽基。然而，芳基並未涵蓋以下定義之雜芳基或以任何方式與其重疊。若一或多個芳基與雜芳基稠合，則所得環系統係雜芳基。若一或多個芳基與雜環基稠合，則所得環系統係雜環基。

【0026】 「氰基(cyano)」係指基團-CN。

【0027】 「酮基(keto)」係指基團C=O。

【0028】 「胺甲醯基(carbamoyl)」係指「O-胺甲醯基(O-carbamoyl)」及「N-胺甲醯基(N-carbamoyl)」兩者，O-胺甲醯基係指基團–O-C(O)NR^yR^z，且N-胺甲醯基係指基團-$NR^yC(O)OR^z$，其中R^y及R^z係獨立地選自由下列所組成之群組：氫、烷基、芳基、鹵烷基、或雜芳基；其各自可以可選地經取代。

【0029】 「羧基(carboxyl)」係指-C(O)OH。

【0030】 「酯(ester)」係指-OC(O)R及-C(O)OR兩者，其中R係取代基；其各自可以可選地經取代，如本文所定義。

【0031】 「環烷基(cycloalkyl)」係指具有單個環或多個環之飽和或部分不飽和環狀烷基，多個環包括稠合、橋聯、及螺環系統。用語「環烷基(cycloalkyl)」包括環烯基（即具有至少一個雙鍵之環狀基團）。如本文中所使用，環烷基具有3至20個環碳原子（亦即C_{3-20}環烷基）、3至12個環碳原子（亦即C_{3-12}環烷基）、3至10個環碳原子（亦即C_{3-10}環烷基）、3至8個環碳原子（亦即C_{3-8}環烷基)、或3至6個環碳原子（亦即C_{3-6}環烷基）。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、及環己基。

【0032】 「鹵素(halogen)」或「鹵基(halo)」包括氟基、氯基、溴基、及碘基。「鹵烷基(haloalkyl)」係指如上文所定義之其中一或多個氫原子經鹵素置換的非支鏈或支鏈烷基。例如，在殘基經多於一個鹵素取代之情況下，其可藉由使用對應於所附接之鹵素部份之數目的前綴指稱。二鹵烷基及三鹵烷基係指經兩個（「二(di)」）或三個（「三(tri)」）鹵基取代之烷基，該等鹵基可為但並非必須為相同鹵素。鹵烷基之實例包括二氟甲基(-CHF_2)及三氟甲基(-CF_3)。

【0033】 「雜烷基(heteroalkyl)」係指其中碳原子（及任何相關之氫原子）中之一或多者各獨立地被相同或不同雜原子基團置換的烷基。用語「雜烷基」包括具有碳及雜原子之非支鏈或支鏈飽和鏈。舉實例而言，1、2、或3個碳原子可獨立地被相同或不同雜原子基團置換。雜原子基團包括但不限於-NR-、-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、及類似者，其中R係H、烷基、芳基、環烷基、雜烷基、雜芳基、或雜環基，其各自可以可選地經取代。雜烷基之實例包括-OCH_3、-CH_2OCH_3、-SCH_3、-CH_2SCH_3、-$NRCH_3$、及-CH_2NRCH_3，其中R係氫、烷基、芳基、芳烷基、雜烷基、或雜芳基，其各自可以可選地經取代。如本文中所使用，雜烷基包括1至10個碳原子、1至8個碳原子、或1至4個碳原子；及1至3個雜原子、1至2個雜原子、或1個雜原子。

【0034】 「雜芳基(heteroaryl)」係指具有單個環、多個環、或多個稠環之芳族基團，其具有一或多個獨立地選自氮、氧、及硫之環雜原子。如本文中所使用，雜芳基包括1至20個環碳原子（亦即C_{1-20}雜芳基）、3至12個環碳原子（亦即C_{3-12}雜芳基）、或3至8個碳環原子（亦即C_{3-8}雜芳基）；且1至5個雜原子、1至4個雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子、或1個環雜原子獨立地選自氮、氧、及硫。雜芳基之實例包括嘧啶基、噁唑基、吡啶基、嗒吡基、苯并噻唑基、及吡唑基。稠合雜芳基環之實例包括但不限於苯并[d]噻唑基、喹啉基、異喹啉基、苯并[b]噻吩基、吲唑基、苯并[d]咪唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、及咪唑并[1,5-a]吡啶基，其中雜芳基可經由稠合系統之任一環結合。任何具有單個或多個稠環、含有至少一個雜原子之芳族環皆被視為雜芳基，無論與分子之其餘部分的附接（亦即透過稠環中之任一者）。雜芳基並未涵蓋如上所定義之芳基或與其重疊。

【0035】 「雜環基(heterocyclyl)」或「雜環(heterocycle)」係指飽和或不飽和環狀烷基，其中一或多個環雜原子係獨立地選自氮、氧、及硫。用語「雜環基(heterocyclyl)」包括雜環烯基（亦即具有至少一個雙鍵之雜環基）、雙環雜環基、橋聯雜環基、稠合雜環基、及螺雜環基。雜環基可係單環或多環，其中多環可係稠合、橋聯、或螺環接的。任何含有至少一個雜原子之非芳族環皆被認為是雜環基，而不管其附接方式如何（即可以藉由碳原子或雜原子結合）。此外，用語雜環基意欲涵蓋含有至少一個雜原子的任何非芳族環，該環可經稠合至芳基或雜芳基環，而不管其附接至分子之其餘部分的方式如何。如本文中所使用，雜環基具有2至20個環原子（亦即4至20員雜環基）、2至個環原子（亦即4至12員雜環基）、4至10個環原子（亦即4至10員雜環基）、4至8個環原子（亦即4至8員雜環基）、或4至6個環碳原子（亦即4至6員雜環基）；具有1至5個環雜原子、1至4個環雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子、或1個環雜原子獨立地選自氮、硫、或氧。雜環基可含有一或多個C=O及/或硫C=O基。雜環基之實例包括吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、氧呾基、二氧雜環戊烷基、吖呾基、吖呾基、味啉基、硫味啉基、4至7員磺內醯胺(sultam)、4至7員環狀胺甲酸酯、4至7員環狀碳酸酯、4至7員環狀硫化物、及味啉基。如本文所使用，用語「橋聯雜環基(bridged- heterocyclyl)」係指在雜環基之兩個不相鄰原子處與具有至少一個雜原子之一或多個（例如1或2個）四至十員環狀部份連接的四至十員環狀部份，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧、及硫。如本文中所使用，橋聯雜環基包括雙環及三環之環系統。本文中亦使用，用語「螺雜環基」係指其中三員至十員雜環基具有一或多個額外環的環系統，其中該一或多個額外環係三員至十員環烷基或三員至十員雜環基，其中該一或多個額外環之

單個原子亦為該三員至十員雜環基之原子。螺雜環基環之實例包括雙環及三環之環系統，諸如2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛基、及6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚基。稠合雜環基環之實例包括但不限於1,2,3,4-四氫異喹啉基、1-C=O-1,2,3,4-四氫異喹啉基、1-C=O-1,2-二氫異喹啉基、4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶基、吲哚啉基、及異吲哚啉基，其中雜環基可經由稠合系統之任一環結合。如本文所使用，雙環雜環基係在兩點附接至另一環狀基團之雜環基，其中另一環狀基團本身可係雜環基或碳環基。

【0036】　如本文所使用，用語「含氮或硫之雜環基(nitrogen or sulfur containing heterocyclyl)」意指在環結構內含有至少一個氮原子或至少一個硫原子、或氮原子及硫原子兩者之雜環基部份。應理解的是，除了氮、硫、或其組合以外，可存在包括氧之其他雜原子。含氮或硫之雜環基之實例包括味啉基、硫味啉基、噻唑基、異噻唑基、噁唑啶酮1,2二硫雜環戊烯基(dithiolyl)、哌啶基、哌咔基、及類似者。

【0037】　「羥基(hydroxy/hydroxyl)」係指基團-OH。「羥烷基(hydroxyalkyl)」係指如上文所定義之其中一或多個氫原子被羥基置換的非支鏈或支鏈烷基。

【0038】　「硝基(nitro)」係指基團–NO_2。

【0039】　「磺醯基(sulfonyl)」係指基團-$S(O)_2R$，其中R係取代基或經定義基團。

【0040】　「烷基磺醯基(alkylsulfonyl)」係指基團-$S(O)_2R$，其中R係取代基或經定義基團。

【0041】 「烷基亞磺醯基(alkylsulfinyl)」係指基團-S(O)R，其中R係取代基或經定義基團。

【0042】 「硫氰酸根(thiocyanate)」–SCN。

【0043】 「硫醇(thiol)」係指基團-SR，其中R係取代基或經定義基團。

【0044】 「ThiC=O」或「硫酮(thione)」係指基團(=S)或(S)。

【0045】 可使用某些常用替代化學名稱。例如，諸如二價「烷基」、二價「芳基」等之二價基團亦可分別稱為「伸烷基(alkylene/alkylenyl)」、「伸芳基(arylene/arylenyl)」。此外，除非另有明確指示，否則當基團之組合在本文中稱為一個部份(moiety)（例如芳烷基）時，最後提及之基團含有該部份藉以附接至分子其餘部分的原子。

【0046】 用語「可選的(optional)」或「可選地(optionally)」意指隨後描述的事件或情形可發生或可不發生，且該描述包括該事件或情形發生的情況及不發生的情況。此外，用語「可選地經取代(optionally substituted)」係指指定原子或基團上之任一或多個氫原子可被或可不被氫以外之部份置換。「可選地經取代」可係零至最大可能取代數目，且各出現的情況係獨立的。當使用用語「經取代(substituted)」時，則需要在指示取代基之可取代氫原子上進行取代。可選的取代可與（所需）取代相同或不同。

【0047】 當部份係「可選地經取代」，且提及一般用語（諸如任何「烷基」、「烯基」、「炔基」、「鹵烷基」、「環烷基」、「芳基」、或「雜芳基」）時，則一般用語可指任何先行具體列舉之用語，諸如(C_{1-3}烷基)、(C_{4-6}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、(C_{3-10}環烷基)、O-(C_{3-10}環烷基)、及類似者。例如，「任何芳基」包括「芳基」及「-O(芳基)」兩者以及芳基之實例，諸如苯基或萘基

及類似者。此外，用語「任何雜環基」包括用語「雜環基」及「O-(雜環基)」兩者以及雜環基之實例，諸如氧呾基、四氫哌喃基、N-味啉基、哌啶基、及類似者。以相同方式，用語「任何雜芳基」包括用語「雜芳基」及「O-(雜芳基)」以及特定雜芳基，諸如吡啶及類似者。

【0048】　一些化合物以互變異構物存在。互變異構物彼此處於平衡。例如，含醯胺之化合物可與亞胺酸互變異構物平衡存在。不論顯示何種互變異構物且不論互變異構物之間的平衡性質如何，所屬技術領域中具有通常知識者均將化合物理解為包含醯胺及亞胺酸互變異構物兩者。因此，含醯胺之化合物應理解為包括其亞胺酸互變異構物。同樣地，含亞胺酸之化合物應理解為包括其醯胺互變異構物。

【0049】　本文所給出之任何式或結構亦意欲表示化合物之未經標示之形式以及經同位素標示之形式。經同位素標示之化合物具有由本文中給出之式繪示的結構，除了一或多個原子係由具有所選原子質量或質量數之原子置換。可併入至本揭露之化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如但不限於^{2}H（氘，D）、^{3}H（氚）、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl、及^{125}I。本揭露之各種經同位素標示之化合物，例如其中併入放射性同位素（諸如^{3}H、^{13}C、及^{14}C）者。此類經同位素標示之化合物可用於代謝研究、反應動力學研究、偵測或造影技術（諸如正電子發射斷層造影(PET)或單光子發射電腦斷層造影(SPECT)），包括藥物或受質組織分布檢定，或用於患者之放射性治療。

【0050】　本揭露亦包括1至n個附接至碳原子之氫被氘置換的式I之化合物的「氘化類似物(deuterated analogue)」，其中n係分子中氫的數目。此類化合物

可展現對代謝之抗性增加，因而可用於增加任何式I之化合物在投予至哺乳動物（特別是人類）時的半衰期。參見例如，Foster,「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,」 Trends Pharmacol.Sci. 5(12):524-527 (1984)。此類化合物係藉由所屬技術領域中熟知的手段合成，例如藉由採用其中一或多個氫已被氘置換的起始材料。

【0051】 本揭露之經氘標示或取代之治療性化合物可具有改善之DMPK（藥物代謝及藥物動力學）性質，其關於分布、代謝、及排泄(ADME)。用較重同位素（諸如氘）進行取代可提供某些由較高代謝穩定性所致之治療性優點，例如體內半衰期增加、劑量需求減少、及/或治療指數改善。經^{18}F標示之化合物可用於PET或SPECT研究。本揭露之經同位素標示之化合物及其前藥通常可藉由進行下述方案或實例及製備中所揭示之程序，並藉由用可輕易取得的經同位素標示之試劑取代未經同位素標示之試劑來製備。應理解的是，在此上下文中，將氘視為式I之化合物中之取代基。

【0052】 此較重同位素（具體而言為氘）之濃度可藉由同位素富集因子定義。在本揭露之化合物中，未具體指定為特定同位素之任何原子意欲代表該原子之任何穩定同位素。除非另有陳述，否則當將一個位置具體指定為「H」或「氫」時，該位置係理解為以氫之天然豐度同位素組成具有氫。因此，在本揭露之化合物中，具體指定為氘(D)之任何原子意欲代表氘。

【0053】 在許多情況下，本揭露之化合物能夠藉助於胺基及/或羧基或與其類似之基團的存在而形成酸鹽及/或鹼鹽。

【0054】 亦提供本文所述之化合物的醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構形式、同質多形體、及前藥。「醫藥上可接受(pharmaceutically

acceptable)」或「生理上可接受(physiologically acceptable)」係指適用於動物醫藥或人類醫藥用途的化合物、鹽、組成物、劑型、及其他可用於製備醫藥組成物之材料。

【0055】 給定化合物之用語「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」係指保留給定化合物之生物學有效性及性質、且在生物學上或其他方面並非非所欲之鹽。「醫藥上可接受之鹽」或「生理上可接受之鹽」包括例如與無機酸之鹽及與有機酸之鹽。此外，若本文所述之化合物係以酸加成鹽獲得，則可藉由鹼化酸式鹽之溶液獲得游離鹼。相反地，若產物係游離鹼，則可根據用於自鹼化合物製備酸加成鹽之習知程序，藉由將游離鹼溶於合適的有機溶劑中且將溶液用酸處理來製備加成鹽（特別是醫藥上可接受之加成鹽）。所屬技術領域中具有通常知識者將辨識出可用以製備無毒醫藥上可接受之加成鹽的各種合成方法。醫藥上可接受之酸加成鹽可由無機酸及有機酸製備。衍生自無機酸之鹽包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、及類似者之鹽。衍生自有機酸之鹽包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、及類似者之鹽。同樣地，醫學上可接受之鹼加成鹽可自無機鹼及有機鹼製備。衍生自無機鹼之鹽包括（僅舉實例而言）鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於一級、二級、及三級胺之鹽，諸如烷基胺（亦即NH_2(烷基)）、二烷基胺（亦即HN(烷基)$_2$）、三烷基胺（亦即N(烷基)$_3$）、經取代之烷基胺（亦即NH_2(經取代之烷基)）、二(經取代之烷基)胺（亦即HN(經取代之烷基)$_2$）、三(經取代之烷基)胺（亦即N(經取代之烷基)$_3$）、烯基胺（亦即

NH_2(烯基)）、二烯基胺（亦即HN(烯基)$_2$）、三烯基胺（亦即N(烯基)$_3$）、經取代之烯基胺（亦即NH_2(經取代之烯基)）、二(經取代之烯基)胺（亦即HN(經取代之烯基)$_2$）、三(經取代之烯基)胺（亦即N(經取代之烯基)$_3$）、單、二、或三環烷基胺（亦即NH_2(環烷基)、HN(環烷基)$_2$、N(環烷基)$_3$）、單、二、或三芳基胺（亦即NH_2(芳基)、HN(芳基)$_2$、N(芳基)$_3$）、或混合胺等。合適的胺之具體實例包括（僅舉例而言）異丙胺、三甲基胺、二乙基胺、三(異丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇、哌啉、哌啶、味啉、N-乙基哌啶、及類似者。

【0056】　用語「經取代(substituted)」意指指定原子或基團上之任一或多個氫原子被氫以外之一或多個取代基置換，前提是不超過指定原子之正常價。一或多個取代基包括但不限於烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯基、胺基、醯胺基、甲脒基、芳基、疊氮基、胺甲醯基、羧基、羧基酯、氰基、胍基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜烷基、雜芳基、雜環基、羥基、肼基、亞胺基、C=O、硝基、烷基亞磺醯基、磺酸、烷基磺醯基、硫氰酸根、硫醇、硫酮、或其組合。藉由用無限附加的其他取代基（例如，具有經取代之烷基的經取代之芳基，該經取代之烷基本身經經取代之芳基取代，該經取代芳基進一步由經取代之雜烷基等取代）定義取代基而得到之聚合物或類似的無限結構並不意欲包括在本文中。除非另有說明，否則本文所述之化合物中的連續取代之最大數目係三。例如，用兩個其他經取代之芳基連續取代的經取代之芳基限於經(經(經取代之芳基)取代之芳基)取代之芳基。類似地，以上定義並不意欲包括不許可之取代模式（例如，經5個氟取代之甲基或具有兩個相鄰氧環原子之雜芳基）。此類不許可之取代模式係所屬技術領域具有通常知識者熟知的。當用於修飾化

學基團時，用語「經取代」可描述本文所定義之其他化學基團。除非另有說明，否則當基團被描述為可選地經取代時，該基團之任何取代基本身皆是未經取代的。例如，在一些實施例中，用語「經取代之烷基(substituted alkyl)」係指具有一或多個取代基之烷基，其包括羥基、鹵基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、及雜芳基。在其他實施例中，一或多個取代基可進一步經鹵基、烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基取代，其各自係經取代。在其他實施例中，取代基可進一步經鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基、羥基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基取代，其各自係未經取代所屬技術領域中具有通常知識者將認識到，應選擇本文中通式之化合物之取代基及其他部份，以提供足夠穩定的化合物，以提供可調配成可接受之穩定醫藥組成物的醫藥上可用之化合物。設想具有此類穩定性之化合物落入本發明之範疇內。所屬技術領域中具有通常知識者應理解，上述之定義及取代基之任何組合不應導致不可操作的物種或化合物。

【0057】　如本文所使用，「醫藥上可接受之載劑(pharmaceutically acceptable carrier)」或「醫藥上可接受之賦形劑(pharmaceutically acceptable excipient)」包括任何及所有溶劑、分散介質、塗層、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑、及類似者。此類用於醫藥活性物質之介質及劑的使用係所屬技術領域中熟知的。除非任何習知介質或劑與活性成分不相容，否則涵蓋其於治療組成物中之用途。亦可將補充活性成分併入組成物中。

【0058】　「溶劑合物(solvate)」係藉由溶劑與化合物之交互作用形成。亦提供本文所述之化合物的鹽之溶劑合物。亦提供本文所述之化合物的水合物。

【0059】 可使用某些常用替代化學名稱。例如，諸如二價「烷基」、二價「芳基」等之二價基團亦可分別稱為「伸烷基(alkylene/alkylenyl)」、「伸芳基(arylene/arylenyl)」。此外，除非另有明確指示，否則當基團之組合在本文中稱為一個部份(moiety)（例如芳烷基）時，最後提及之基團含有該部份藉以附接至分子其餘部分的原子。

【0060】 用語「可選的(optional)」或「可選地(optionally)」意指隨後描述的事件或情形可發生或可不發生，且該描述包括該事件或情形發生的情況及不發生的情況。此外，用語「可選地經取代(optionally substituted)」係指指定原子或基團上之任一或多個氫原子可被或可不被氫以外之部份置換。「可選地經取代」可係零至最大可能取代數目，且各出現的情況係獨立的。當使用用語「經取代(substituted)」時，則需要在指示取代基之可取代氫原子上進行取代。可選的取代可與（所需）取代相同或不同。

【0061】 當部份係「可選地經取代」，且提及一般用語（諸如任何「烷基」、「烯基」、「炔基」、「鹵烷基」、「環烷基」、「芳基」、或「雜芳基」）時，則一般用語可指任何先行具體列舉之用語，諸如(C_{1-3}烷基)、(C_{4-6}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、(C_{3-10}環烷基)、O-(C_{3-10}環烷基)、及類似者。例如，「任何芳基」包括「芳基」及「-O(芳基)」兩者以及芳基之實例，諸如苯基或萘基及類似者。此外，用語「任何雜環基」包括用語「雜環基」及「O-(雜環基)」兩者以及雜環基之實例，諸如氧呾基、四氫哌喃基、N-味啉基、哌啶基、及類似者。以相同方式，用語「任何雜芳基」包括用語「雜芳基」及「O-(雜芳基)」以及特定雜芳基，諸如吡啶及類似者。

【0062】 一些化合物以互變異構物存在。互變異構物彼此處於平衡。例如，含醯胺之化合物可與亞胺酸互變異構物平衡存在。不論顯示何種互變異構物且不論互變異構物之間的平衡性質如何，所屬技術領域中具有通常知識者均將化合物理解為包含醯胺及亞胺酸互變異構物兩者。因此，含醯胺之化合物應理解為包括其亞胺酸互變異構物。同樣地，含亞胺酸之化合物應理解為包括其醯胺互變異構物。

【0063】 本文所給出之任何式或結構亦意欲表示化合物之未經標示之形式以及經同位素標示之形式。經同位素標示之化合物具有由本文中給出之式繪示的結構，除了一或多個原子係由具有所選原子質量或質量數之原子置換。可併入至本揭露之化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如但不限於^{2}H（氘，D）、^{3}H（氚）、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl、及^{125}I。本揭露之各種經同位素標示之化合物，例如其中併入放射性同位素（諸如^{3}H、^{13}C、及^{14}C）者。此類經同位素標示之化合物可用於代謝研究、反應動力學研究、偵測或造影技術（諸如正電子發射斷層造影(PET)或單光子發射電腦斷層造影(SPECT)），包括藥物或受質組織分布檢定，或用於患者之放射性治療。

【0064】 本揭露亦包括1至n個附接至碳原子之氫被氘置換的式I之化合物的「氘化類似物(deuterated analogue)」，其中n係分子中氫的數目。此類化合物展現對代謝之抗性增加，因而可用於增加任何式I之化合物在投予至哺乳動物、尤其是人類時的半衰期。參見例如，Foster,「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,」 Trends Pharmacol.Sci. 5(12):524-527 (1984)。此類

化合物係藉由所屬技術領域中熟知的手段合成，例如藉由採用其中一或多個氫已被氘置換的起始材料。

【0065】 本揭露之經氘標示或取代之治療性化合物可具有改善之DMPK（藥物代謝及藥物動力學）性質，其關於分布、代謝、及排泄(ADME)。用較重同位素（諸如氘）進行取代可提供某些由較高代謝穩定性所致之治療性優點，例如體內半衰期增加、劑量需求減少、及/或治療指數改善。經^{18}F標示之化合物可用於PET或SPECT研究。本揭露之經同位素標示之化合物及其前藥通常可藉由進行下述方案或實例及製備中所揭示之程序，並藉由用可輕易取得的經同位素標示之試劑取代未經同位素標示之試劑來製備。應理解的是，在此上下文中，將氘視為式I之化合物中之取代基。

【0066】 此較重同位素（具體而言為氘）之濃度可藉由同位素富集因子定義。在本揭露之化合物中，未具體指定為特定同位素之任何原子意欲代表該原子之任何穩定同位素。除非另有陳述，否則當將一個位置具體指定為「H」或「氫」時，該位置係理解為以氫之天然豐度同位素組成具有氫。因此，在本揭露之化合物中，具體指定為氘(D)之任何原子意欲代表氘。

【0067】 在許多情況下，本揭露之化合物能夠藉助於胺基及/或羧基或與其類似之基團的存在而形成酸鹽及/或鹼鹽。

【0068】 亦提供本文所述之化合物的醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構形式、同質多形體、及前藥。「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」或「生理上可接受(physiologically acceptable)」係指適用於動物醫藥或人類醫藥用途的化合物、鹽、組成物、劑型、及其他可用於製備醫藥組成物之材料。

【0069】 給定化合物之用語「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」係指保留給定化合物之生物學有效性及性質、且在生物學上或其他方面並非非所欲之鹽。「醫藥上可接受之鹽」或「生理上可接受之鹽」包括例如與無機酸之鹽及與有機酸之鹽。此外，若本文所述之化合物係以酸加成鹽獲得，則可藉由鹼化酸式鹽之溶液獲得游離鹼。相反地，若產物係游離鹼，則可根據用於自鹼化合物製備酸加成鹽之習知程序，藉由將游離鹼溶於合適的有機溶劑中且將溶液用酸處理來製備加成鹽（特別是醫藥上可接受之加成鹽）。所屬技術領域中具有通常知識者將辨識出可用以製備無毒醫藥上可接受之加成鹽的各種合成方法。醫藥上可接受之酸加成鹽可由無機酸及有機酸製備。衍生自無機酸之鹽包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、及類似者之鹽。衍生自有機酸之鹽包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、及類似者之鹽。同樣地，醫學上可接受之鹼加成鹽可自無機鹼及有機鹼製備。衍生自無機鹼之鹽包括（僅舉實例而言）鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於一級、二級、及三級胺之鹽，諸如烷基胺（亦即NH_2(烷基)）、二烷基胺（亦即HN(烷基)$_2$）、三烷基胺（亦即N(烷基)$_3$）、經取代之烷基胺（亦即NH_2(經取代之烷基)）、二(經取代之烷基)胺（亦即HN(經取代之烷基)$_2$）、三(經取代之烷基)胺（亦即N(經取代之烷基)$_3$）、烯基胺（亦即NH_2(烯基)）、二烯基胺（亦即HN(烯基)$_2$）、三烯基胺（亦即N(烯基)$_3$）、經取代之烯基胺（亦即NH_2(經取代之烯基)）、二(經取代之烯基)胺（亦即HN(經取代之烯基)$_2$）、三(經取代之烯基)胺（亦即N(經取代之烯基)$_3$）、單、二、或

三環烷基胺（亦即NH_2(環烷基)、HN(環烷基)$_2$、N(環烷基)$_3$）、單、二、或三芳基胺（亦即NH_2(芳基)、HN(芳基)$_2$、N(芳基)$_3$）、或混合胺等。合適的胺之具體實例包括（僅舉例而言）異丙胺、三甲基胺、二乙基胺、三(異丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇、哌吡、哌啶、味啉、N-乙基哌啶、及類似者。

【0070】　用語「經取代(substituted)」意指指定原子或基團上之任一或多個氫原子被氫以外之一或多個取代基置換，前提是不超過指定原子之正常價。一或多個取代基包括但不限於烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯基、胺基、醯胺基、甲脒基、芳基、疊氮基、胺甲醯基、羧基、羧基酯、氰基、胍基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜烷基、雜芳基、雜環基、羥基、肼基、亞胺基、C=O、硝基、烷基亞磺醯基、磺酸、烷基磺醯基、硫氰酸根、硫醇、硫酮、或其組合。藉由用無限附加的其他取代基（例如，具有經取代之烷基的經取代之芳基，該經取代之烷基本身經經取代之芳基取代，該經取代芳基進一步由經取代之雜烷基等取代）定義取代基而得到之聚合物或類似的無限結構並不意欲包括在本文中。除非另有說明，否則本文所述之化合物中的連續取代之最大數目係三。例如，用兩個其他經取代之芳基連續取代的經取代之芳基限於經(經(經取代之芳基)取代之芳基)取代之芳基。類似地，以上定義並不意欲包括不許可之取代模式（例如，經5個氟取代之甲基或具有兩個相鄰氧環原子之雜芳基）。此類不許可之取代模式係所屬技術領域具有通常知識者熟知的。當用於修飾化學基團時，用語「經取代」可描述本文所定義之其他化學基團。除非另有說明，否則當基團被描述為可選地經取代時，該基團之任何取代基本身皆是未經取代的。例如，在一些實施例中，用語「經取代之烷基(substituted alkyl)」係指

具有一或多個取代基之烷基，其包括羥基、鹵基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、及雜芳基。在其他實施例中，一或多個取代基可進一步經鹵基、烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基取代，其各自係經取代。在其他實施例中，取代基可進一步經鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基、羥基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基取代，其各自係未經取代所屬技術領域中具有通常知識者將認識到，應選擇本文中通式之化合物之取代基及其他部份，以提供足夠穩定的化合物，以提供可調配成可接受之穩定醫藥組成物的醫藥上可用之化合物。設想具有此類穩定性之化合物落入本發明之範疇內。所屬技術領域中具有通常知識者應理解，上述之定義及取代基之任何組合不應導致不可操作的物種或化合物。

【0071】　如本文所使用，「醫藥上可接受之載劑(pharmaceutically acceptable carrier)」或「醫藥上可接受之賦形劑(pharmaceutically acceptable excipient)」包括任何及所有溶劑、分散介質、塗層、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑、及類似者。此類用於醫藥活性物質之介質及劑的使用係所屬技術領域中熟知的。除非任何習知介質或劑與活性成分不相容，否則涵蓋其於治療組成物中之用途。亦可將補充活性成分併入組成物中。

【0072】　如本文所使用，「醫藥上可接受之載劑(pharmaceutically acceptable carrier)」或「醫藥上可接受之賦形劑(pharmaceutically acceptable excipient)」包括任何及所有溶劑、分散介質、塗層、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑、及類似者。此類用於醫藥活性物質之介質及劑的使用係所屬技術領域中熟知的。除非任何習知介質或劑與活性成分不相容，否則涵蓋其於治療組成物中之用途。亦可將補充活性成分併入組成物中。

【0073】 「溶劑合物(solvate)」係藉由溶劑與化合物之交互作用形成。亦提供本文所述之化合物的鹽之溶劑合物。亦提供本文所述之化合物的水合物。

II. 組合

【0074】 藉由投予本揭露之PARP7抑制劑治療之患者常展現出受益於用其他治療劑治療之疾病或病狀。此等疾病或病況可具有腫瘤學本質或可與發炎、代謝病症、胃腸道病症、及類似者相關。因此，本揭露之一個態樣係一種治療癌症之方法，其包含向有需要之對象（特別是人類對象）投予化合物與一或多種可用於治療此類疾病之化合物的組合。

【0075】 在一些實施例中，本揭露之化合物係與額外一或多種活性成分共調配。在一些實施例中，其他活性成分係大約在相同時間以單獨的劑型投予。在一些實施例中，其他活性成分係依序投予，且可相對於本揭露之化合物在不同時間投予。

【0076】 在一些實施例中，本文所提供之化合物或醫藥組成物係與一或多種（例如一、二、三、或四種）額外治療劑一起投予。在一些實施例中，額外治療劑包括例如抑制性免疫檢查點阻斷劑或抑制劑、刺激性免疫檢查點刺激劑、促效劑或活化劑、化學治療劑、抗癌劑、放射治療劑、抗贅瘤劑、抗增生劑、抗血管生成劑、消炎劑、免疫治療劑、治療性抗原結合分子（例如呈任何形式之單及多特異性抗體或其片段，諸如DART®、Duobody®、BiTE®、BiKE、TriKE、XmAb®、TandAb®、scFv、Fab、Fab衍生物）、雙特異性抗體、非免疫球蛋白抗體擬似物（例如包括阿德耐汀(adnectin)、親和抗體

(affibody)、阿菲林(affilin)、黏合素(affimer)、阿非汀(affitin)、α抗體(alphabody)、抗運載蛋白(anticalin)、肽適體、犰狳重複蛋白(ARM)、阿去末(atrimer)、親和性多聚體(avimer)、經設計錨蛋白重複蛋白(DARPin®)、非諾莫(fynomer)、打結素(knottin)、Kunitz域肽、單抗體(monobody)、及nanoCLAMP）、抗體藥物接合物(ADC)、抗體-肽接合物）、溶瘤病毒、基因修飾劑或編輯器、包含嵌合抗原受體(CAR)之細胞（例如包括T細胞免疫治療劑、NK細胞免疫治療劑、或巨噬細胞免疫治療劑）、包含經工程改造T細胞受體(TCR-T)之細胞、或其任何組合。

說明性目標

【0077】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括例如目標（例如多肽或多核苷酸）之抑制劑、促效劑、拮抗劑、配體、調節劑、刺激劑、阻斷劑、活化劑、或抑制劑，該目標諸如：2'-5'-寡腺苷酸合成酶（OAS1；NCBI基因ID：4938）；5'-3'外切核醣核酸酶1（XRN1；NCBI基因ID：54464）；胞外5'-核苷酸酶（NT5E、CD73；NCBI基因ID：4907）；ABL原致癌基因1，非受體酪胺酸激酶（ABL1、BCR-ABL、c-ABL、v-ABL；NCBI基因ID：25）；黑色素瘤2中不存在（AIM2；NCBI基因ID：9447）；乙醯CoA醯基轉移酶2（ACAA2；NCBI基因ID：10499）；酸性磷酸酶3（ACP3；NCBI基因ID：55）；腺苷去胺酶（ADA、ADA1；NCBI基因ID：100）；腺苷受體（例如ADORA1 (A1)、ADORA2A (A2a, A2AR)、ADORA2B (A2b, A2BR)、ADORA3 (A3)；NCBI基因ID：134、135、136、137）；AKT絲胺酸/蘇胺酸激酶1（AKT1、AKT、PKB；NCBI基因ID：207）；丙胺醯基胺肽酶（膜）

（ANPEP、CD13；NCBI基因ID：290）；ALK受體酪胺酸激酶（ALK、CD242；NCBI基因ID：238）；α胎兒蛋白（AFP；NCBI基因ID：174）；含銅胺氧化酶（例如AOC1 (DAO1)、AOC2、AOC3 (VAP1)；NCBI基因ID：26、314、8639）；雄性激素受體（AR；NCBI基因ID：367）；促血管生成素（ANGPT1、ANGPT2；NCBI基因ID：284、285）；血管張力素II受體第1型（AGTR1；NCBI基因ID：185）；血管張力素原（AGT；NCBI基因ID：183）；載脂蛋白A1（APOA1；NCBI基因ID：335）；細胞凋亡誘導因子粒線體相關1（AIFM1、AIF；NCBI基因ID：9131）；花生四烯酸酯5-脂肪加氧酶（ALOX5；NCBI基因ID：240）；天冬醯胺酶（ASPG；NCBI基因ID：374569）；星狀同源物1（ASTE1；NCBI基因ID：28990）；ATM絲胺酸/蘇胺酸激酶（ATM；NCBI基因ID：472）；ATP結合卡匣亞家族B成員1（ABCB1、CD243、GP170；NCBI基因ID：5243）；ATP依賴性Clp蛋白酶（CLPP；NCBI基因ID：8192）；ATR絲胺酸/蘇胺酸激酶（ATR；NCBI基因ID：545）；AXL受體酪胺酸激酶（AXL；NCBI基因ID：558）；B及T淋巴細胞相關（BTLA、CD272；NCBI基因ID：151888）；含桿狀病毒IAP重複蛋白（BIRC2 (cIAP1)、BIRC3 (cIAP2)、XIAP (BIRC4, IAP3)、BIRC5（生存素）；NCBI基因ID：329、330、331、332）；basigin（Ok血型）（BSG、CD147；NCBI基因ID：682）；B細胞淋巴瘤2（BCL2；NCBI基因ID：596）；BCL2結合組分3（BBC3、PUMA；NCBI基因ID：27113）；BCL2樣（例如BCL2L1 (Bcl-x)、BCL2L2 (BIM)；Bcl-x；NCBI基因ID：598、10018）；β3-腎上腺素受體（ADRB3；NCBI基因ID：155）；骨γ-羧基麩胺酸蛋白（BGLAP；NCBI基因ID：632）；骨型態發生蛋白10配體（BMP10；NCBI基因ID：27302）；

緩激肽受體（例如BDKRB1、BDKRB2；NCBI基因ID：623、624）；B-RAF（BRAF；NCBI基因ID：273）；斷點簇區（BCR；NCBI基因ID：613）；布羅莫域及外域(BET)含布羅莫域蛋白（例如BRD2、BRD3、BRD4、BRDT；NCBI基因ID：6046、8019、23476、676）；Bruton氏酪胺酸激酶（BTK；NCBI基因ID：695）；鈣黏素（例如CDH3（p-鈣黏素）、CDH6（k-鈣黏素）；NCBI基因ID：1001、1004）；癌症/睪丸抗原（例如CTAG1A、CTAG1B、CTAG2；NCBI基因ID：1485、30848、246100）；大麻素受體（例如CNR1 (CB1)、CNR2 (CB2)；NCBI基因ID：1268、1269）；碳水化合物磺基轉移酶15（CHST15；NCBI基因ID：51363）；碳酸酐酶（例如CA1、CA2、CA3、CA4、CA5A、CA5B、CA6、CA7、CA8、CA9、CA10、CA11、CA12、CA13、CA14；NCBI基因ID：759、760、761、762、763、765、766、767、768、770、771、11238、23632、56934、377677）；癌胚抗原相關細胞黏附分子（例如CEACAM3 (CD66d)、CEACAM5 (CD66e)、CEACAM6 (CD66c)；NCBI基因ID：1048、1084、4680）；酪蛋白激酶（例如CSNK1A1 (CK1)、CSNK2A1 (CK2)；NCBI基因ID：1452、1457）；凋亡蛋白酶（例如CASP3、CASP7、CASP8；NCBI基因ID：836、840、841、864）；連環蛋白β1（CTNNB1；NCBI基因ID：1499）；組織蛋白酶G（CTSG；NCBI基因ID：1511）；Cbl原致癌基因B（CBLB、Cbl-b；NCBI基因ID：868）；C-C模體趨化激素配體21（CCL21；NCBI基因ID：6366）；C-C模體趨化激素受體2（CCR2；NCBI基因ID：729230）；C-C模體趨化激素受體（例如CCR3 (CD193)、CCR4 (CD194)、CCR5 (CD195)、CCR8 (CDw198)；NCBI基因ID：1232、1233、1234、1237）；CCAAT增強子結合蛋白α（CEBPA、CEBP；

NCBI基因ID：1050）；細胞黏附分子1（CADM1；NCBI基因ID：23705）；細胞分裂週期7（CDC7；NCBI基因ID：8317）；細胞溝通網路因子2（CCN2；NCBI基因ID：1490）；塞勒布隆（CRBN；NCBI基因ID：51185）；檢查點激酶（例如CHEK1 (CHK1)、CHEK2 (CHK2)；NCBI基因ID：1111、11200）；膽囊收縮素B受體（CCKBR；NCBI基因ID：887）；絨毛膜促體乳素荷爾蒙1（CSH1；NCBI基因ID：1442）；密連蛋白（例如CLDN6、CLDN18；NCBI基因ID：9074、51208）；分化簇標記（例如CD1A、CD1C、CD1D、CD1E、CD2、CD3α (TRA)、CDβ (TRB)、CDγ (TRG)、CDδ (TRD)、CD4、CD8A、CD8B、CD19、CD20 (MS4A1)、CD22、CD24、CD25 (IL2RA, TCGFR)、CD28、CD33 (SIGLEC3)、CD37、CD38、CD39 (ENTPD1)、CD40 (TNFRSF5)、CD44 (MIC4, PGP1)、CD47 (IAP)、CD48 (BLAST1)、CD52、CD55 (DAF)、CD58 (LFA3)、CD74、CD79a、CD79b、CD80 (B7-1)、CD84、CD86 (B7-2)、CD96 (TACTILE)、CD99 (MIC2)、CD115 (CSF1R)、CD116 (GMCSFR, CSF2RA)、CD122 (IL2RB)、CD123 (IL3RA)、CD128 (IL8R1)、CD132 (IL2RG)、CD135 (FLT3)、CD137 (TNFRSF9, 4-1BB)、CD142 (TF, TFA)、CD152 (CTLA4)、CD160、CD182 (IL8R2)、CD193 (CCR3)、CD194 (CCR4)、CD195 (CCR5)、CD207、CD221 (IGF1R)、CD222 (IGF2R)、CD223 (LAG3)、CD226 (DNAM1)、CD244、CD247、CD248、CD276 (B7-H3)、CD331 (FGFR1)、CD332 (FGFR2)、CD333 (FGFR3)、CD334 (FGFR4)；NCBI基因ID：909、911、912、913、914、919、920、923、925、926、930、931、933、940、941、942、945、951、952、953、958、960、961、962、965、972、973、974、1043、1232、1233、

1234、1237、1436、1438、1493、1604、2152、2260、2261、2263、2322、3480、3482、3559、3560、3561、3563、3577、3579、3604、3902、4267、6955、6957、6964、6965、8832、10666、11126、50489、51744、80381、100133941）；簇蛋白（CLU；NCBI基因ID：1191）；凝血因子（例如F7、FXA；NCBI基因ID：2155、2159）；IV型膠原蛋白α鏈（例如COL4A1、COL4A2、COL4A3、COL4A4、COL4A5；NCBI基因ID：1282、1284、1285、1286、1287）；膠凝素亞家族成員10（COLEC10；NCBI基因ID：10584）；群落刺激因子（例如CSF1 (MCSF)、CSF2 (GMCSF)、CSF3 (GCSF)；NCBI基因ID：1435、1437、1440）；補體因子（例如C3、C5；NCBI基因ID：718、727）；COP9信號小體次單元5（COPS5；NCBI基因ID：10987）；C型凝集素域家族成員（例如CLEC4C (CD303)、CLEC9A (CD370)、CLEC12A (CD371)；CD371; NCBI基因ID：160364、170482、283420）；C-X-C模體趨化激素配體12（CXCL12；NCBI基因ID：6387）；C-X-C模體趨化激素受體（CXCR1 (IL8R1, CD128)、CXCR2 (IL8R2, CD182)、CXCR3 (CD182, CD183, IP-10R)、CXCR4 (CD184)；NCBI基因ID：2833、3577、3579、7852）；週期蛋白D1（CCND1、BCL1；NCBI基因ID：595）；週期蛋白依賴性激酶（例如CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、CDK12；NCBI基因ID：983、1017、1018、1019、1020、1021、1022、1024、1025、8558、51755）；週期蛋白G1（CCNG1；NCBI基因ID：900）；細胞色素P450家族成員（例如CYP2D6、CYP3A4、CYP11A1、CYP11B2、CYP17A1、CYP19A1、CYP51A1；NCBI基因ID：1565、1576、1583、1585、1586、1588、1595）；細胞色素P450氧化還

原酶（POR；NCBI基因ID：5447）；含細胞介素誘導性SH2蛋白（CISH；NCBI基因ID：1154）；細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4（CTLA4、CD152；NCBI基因ID：1493）；死亡盒解螺旋酶（如DDX5、DDX6、DDX58；NCBI基因ID：1655、1656、23586）；δ樣典型Notch配體（例如DLL3、DLL4；NCBI基因ID：10683、54567）；diablo IAP結合粒線體蛋白（DIABLO、SMAC；NCBI基因ID：56616）；二醯基甘油激酶（例如DGKA、DGKZ；NCBI基因ID：1606、8525）；dickkopf WNT傳訊途徑抑制劑（例如DKK1、DKK3；NCBI基因ID：22943、27122）；二氫葉酸還原酶（DHFR；NCBI基因ID：1719）；二氫嘧啶去氫酶（DPYD；NCBI基因ID：1806）；二肽基肽酶4（DPP4；NCBI基因ID：1803）；盤基蛋白域受體酪胺酸激酶（例如DDR1 (CD167)、DDR2；CD167; NCBI基因ID：780、4921）；DNA依賴性蛋白激酶（PRKDC；NCBI基因ID：5591）；DNA拓撲異構酶（TOP1、TOP2A、TOP2B、TOP3A、TOP3B；NCBI基因ID：7150、7153、7155、7156、8940）；多巴色素互變異構酶（DCT；NCBI基因ID：1638）；多巴胺受體D2（DRD2；NCBI基因ID：1318）；DOT1樣組蛋白離胺酸甲基轉移酶（DOT1L；NCBI基因ID：84444）；外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶3（ENPP3、CD203c；NCBI基因ID：5169）；EMAP樣4（EML4；NCBI基因ID：27436）；內皮糖蛋白（ENG；NCBI基因ID：2022）；內質網胺肽酶（例如ERAP1、ERAP2；NCBI基因ID：51752、64167）；zeste 2多梳蛋白抑制複合體2次單元之增強子（EZH2；NCBI基因ID：2146）；蝶素受體（例如EPHA1、EPHA2EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA7、EPHB4；NCBI基因ID：1969、2041、2042、2043、2044、2045、2050）；蝶素（例如EFNA1、

EFNA4、EFNB2；NCBI基因ID：1942、1945、1948）；表皮生長因子受體（例如ERBB1 (HER1, EGFR)、ERBB1變體III (EGFRvIII)、ERBB2 (HER2, NEU, CD340)、ERBB3 (HER3)、ERBB4 (HER4)；NCBI基因ID：1956、2064、2065、2066）；上皮細胞黏附分子（EPCAM；NCBI基因ID：4072）；上皮致裂物質（EPGN；NCBI基因ID：255324）；真核轉譯伸長因子（例如EEF1A2、EEF2；NCBI基因ID：1917、1938）；真核轉譯起始因子（例如EIF4A1、EIF5A；NCBI基因ID：1973、1984）；外輸蛋白1（XPO1；NCBI基因ID：7514）；類法尼醇X受體（NR1H4、FXR；NCBI基因ID：9971）；Fas配體（FASLG、FASL、CD95L、CD178、TNFSF6；NCBI基因ID：356）；脂肪酸醯胺水解酶（FAAH；NCBI基因ID：2166）；脂肪酸合成酶（FASN；FAS；NCBI基因ID：2194）；Ig受體之Fc片段（例如FCER1A、FCGRT、FCGR3A (CD16)；NCBI基因ID：2205、2214、2217）；Fc受體樣5（FCRL5、CD307；NCBI基因ID：83416）；纖維母細胞活化蛋白α（FAP；NCBI基因ID：2191）；纖維母細胞生長因子受體（例如FGFR1 (CD331)、FGFR2 (CD332)、FGFR3 (CD333)、FGFR4 (CD334)；NCBI基因ID：2260、2261、2263、2264）；纖維母細胞生長因子（例如FGF1 (FGF α)、FGF2 (FGF β)、FGF4、FGF5；NCBI基因ID：2246、2247、2249、2250）；纖維黏連蛋白1（FN1、MSF；NCBI基因ID：2335）；fms相關受體酪胺酸激酶（例如FLT1 (VEGFR1)、FLT3 (STK1, CD135)、FLT4 (VEGFR2)；NCBI基因ID：2321、2322、2324）；fms相關受體酪胺酸激酶3配體（FLT3LG；NCBI基因ID：2323）；局部黏著激酶2（PTK2、FAK1；NCBI基因ID：5747）；葉酸水解酶1（FOLH1、PSMA；NCBI基因ID：2346）；葉酸受體1（FOLR1；NCBI基因

ID：2348）；叉頭盒蛋白M1（FOXM1；NCBI基因ID：2305）；弗林蛋白酶（FURIN、PACE；NCBI基因ID：5045）；FYN酪胺酸激酶（FYN、SYN；NCBI基因ID：2534）；半乳糖凝集素（例如LGALS3、LGALS8 (PCTA1)、LGALS9；NCBI基因ID：3958、3964、3965）；葡萄糖皮質素受體（NR3C1、GR；NCBI基因ID：2908）；葡萄醣醛酸酶β（GUSB；NCBI基因ID：2990）；麩胺酸代謝型受體1（GRM1；NCBI基因ID：2911）；麩醯胺酸酶（GLS；NCBI基因ID：2744）；麩胱甘肽S轉移酶π（GSTP1；NCBI基因ID：2950）；肝糖合成酶激酶3β（GSK3B；NCBI基因ID：2932）；磷脂肌醇聚糖3（GPC3；NCBI基因ID：2719）；促性腺激素釋放激素1（GNRH1；NCBI基因ID：2796）；促性腺激素釋放激素受體（GNRHR；NCBI基因ID：2798）；GPNMB糖蛋白nmb（GPNMB、骨活素；NCBI基因ID：10457）；生長分化因子2（GDF2、BMP9；NCBI基因ID：2658）；生長因子受體結合蛋白2（GRB2、ASH；NCBI基因ID：2885）；鳥苷酸環化酶2C（GUCY2C、STAR、MECIL、MUCIL，NCBI基因ID：2984）；H19母系印跡表現轉錄物（H19；NCBI基因ID：283120）；HCK原致癌基因，Src家族酪胺酸激酶（HCK；NCBI基因ID：3055）；熱休克蛋白（例如HSPA5 (HSP70, BIP, GRP78)、HSPB1 (HSP27)、HSP90B1 (GP96)；NCBI基因ID：3309、3315、7184）；血基質加氧酶（例如HMOX1 (HO1)、HMOX2 (HO1)；NCBI基因ID：3162、3163）；乙醯肝素酶（HPSE；NCBI基因ID：10855）；A型肝炎病毒細胞性受體2（HAVCR2、TIM3、CD366；NCBI基因ID：84868）；肝細胞生長因子（HGF；NCBI基因ID：3082）；HERV-H LTR關聯2（HHLA2、B7-H7；NCBI基因ID：11148）；組織胺受體H2（HRH2；NCBI基因ID：

3274）；組蛋白去乙醯酶（例如HDAC1、HDAC7、HDAC9；NCBI基因ID：3065、9734、51564）；HRas原致癌基因（GTP酶）（HRAS；NCBI基因ID：3265）；缺氧誘導性因子（例如HIF1A、HIF2A (EPAS1)；NCBI基因ID：2034、3091）；I-κ-B激酶（IKK β；NCBI基因ID：3551、3553）；IKAROS家族鋅指（IKZF1 (LYF1)、IKZF3；NCBI基因ID：10320、22806）；免疫球蛋白超家族成員11（IGSF11；NCBI基因ID：152404）；吲哚胺2,3-二加氧酶（例如IDO1、IDO2；NCBI基因ID：3620、169355）；誘導性T細胞共刺激子（ICOS、CD278；NCBI基因ID：29851）；誘導性T細胞共刺激子配體（ICOSLG、B7-H2；NCBI基因ID：23308）；類胰島素生長因子受體（例如IGF1R、IGF2R；NCBI基因ID：3480、3482）；類胰島素生長因子（例如IGF1、IGF2；NCBI基因ID：3479、3481）；胰島素受體（INSR、CD220；NCBI基因ID：3643）；整合素次單元（例如ITGA5 (CD49e)、ITGAV (CD51)、ITGB1 (CD29)、ITGB2 (CD18, LFA1, MAC1)、ITGB7；NCBI基因ID：3678、3685、3688、3695、3698）；細胞間黏附分子1（ICAM1、CD54；NCBI基因ID：3383）；介白素1受體相關激酶4（IRAK4；NCBI基因ID：51135）；介白素受體（例如IL2RA (TCGFR, CD25)、IL2RB (CD122)、IL2RG (CD132)、IL3RA、IL6R、IL13RA2 (CD213A2)、IL22RA1；NCBI基因ID：3598、3559、3560、3561、3563、3570、58985）；介白素（例如IL1A、IL1B、IL2、IL3、IL6 (HGF)、IL7、IL8 (CXCL8)、IL10 (TGIF)、IL12A、IL12B、IL15、IL17A (CTLA8)、IL18、IL23A、IL24、IL-29 (IFNL1)；NCBI基因ID：3552、3553、3558、3562、3565、3569、3574、3586、3592、3593、3600、3605、3606、11009、51561、282618）；異檸檬酸去氫酶(NADP(+)1)

（例如IDH1、IDH2；NCBI基因ID：3417、3418）；Janus激酶（例如JAK1、JAK2、JAK3；NCBI基因ID：3716、3717、3718）；血管舒緩素相關肽酶3（KLK3；NCBI基因ID：354）；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、Ig域、及長細胞質尾（例如KIR2DL1 (CD158A)、KIR2DL2 (CD158B1)、KIR2DL3 (CD158B)、KIR2DL4 (CD158D)、KIR2DL5A (CD158F)、KIR2DL5B、KIR3DL1 (CD158E1)、KIR3DL2 (CD158K)、KIR3DP1 (CD158c)、KIR2DS2 (CD158J)；NCBI基因ID：3802、3803、3804、3805、3811、3812、57292、553128、548594、100132285）；殺手細胞凝集素樣受體（例如KLRC1 (CD159A)、KLRC2 (CD159c)、KLRC3、KLRRC4、KLRD1 (CD94)、KLRG1、KLRK1 (NKG2D, CD314)；NCBI基因ID：3821、3822、3823、3824、8302、10219、22914）；激酶插入域受體（KDR、CD309、VEGFR2；NCBI基因ID：3791）；驅動蛋白家族成員11（KIF11；NCBI基因ID：3832）；KiSS-1轉移抑制因子（KISS1；NCBI基因ID：3814）；KIT原致癌基因，受體酪胺酸激酶（KIT、C-KIT、CD117；NCBI基因ID：3815）；KRAS原致癌基因（GTP酶）（KRAS；NCBI基因ID：3845）；乳轉鐵蛋白（LTF；NCBI基因ID：4057）；LCK原致癌基因，Src家族酪胺酸激酶（LCK；NCBI基因ID：3932）；LDL受體相關蛋白1（LRP1、CD91、IGFBP3R；NCBI基因ID：4035）；含富白胺酸重複15（LRRC15；NCBI基因ID：131578）；白血球免疫球蛋白樣受體（例如LILRB1 (ILT2, CD85J)、LILRB2 (ILT4, CD85D)；NCBI基因ID：10288、10859）；白三烯A4水解酶（LTA4H；NCBI基因ID：4048）；活化T細胞之連接子（LAT；NCBI基因ID：27040）；黃體成長激素/絨毛膜促性腺激素受體（LHCGR；NCBI基因ID：3973）；含LY6/PLAUR域3

（LYPD3；NCBI基因ID：27076）；淋巴球活化3（LAG3；CD223; NCBI基因ID：3902）；淋巴球抗原（例如LY9 (CD229)、LY75 (CD205)；NCBI基因ID：4063、17076）；LYN原致癌基因，Src家族酪胺酸激酶（LYN；NCBI基因ID：4067）；淋巴球胞質液蛋白2（LCP2；NCBI基因ID：3937）；離胺酸去甲基酶1A（KDM1A；NCBI基因ID：23028）；溶血磷脂酸受體1（LPAR1、EDG2、LPA1、GPR26；NCBI基因ID：1902）；離胺醯基氧化酶（LOX；NCBI基因ID：4015）；離胺醯基氧化酶樣2（LOXL2；NCBI基因ID：4017）；巨噬細胞移動抑制因子（MIF、GIF；NCBI基因ID：4282）；巨噬細胞刺激1受體（MST1R、CD136；NCBI基因ID：4486）；MAGE家族成員（例如MAGEA1、MAGEA2、MAGEA2B、MAGEA3、MAGEA4、MAGEA5、MAGEA6、MAGEA10,MAGEA11、MAGEC1、MAGEC2,MAGED1、MAGED2；NCBI基因ID：4100、4101、4102、4103、4104、4105、4109、4110、9500、9947、10916、51438、266740）；主要組織相容性複合體（例如HLA-A、HLA-E、HLA-F、HLA-G；NCBI基因ID：3105、3133、3134、3135）；穹窿體主蛋白（MVP、VAULT1；NCBI基因ID：9961）；MALT1對位凋亡蛋白酶（MALT1；NCBI基因ID：10892）；MAPK活化蛋白激酶2（MAPKAPK2；NCBI基因ID：9261）；MAPK交互作用絲胺酸/蘇胺酸激酶（例如MKNK1、MKNK2；NCBI基因ID：2872、8569）；基質金屬肽酶（例如MMP1、MMP2、MMP3、MMP7、MMP8、MMP9、MMP10、MMP11、MMP12、MMP13、MMP14、MMP15、MMP16、MMP17、MMP19、MMP20、MMP21、MMP24、MMP25、MMP26、MMP27、MMP28；NCBI基因ID：4312、4313、4314、4316、4317、4318、

4319、4320、4321、4322、4323、4324、4325、4326、4327、9313、10893、56547、64066、64386、79148、118856）；MCL1細胞凋亡調節子，BCL2家族成員（MCL1；NCBI基因ID：4170）；MDM2原致癌基因（MDM2；NCBI基因ID：4193）；p53之MDM4調節子（MDM4；BMFS6; NCBI基因ID：4194）；雷帕黴素激酶之機械目標（MTOR、FRAP1；NCBI基因ID：2475）；melan-A（MLANA；NCBI基因ID：2315）；黑皮質素受體（MC1R、MC2R；NCBI基因ID：4157、4148）；MER原致癌基因，酪胺酸激酶（MERTK；NCBI基因ID：10461）；間皮素（MSLN；NCBI基因ID：10232）；MET原致癌基因，受體酪胺酸激酶（MET、c-Met、HGFR；NCBI基因ID：4233）；甲硫胺醯基胺肽酶2（METAP2、MAP2；NCBI基因ID：10988）；MHC第I型多肽相關序列（例如MICA、MICB；NCBI基因ID：4277、100507436）；致裂物質活化蛋白激酶（例如MAPK1 (ERK2)、MAPK3 (ERK1)、MAPK8 (JNK1)、MAPK9 (JNK2)、MAPK10 (JNK3)、MAPK11 (p38 β)、MAPK12；NCBI基因ID：5594、5595、5599、5600、5601、5602、819251）；致裂物質活化蛋白激酶激酶激酶（例如MAP3K5 (ASK1)、MAP3K8 (TPL2, AURA2)；NCBI基因ID：4217、1326）；致裂物質活化蛋白激酶激酶激酶激酶1（MAP4K1、HPK1；NCBI基因ID：11184）；致裂物質活化蛋白激酶激酶（例如MAP2K1 (MEK1)、MAP2K2 (MEK2)、MAP2K7 (MEK7)；NCBI基因ID：5604、5605、5609）；MPL原致癌基因，血小板生成素受體（MPL；NCBI基因ID：4352）；黏液素（例如MUC1（包括其剪接變體（例如包括MUC1/A、C、D、X、Y、Z、及REP））、MUC5AC、MUC16 (CA125)；NCBI基因ID：4582、4586、94025）；MYC原致癌基因，bHLH轉錄因子

（MYC；NCBI基因ID：4609）；肌肉生成抑制素（MSTN、GDF8；NCBI基因ID：2660）；富肉豆蔻醯基化丙胺酸蛋白激酶C受質（MARCKS；NCBI基因ID：4082）；利尿鈉肽受體3（NPR3；NCBI基因ID：4883）；自然殺手細胞細胞毒性受體3配體1（NCR3LG1、B7-H6；NCBI基因ID：374383）；神經細胞生長抑制因子，MAGE家族成員（NDN；NCBI基因ID：4692）；連接蛋白細胞黏附分子（例如NECTIN2 (CD112, PVRL2)、NECTIN4 (PVRL4)；NCBI基因ID：5819、81607）；神經細胞黏附分子1（NCAM1、CD56；NCBI基因ID：4684）；神經纖毛蛋白（例如NRP1 (CD304, VEGF165R)、NRP2 (VEGF165R2)；NCBI基因ID：8828、8829）；神經滋養受體酪胺酸激酶（例如NTRK1 (TRKA)、NTRK2 (TRKB)、NTRK3 (TRKC)；NCBI基因ID：4914、4915、4916）；NFKB活化蛋白（NKAP；NCBI基因ID：79576）；NIMA相關激酶9（NEK9；NCBI基因ID：91754）；含NLR家族膽素域3（NLRP3、NALP3；NCBI基因ID：114548）；notch受體（例如NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4；NCBI基因ID：4851、4853、4854、4855）；NRAS原致癌基因（GTP酶）（NRAS；NCBI基因ID：4893）；核因子κB（NFKB1、NFKB2；NCBI基因ID：4790、4791）；核因子，類紅血球2樣2（NFE2L2；NRF2; NCBI基因ID：4780）；核受體亞家族4 A組成員1（NR4A1；NCBI基因ID：3164）；核仁素（NCL；NCBI基因ID：4691）；核仁磷酸蛋白1（NPM1；NCBI基因ID：4869）；含核苷酸結合寡聚域2（NOD2；NCBI基因ID：64127）；nudix水解酶1（NUDT1；NCBI基因ID：4521）；O-6-甲基鳥嘌呤-DNA甲基轉移酶（MGMT；NCBI基因ID：4255）；類鴉片受體δ1（OPRD1；NCBI基因ID：4985）；鳥胺酸去羧酶1（ODC1；NCBI基因ID：

4953）；C=O戊二酸去氫酶（OGDH；NCBI基因ID：4967）；副甲狀腺素（PTH；NCBI基因ID：5741）；PD-L1（CD274；NCBI基因ID：29126）；骨膜素（POSTN；NCBI基因ID：10631）；過氧化體增殖活化受體（例如PPARA (PPAR α)、PPARD (PPAR δ)、PPARG (PPAR γ)；NCBI基因ID：5465、5467、5468）；磷酸酶及張力蛋白同源物（PTEN；NCBI基因ID：5728）；磷脂醯肌醇-4,5-雙膦酸鹽3-激酶（PIK3CA (PI3K α)、PIK3CB (PI3K β)、PIK3CD (PI3K δ)、PIK3CG (PI3K γ)；NCBI基因ID：5290、5291、5293、5294）；磷脂酶（例如PLA2G1B、PLA2G2A、PLA2G2D、PLA2G3、PLA2G4A、PLA2G5、PLA2G7、PLA2G10、PLA2G12A、PLA2G12B、PLA2G15；NCBI基因ID：5319、5320、5321、5322、7941、8399、50487、23659、26279、81579、84647）；Pim原致癌基因，絲胺酸/蘇胺酸激酶（例如PIM1、PIM2、PIM3；NCBI基因ID：5292、11040、415116）；胎盤生長因子（PGF；NCBI基因ID：5228）；纖維蛋白溶酶原活化物，尿激酶（PLAU、u-PA、ATF；NCBI基因ID：5328）；血小板衍生性生長因子受體（例如PDGFRA (CD140A, PDGFR2)、FDGFRB (CD140B, PDGFR1)；NCBI基因ID：5156、5159）；神經叢蛋白B1（PLXNB1；NCBI基因ID：5364）；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子（PVR、CD155；NCBI基因ID：5817）；polo樣激酶1（PLK1；NCBI基因ID：5347）；聚(ADP-核糖)聚合酶（例如PARP1、PARP2、PARP3；NCBI基因ID：142、10038、10039）；多梳蛋白EED（EED；NCBI基因ID：8726）；豪豬O-醯基轉移酶（PORCN；NCBI基因ID：64840）；PRAME核受體轉錄調節子（PRAME；NCBI基因ID：23532）；前黑色素小體蛋白（PMEL；NCBI基因ID：6490）；助孕素受體

（PGR；NCBI基因ID：5241）；程序性細胞死亡1（PDCD1、PD-1、CD279；NCBI基因ID：5133）；程式性細胞死亡1配體2（PDCD1LG2、CD273、PD-L2；NCBI基因ID：80380）；凸素1（PROM1、CD133；NCBI基因ID：8842）；前骨髓細胞白血病（PML；NCBI基因ID：5371）；鞘脂激活蛋白原（PSAP；NCBI基因ID：5660）；前列腺素E受體4（PTGER4；NCBI基因ID：5734）；前列腺素E合成酶（PTGES；NCBI基因ID：9536）；前列腺素-內過氧化物合成酶（PTGS1 (COX1)、PTGS2 (COX2)；NCBI基因ID：5742、5743）；蛋白酶體20S次單元β 9（PSMB9；NCBI基因ID：5698）；蛋白精胺酸甲基轉移酶（例如PRMT1、PRMT5；NCBI基因ID：3276、10419）；蛋白激酶N3（PKN3；NCBI基因ID：29941）；蛋白磷酸酶2A（PPP2CA；NCBI基因ID：5515）；蛋白酪胺酸激酶7（非活性）（PTK7；NCBI基因ID：5754）；蛋白酪胺酸磷酸酶受體（PTPRB (PTPB)、PTPRC (CD45R)；NCBI基因ID：5787、5788）；前胸腺素α（PTMA；NCBI基因ID：5757）；嘌呤核苷磷酸化酶（PNP；NCBI基因ID：4860）；嘌呤受體P2X 7（P2RX7；NCBI基因ID：5027）；含PVR相關免疫球蛋白域（PVRIG、CD112R；NCBI基因ID：79037）；Raf-1原致癌基因，絲胺酸/蘇胺酸激酶（RAF1、c-Raf；NCBI基因ID：5894）；RAR相關孤兒受體γ（RORC；NCBI基因ID：6097）；ras同源物家族成員C (RHOC)；NCBI基因ID：389）；Ras同源物，mTORC1結合（RHEB；NCBI基因ID：6009）；RB轉錄輔阻抑子1（RB1；NCBI基因ID：5925）；受體交互作用絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶1（RIPK1；NCBI基因ID：8737）；ret原致癌基因（RET；NCBI基因ID：5979）；視黃酸早期轉錄物（例如RAET1E、RAET1G、RAET1L；NCBI基因ID：135250、154064、

353091）；視黃酸受體α（例如RARA、RARG；NCBI基因ID：5914、5916）；類視色素X受體（例如RXRA、RXRB、RXRG；NCBI基因ID：6256、6257、6258）；含Rho相關捲曲螺旋蛋白激酶（例如ROCK1、ROCK2；NCBI基因ID：6093、9475）；核糖體蛋白S6激酶B1（RPS6KB1、S6K-β 1；NCBI基因ID：6198）；環指蛋白128（RNF128、GRAIL；NCBI基因ID：79589）；ROS原致癌基因1，受體酪胺酸激酶（ROS1；NCBI基因ID：6098）；圓環指引受體4（ROBO4；NCBI基因ID：54538）；RUNX家族轉錄因子3（RUNX3；NCBI基因ID：864）；S100鈣結合蛋白A9（S100A9；NCBI基因ID：6280）；分泌捲曲相關蛋白2（SFRP2；NCBI基因ID：6423）；分泌磷蛋白1（SPP1；NCBI基因ID：6696）；分泌球蛋白家族1A成員1（SCGB1A1；NCBI基因ID：7356）；選擇素（例如SELE、SELL (CD62L)、SELP (CD62)；NCBI基因ID：6401、6402、6403）；信號素(semaphorin) 4D（SEMA4D；CD100; NCBI基因ID：10507）；唾液酸結合Ig樣凝集素（SIGLEC7 (CD328)、SIGLEC9 (CD329)、SIGLEC10；NCBI基因ID：27036、27180、89790）；信號調節蛋白α（SIRPA、CD172A；NCBI基因ID：140885）；信號轉導子及轉錄活化子（例如STAT1、STAT3、STAT5A、STAT5B；NCBI基因ID：6772、6774、6776、6777）；長壽蛋白3（SIRT3；NCBI基因ID：23410）；傳訊淋巴球性活化分子(SLAM)家族成員（例如SLAMF1 (CD150)、SLAMF6 (CD352)、SLAMF7 (CD319)、SLAMF8 (CD353)、SLAMF9；NCBI基因ID：56833、57823、89886、114836）；SLIT及NTRK樣家族成員6（SLITRK6；NCBI基因ID：84189）；平滑化捲曲類型受體（SMO；NCBI基因ID：6608）；可溶性環氧化物水解酶2（EPHX2；NCBI

基因ID：2053）；溶質載劑家族成員（例如SLC3A2 (CD98)、SLC5A5、SLC6A2、SLC10A3、SLC34A2、SLC39A6、SLC43A2 (LAT4)、SLC44A4；NCBI基因ID：6520、6528、6530、8273、10568、25800、80736、124935）；體抑素受體（例如SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5；NCBI基因ID：6751、6752、6753、6754、6755）；聲波刺蝟蛋白傳訊分子（SHH；NCBI基因ID：6469）；Sp1轉錄因子（SP1；NCBI基因ID：6667）；神經胺醇激酶（例如SPHK1、SPHK2；NCBI基因ID：8877、56848）；神經胺醇-1-磷酸鹽受體1（S1PR1、CD363；NCBI基因ID：1901）；脾臟相關酪胺酸激酶（SYK；NCBI基因ID：6850）；剪接因子3B因子1（SF3B1；NCBI基因ID：23451）；SRC原致癌基因，非受體酪胺酸激酶（SRC；NCBI基因ID：6714）；穩定素1（STAB1、CLEVER-1；NCBI基因ID：23166）；STEAP家族成員1（STEAP1；NCBI基因ID：26872）；類固醇硫酸酯酶（STS；NCBI基因ID：412）；干擾素反應cGAMP互作蛋白刺激因子1（STING1；NCBI基因ID：340061）；超氧化物歧化酶1（SOD1、ALS1；NCBI基因ID：6647）；細胞介素傳訊抑制因子（SOCS1 (CISH1)、SOCS3 (CISH3)；NCBI基因ID：8651、9021）；突觸蛋白3（SYN3；NCBI基因ID：8224）；黏結蛋白聚糖1（SDC1、CD138、黏結蛋白聚糖；NCBI基因ID：6382）；共核蛋白α（SNCA、PARK1；NCBI基因ID：6622）；含T細胞免疫球蛋白及黏液素域4（TIMD4、SMUCKLER；NCBI基因ID：91937）；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體（TIGIT；NCBI基因ID：201633）；速激肽受體（例如TACR1、TACR3；NCBI基因ID：6869、6870）；TANK結合激酶1（TBK1；NCBI基因ID：29110）；端錨聚合酶（TNKS；NCBI基因ID：8658）；TATA盒結合蛋

白相關因子，RNA聚合酶I次單元B（TAF1B；NCBI基因ID：9014）；T盒轉錄因子T（TBXT；NCBI基因ID：6862）；TCDD誘導性聚(ADP-核糖)聚合酶（TIPARP、PAPR7；NCBI基因ID：25976）；tec蛋白酪胺酸激酶（TEC；NCBI基因ID：7006）；TEK受體酪胺酸激酶（TEK、CD202B、TIE2；NCBI基因ID：7010）；端粒酶反轉錄酶（TERT；NCBI基因ID：7015）；腱生蛋白C（TNC；NCBI基因ID：3371）；三主要修復外切核酸酶（例如TREX1、TREX2；NCBI基因ID：11277、11219）；凝血酶調節素（THBD、CD141；NCBI基因ID：7056）；胸苷激酶（例如TK1、TK2；NCBI基因ID：7083、7084）；胸苷磷酸化酶（TYMP；NCBI基因ID：1890）；胸苷酸合成酶（TYMS；NCBI基因ID：7298）；甲狀腺素受體（THRA、THRB；NCBI基因ID：7606、7608）；促甲狀腺素受體（TSHR；NCBI基因ID：7253）；TNF超家族成員（例如TNFSF4 (OX40L, CD252)、TNFSF5 (CD40L)、TNFSF7 (CD70)、TNFSF8 (CD153, CD30L)、TNFSF9 (4-1BB-L, CD137L)、TNFSF10 (TRAIL, CD253, APO2L)、TNFSF11 (CD254, RANKL2, TRANCE)、TNFSF13 (APRIL, CD256, TRAIL2)、TNFSF13b (BAFF, BLYS, CD257)、TNFSF14 (CD258, LIGHT)、TNFSF18 (GITRL)；NCBI基因ID：944、959、970、7292、8600、8740、8741、8743、8744、8995）；類鐸受體（例如TLR1 (CD281)、TLR2 (CD282)、TLR3 (CD283)、TLR4 (CD284)、TLR5、TLR6 (CD286)、TLR7、TLR8 (CD288)、TLR9 (CD289)、TLR10 (CD290)；NCBI基因ID：7096、7097、7098、7099、10333、51284、51311、54106、81793）；轉鐵蛋白（TF；NCBI基因ID：7018）；轉鐵蛋白受體（TFRC、CD71；NCBI基因ID：7037）；轉化生長因子（例如TGFA、TGFB1；NCBI基因ID：7039、

7040）；轉化生長因子受體（例如TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3；NCBI基因ID：7046、7048、7049）；轉形蛋白E7（E7；NCBI基因ID：1489079）；轉麩醯胺酸酶5（TGM5；NCBI基因ID：9333）；暫時受體電位陽離子通道亞家族V成員1（TRPV1、VR1；NCBI基因ID：7442）；含跨膜及免疫球蛋白域2（TMIGD2、CD28H、IGPR1；NCBI基因ID：126259）；骨髓細胞表現之觸發受體（例如TREM1 (CD354)、TREM2；NCBI基因ID：54209、54210）；營養蛋白（TRO、MAGED3；NCBI基因ID：7216）；滋養層糖蛋白（TPBG；NCBI基因ID：7162）；色胺酸2,3-二加氧酶（TDO2；NCBI基因ID：6999）；色胺酸羥化酶（例如TPH1、TPH2；NCBI基因ID：7166、121278）；腫瘤相關鈣信號轉導子2（TACSTD2、TROP2、EGP1；NCBI基因ID：4070）；腫瘤壞死因子（TNF；NCBI基因ID：7124）；腫瘤壞死因子(TNF)受體超家族成員（例如TNFRSF1A (CD120a)、TNFRSF1B (CD120b)、TNFRSF4 (OX40)、TNFRSF5 (CD40)、TNFRSF6（CD95、FAS受體）、TNFRSF7 (CD27)、TNFRSF8 (CD30)、TNFRSF9 (CD137, 4-1BB)、TNFRSF10A (CD261)、TNFRSF10B (TRAIL, DR5, CD262)、TNFRSF10C、TNFRSF10D、TNFRSF11A、TNFRSF11B (OPG)、TNFRSF12A、TNFRSF13B、TNFR13C (CD268, BAFFR)、TNFRSF14 (CD270, LIGHTR)、TNFRSF16、TNFRSF17 (CD269, BCMA)、TNFRSF18 (GITR, CD357)、TNFRSF19、TNFRSF21、TNFRSF25；NCBI基因ID：355、608、939、943、958、3604、4804、4982、7132、7133、7293、8718、8764、8784、8792、8793、8794、8795、8797、23495、27242、51330、55504）；腫瘤蛋白p53（TP53；NCBI基因ID：7157）；腫瘤抑制因子2，粒線體鈣調節子（TUSC2；NCBI基因ID：

11334）；TYRO3蛋白酪胺酸激酶（TYRO3；BYK；NCBI基因ID：7301）；酪胺酸酶（TYR；NCBI基因ID：7299）；酪胺酸羥化酶（TH；NCBI基因ID：7054）；具免疫球蛋白樣及EGF樣域酪胺酸激酶1（例如TIE1、TIE1；NCBI基因ID：7075）；酪胺酸蛋白磷酸酶非受體11型（PTPN11、SHP2；NCBI基因ID：5781）；泛素接合酶E2 I（UBE2I、UBC9；NCBI基因ID：7329）；泛素C端水解酶L5（UCHL5；NCBI基因ID：51377）；泛素特異性肽酶7（USP7；NCBI基因ID：7874）；泛素樣改質劑活化酶1（UBA1；NCBI基因ID：7317）；UL16結合蛋白（例如ULBP1、ULBP2、ULBP3；NCBI基因ID：79465、80328、80328）；含纈酪胺酸蛋白（VCP、CDC48；NCBI基因ID：7415）；血管細胞黏附分子1（VCAM1、CD106；NCBI基因ID：7412）；血管內皮生長因子（例如VEGFA、VEGFB；NCBI基因ID：7422、7423）；波形蛋白（VIM；NCBI基因ID：7431）；維生素D受體（VDR；NCBI基因ID：7421）；含V-set域T細胞活化抑制子1（TCN1、B7-H4；NCBI基因ID：79679）；V-set免疫調節受體（VSIR、VISTA、B7-H5；NCBI基因ID：64115）；WEE1 G2檢查點激酶（WEE1；NCBI基因ID：7465）；WRN類RecQ解螺旋酶（WRN；RECQ3; NCBI基因ID：7486）；WT1轉錄因子（WT1；NCBI基因ID：7490）；含WW域轉錄調節子1（WWTR1；TAZ；NCBI基因ID：25937）；X-C模體趨化激素配體1（XCL1、ATAC；NCBI基因ID：6375）；X-C模體趨化激素受體1（XCR1、GPR5、CCXCR1；NCBI基因ID：2829）；Yes1相關轉錄調節子（YAP1；NCBI基因ID：10413）；ζ鏈相關蛋白激酶70（ZAP70；NCBI基因ID：7535）。

【0078】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括例如靶向下列之藥劑：胞外5'-核苷酸酶（NT5E或CD73；NCBI基因ID：4907）；腺苷A_{2A}受體（ADORA2A；NCBI基因ID：135）；腺苷A_{2B}受體（ADORA2B；NCBI基因ID：136）；C-C模體趨化激素受體8（CCR8、CDw198；NCBI基因ID：1237）；含細胞介素誘導性SH2蛋白（CISH；NCBI基因ID：1154）；二醯基甘油激酶α（DGKA、DAGK、DAGK1、或DGK-α；NCBI基因ID：1606）；fms樣酪胺酸激酶3（FLT3、CD135；NCBI基因ID：2322）；整合素相關蛋白（IAP、CD47；NCBI基因ID：961）；介白素2（IL2；NCBI基因ID：3558）；介白素2受體（IL2RA、IL2RB、IL2RG；NCBI基因ID：3559、3560、3561）；Kirsten大鼠肉瘤病毒（KRAS；NCBI基因ID：3845；包括突變，諸如KRAS G12C或G12D）；致裂物質活化蛋白激酶激酶激酶激酶1 (MAP4K1)（亦稱為造血祖細胞激酶1 (HPK1)，NCBI基因ID：11184）；骨髓細胞白血病序列1細胞凋亡調節子（MCL1；NCBI基因ID：4170）；磷脂醯肌醇-4,5-雙膦酸鹽3-激酶，酶催化性次單元δ（PIK3CD；NCBI基因ID：5293）；程序性死亡配體1（PD-L1、CD274；NCBI基因ID：29126）；程序性細胞死亡蛋白1（PD-1、CD279；NCBI基因ID：5133）；原致癌基因c-KIT（KIT、CD117；NCBI基因ID：3815）；信號調節蛋白α（SIRPA、CD172A；NCBI基因ID：140885）；TCDD誘導性聚(ADP-核糖)聚合酶（TIPARP、PARP7；NCBI基因ID：25976）；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體（TIGIT；NCBI基因ID：201633）；骨髓細胞表現之觸發受體1（TREM1；NCBI基因ID：54210）；骨髓細胞表現之觸發受體2（TREM2；NCBI基因ID：54209）；腫瘤相關鈣信號轉導子2（TACSTD2、TROP2、EGP1；NCBI基因ID：4070）；腫

瘤壞死因子受體超家族成員4（TNFRSF4、CD134、OX40；NCBI基因ID：7293）；腫瘤壞死因子受體超家族成員9（TNFRSF9、4-1BB、CD137；NCBI基因ID：3604）；腫瘤壞死因子受體超家族成員18（TNFRSF18、CD357、GITR；NCBI基因ID：8784）；WRN類RecQ解螺旋酶（WRN；NCBI基因ID：7486）；鋅指蛋白Helios（IKZF2；NCBI基因ID：22807）。

說明性作用機制

免疫檢查點調節劑

【0079】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑及/或與一或多種刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種刺激劑、活化劑、或促效劑一起投予。抑制性免疫檢查點之阻斷或抑制可正向調控T細胞或NK細胞活化並防止腫瘤微環境內之細胞免疫逃脫。活化或刺激刺激性免疫檢查點可放大免疫檢查點抑制劑在癌症治療劑中之效應。在一些實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調控T細胞反應（例如綜述於Xu, *et al*., *J Exp Clin Cancer Res*.(2018) 37:110）。在一些實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調節NK細胞反應（例如綜述於Davis, *et al*., *Semin Immunol*.(2017) 31:64–75及Chiossone, *et al*., *Nat Rev Immunol*.(2018) 18(11):671-688）。調節T細胞(Treg)之抑制或Treg除盡可減輕其對抗腫瘤免疫反應的抑制且具有抗癌症效應（例如回顧於Plitas and Rudensky, *Annu.Rev. Cancer Biol.* (2020) 4:459-77；Tanaka and Sakaguchi, *Eur.J. Immunol*.(2019) 49:1140-1146）。

【0080】 免疫檢查點蛋白或受體之實例包括CD27（NCBI基因ID：939）、CD70（NCBI基因ID：970）；CD40（NCBI基因ID：958）、CD40LG

（NCBI基因ID：959）；CD47（NCBI基因ID：961）、SIRPA（NCBI基因ID：140885）；CD48（SLAMF2；NCBI基因ID：962）、含跨膜及免疫球蛋白域2（TMIGD2、CD28H；NCBI基因ID：126259）、CD84（LY9B、SLAMF5；NCBI基因ID：8832）、CD96（NCBI基因ID：10225）、CD160（NCBI基因ID：11126）、MS4A1（CD20；NCBI基因ID：931）、CD244（SLAMF4；NCBI基因ID：51744）；CD276（B7H3；NCBI基因ID：80381）；含V-set域T細胞活化抑制子1 (VTCN1, B7H4)；V-set免疫調節受體（VSIR、B7H5、VISTA；NCBI基因ID：64115）；免疫球蛋白超家族成員11（IGSF11、VSIG3；NCBI基因ID：152404）；自然殺手細胞細胞毒性受體3配體1（NCR3LG1、B7H6；NCBI基因ID：374383）；HERV-H LTR關聯2（HHLA2、B7H7；NCBI基因ID：11148）；誘導性T細胞共刺激子（ICOS、CD278；NCBI基因ID：29851）；誘導性T細胞共刺激子配體（ICOSLG、B7H2；NCBI基因ID：23308）；TNF受體超家族成員4（TNFRSF4、OX40；NCBI基因ID：7293）；TNF超家族成員4（TNFSF4、OX40L；NCBI基因ID：7292）；TNFRSF8（CD30；NCBI基因ID：943）、TNFSF8（CD30L；NCBI基因ID：944）；TNFRSF10A（CD261、DR4、TRAILR1；NCBI基因ID：8797）、TNFRSF9（CD137；NCBI基因ID：3604）、TNFSF9（CD137L；NCBI基因ID：8744）；TNFRSF10B（CD262、DR5、TRAILR2；NCBI基因ID：8795）、TNFRSF10（TRAIL；NCBI基因ID：8743）；TNFRSF14（HVEM、CD270；NCBI基因ID：8764）、TNFSF14（HVEML；NCBI基因ID：8740）；CD272（B及T淋巴細胞相關(BTLA)；NCBI基因ID：151888）；TNFRSF17（BCMA、CD269；NCBI基因ID：608）、TNFSF13B（BAFF；

NCBI基因ID：10673）；TNFRSF18（GITR；NCBI基因ID：8784）、TNFSF18（GITRL；NCBI基因ID：8995）；MHC第I型多肽相關序列A（MICA；NCBI基因ID：100507436）；MHC第I型多肽相關序列B（MICB；NCBI基因ID：4277）；CD274（CD274、PDL1、PD-L1；NCBI基因ID：29126）；程序性細胞死亡1（PDCD1、PD1、PD-1；NCBI基因ID：5133）；細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4（CTLA4、CD152；NCBI基因ID：1493）；CD80（B7-1；NCBI基因ID：941）、CD28（NCBI基因ID：940）；連接蛋白細胞黏附分子2（NECTIN2、CD112；NCBI基因ID：5819）；CD226（DNAM-1；NCBI基因ID：10666）；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子（PVR、CD155；NCBI基因ID：5817）；含PVR相關免疫球蛋白域（PVRIG、CD112R；NCBI基因ID：79037）；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體（TIGIT；NCBI基因ID：201633）；含T細胞免疫球蛋白及黏液素域4 (TIMD4; TIM4; NCBI基因ID：91937）；A型肝炎病毒細胞性受體2（HAVCR2、TIMD3、TIM3；NCBI基因ID：84868）；半乳糖凝集素9（LGALS9；NCBI基因ID：3965）；淋巴細胞活化3（LAG3、CD223；NCBI基因ID：3902）；傳訊淋巴球性活化分子家族成員1（SLAMF1、SLAM、CD150；NCBI基因ID：6504）；淋巴球抗原9（LY9、CD229、SLAMF3；NCBI基因ID：4063）；SLAM家族成員6（SLAMF6、CD352；NCBI基因ID：114836）；SLAM家族成員7（SLAMF7、CD319；NCBI基因ID：57823）；UL16結合蛋白1（ULBP1；NCBI基因ID：80329）；UL16結合蛋白2（ULBP2；NCBI基因ID：80328）；UL16結合蛋白3（ULBP3；NCBI基因ID：79465）；視黃酸早期轉錄物1E (RAET1E; ULBP4; NCBI基因ID：135250）；視黃酸早期轉錄物1G (RAET1G;

ULBP5; NCBI基因ID：353091）；視黃酸早期轉錄物1L (RAET1L; ULBP6; NCBI基因ID：154064）；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1（KIR、CD158E1；NCBI基因ID：3811，例如利瑞路單抗(IPH-2102, IPH-4102)）；殺手細胞凝集素樣受體C1（KLRC1、NKG2A、CD159A；NCBI基因ID：3821）；殺手細胞凝集素樣受體K1（KLRK1、NKG2D、CD314；NCBI基因ID：22914）；殺手細胞凝集素樣受體C2（KLRC2、CD159c、NKG2C；NCBI基因ID：3822）；殺手細胞凝集素樣受體C3（KLRC3、NKG2E；NCBI基因ID：3823）；殺手細胞凝集素樣受體C4（KLRC4、NKG2F；NCBI基因ID：8302）；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1（KIR2DL1；NCBI基因ID：3802）；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2（KIR2DL2；NCBI基因ID：3803）；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3（KIR2DL3；NCBI基因ID：3804）；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體D1（KLRD1；NCBI基因ID：3824）；殺手細胞凝集素樣受體G1（KLRG1；CLEC15A、MAFA、2F1；NCBI基因ID：10219）；唾液酸結合Ig樣凝集素7（SIGLEC7；NCBI基因ID：27036）；及唾液酸結合Ig樣凝集素9（SIGLEC9；NCBI基因ID：27180）。

【0081】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與一或多種T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑一起投予。例示性T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體包括CD274 (CD274, PDL1, PD-L1)；程式性細胞死亡1配體2 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273)；程式性細胞死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1)；細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA4, CD152)；CD276

(B7H3)；含V-set域T細胞活化抑制子1 (VTCN1, B7H4)；V-set免疫調節受體(VSIR, B7H5, VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11, VSIG3)；TNFRSF14 (HVEM, CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272（B及T淋巴細胞相關(BTLA)）；含PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG, CD112R)；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；淋巴細胞活化3 (LAG3, CD223)；A型肝炎病毒細胞性受體2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；及殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)。在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與一或多種T細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑一起投予。例示性T細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體包括但不限CD27、CD70；CD40、CD40LG；誘導性T細胞共刺激子(ICOS, CD278)；誘導性T細胞共刺激子配體(ICOSLG, B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4, OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4, OX40L)；TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；CD80 (B7-1)、CD28；連接蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2, CD112)；CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4, SLAMF4)、脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR, CD155)。見例如Xu, *et al.*, *J Exp Clin Cancer Res*.(2018) 37:110。

【0082】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與一或多種NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑一起投

予。例示性NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體包括殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A)；殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1, CD94)、殺手細胞凝集素樣受體G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1)；唾液酸結合Ig樣凝集素7 (SIGLEC7)；及唾液酸結合Ig樣凝集素9 (SIGLEC9)。在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與一或多種NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑一起投予。例示性NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體包括CD16、CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4, SLAMF4)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1, NKG2D, CD314)；SLAM家族成員7 (SLAMF7)。見例如Davis, *et al.*, *Semin Immunol*.(2017) 31:64–75；Fang, *et al.*, *Semin Immunol*.(2017) 31:37-54；及Chiossone, *et al.*, *Nat Rev Immunol*.(2018) 18(11):671-688。

【0083】　在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)、CTLA4、或TIGIT之蛋白質（例如抗體或其片段、或抗體擬似物）抑制劑。在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)、CTLA4、或TIGIT之有機小分子抑制劑。在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含LAG3之蛋白質（例如抗體或其片段、或抗體擬似物）抑制劑。

【0084】 可共投之CTLA4之抑制劑的實例包括伊匹單抗、曲美木單抗、BMS-986218、AGEN1181、紮利夫利單抗(zalifrelimab) (AGEN1884)、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002（伊匹單抗生物類似物）、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN-2041、HBM-4003、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、BPI-002、以及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/CTLA4)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、及AK-104 (CTLA4/PD-1)。

【0085】 可共投之PD-L1 (CD274)或PD-1 (PDCD1)之抑制劑的實例包括派姆單抗(pembrolizumab)、尼沃魯單抗(nivolumab)、賽米單抗(cemiplimab)、匹利珠單抗(pidilizumab)、AMP-224、MEDI0680 (AMP-514)、斯巴達利珠單抗(spartalizumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、艾維路單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、BMS-936559、柯希利單抗(cosibelimab) (CK-301)、薩善利單抗(sasanlimab) (PF-06801591)、替雷利珠單抗(tislelizumab) (BGB-A317)、GLS-010 (WBP-3055)、AK-103 (HX-008)、AK-105、CS-1003、HLX-10、瑞弗利單抗(retifanlimab) (MGA-012)、BI-754091、巴斯利單抗(balstilimab) (AGEN-2034)、AMG-404、特瑞普利單抗(toripalimab) (JS-001)、西卓里單抗(cetrelimab) (JNJ-63723283)、傑諾珠單抗(genolimzumab) (CBT-501)、LZM-009、帕洛利單抗(prolgolimab) (BCD-100)、洛達利單抗(lodapolimab) (LY-3300054)、SHR-1201、卡瑞利珠單抗(camrelizumab) (SHR-1210)、Sym-021、布格利單抗(budigalimab) (ABBV-181)、PD1-PIK、BAT-1306、艾維路單抗(avelumab) (MSB0010718C)、CX-072、CBT-502、多斯利單抗(dostarlimab)

(TSR-042)、MSB-2311、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001 (WBP-3155、恩弗利單抗(envafolimab) (KN-035)、信迪利單抗(sintilimab) (IBI-308)、HLX-20、KL-A167、STI-A1014、STI-A1015 (IMC-001)、BCD-135、FAZ-053、TQB-2450、MDX1105-01、GS-4224、GS-4416、INCB086550、MAX10181、賽帕利單抗(zimberelimab) (AB122)、斯巴達利珠單抗(spartalizumab) (PDR-001)、及揭示於WO2018195321、WO2020014643、WO2019160882、或WO2018195321中之化合物、以及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/ CTLA4)、MGD-013 (PD-1/LAG-3)、FS-118 (LAG-3/PD-L1)、RO-7247669 (PD-1/LAG-3)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、RO-7121661 (PD-1/TIM-3)、RG7769 (PD-1/TIM-3)、TAK-252 (PD-1/OX40L)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、AK-104 (CTLA4/PD-1)、FS-118 (LAG-3/PD-L1)、FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、GEN-1046 (PD-L1/4-1BB)、濱他福α (bintrafusp alpha)（M7824；PD-L1/TGFβ-EC域）、CA-170 (PD-L1/VISTA)、CDX-527 (CD27/PD-L1)、LY-3415244 (TIM3/PDL1)、及INBRX-105 (4-1BB/PDL1)。在一些實施例中，PD-L1抑制劑係小分子抑制劑，諸如CA-170、GS-4224、GS-4416、及拉澤替尼(lazertinib) (GNS-1480; PD-L1/EGFR)。

【0086】 可共投之TIGIT之抑制劑的實例包括替瑞利尤單抗(tiragolumab) (RG-6058)、維博利單抗、多伐那利單抗、多伐那利單抗(AB154)、AB308、BMS-986207、AGEN-1307、COM-902、或厄提吉利單抗(etigilimab)。

【0087】 可共投之LAG3之抑制劑的實例包括雷拉米立單抗(leramilimab) (LAG525)。

【0088】 抑制調節T細胞(Treg)活性或Treg除盡可減輕其對抗腫瘤免疫反應的抑制且具有抗癌症效應。見例如Plitas and Rudensky, *Annu.Rev. Cancer Biol.* (2020) 4:459-77；Tanaka and Sakaguchi, *Eur.J. Immunol.*(2019) 49:1140-1146。在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與Treg活性之一或多種抑制劑或Treg除盡劑一起投予。Treg抑制或除盡可放大免疫檢查點抑制劑在癌症治療劑之效應。

【0089】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與一或多種Treg抑制劑一起投予。在一些實施例中，Treg抑制劑可抑制Treg移動至腫瘤微環境中。在一些實施例中，Treg抑制劑可減少Treg之免疫抑制功能。在一些實施例中，Treg抑制劑可調節細胞表型及誘導促發炎細胞介素之生產。例示性Treg抑制劑包括但不限於CCR4（NCBI基因ID：1233）拮抗劑及下列之降解劑：Ikaros鋅指蛋白（例如Ikaros（IKZF1；NCBI基因ID：10320）、Helios（IKZF2；NCBI基因ID：22807）、Aiolos（IKZF3；NCBI基因ID：22806）、及Eos（IKZF4；NCBI基因ID：64375）。

【0090】 可共投之Helios降解劑之實例包括但不限於I-57 (Novartis)及揭示於WO2019038717、WO2020012334、WO20200117759、及WO2021101919中之化合物。

【0091】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與一或多種Treg除盡劑一起投予。在一些實施例中，Treg除盡劑係抗體。在一些實施例中，Treg除盡抗體具有抗體依賴性細胞毒性(ADCC)活性。在一些實施例中，Treg除盡抗體係經Fc工程改造以具有增強ADCC活性。在一些實施例中，Treg除盡抗體係抗體-藥物接合物(ADC)。Treg除盡劑之例示性目標包括但不限於

CD25（IL2RA；NCBI基因ID：3559）、CTLA4（CD152；NCBI基因ID：1493）；GITR（TNFRSF18；NCBI基因ID：8784）；4-1BB（CD137；NCBI基因ID：3604）、OX-40（CD134；NCBI基因ID：7293）、LAG3（CD223；NCBI基因ID：3902）、TIGIT（NCBI基因ID：201633）、CCR4（NCBI基因ID：1233）、及CCR8（NCBI基因ID：1237）。

【0092】 在一些實施例中，可共投之Treg抑制劑或Treg除盡劑包含選擇性地結合至選自由下列所組成之群組的細胞表面受體之抗體或其抗原結合片段：C-C模體趨化激素受體4 (CCR4)、C-C模體趨化激素受體7 (CCR7)、C-C模體趨化激素受體8 (CCR8)、C-X-C模體趨化激素受體4 (CXCR4; CD184)、TNFRSF4 (OX40)、TNFRSF18 (GITR, CD357)、TNFRSF9 (4-1BB, CD137)、細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA4, CD152)、程式性細胞死亡1 (PDCD1, PD-1)、唾液酸基Lewis x (CD15s)、CD27、胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶1 (ENTPD1; CD39)、蛋白酪胺酸磷酸酶受體C型(PTPRC; CD45)、神經細胞黏附分子1 (NCAM1; CD56)、選擇素L (SELL; CD62L)、整合素次單元αE (ITGAE; CD103)、介白素7受體(IL7R; CD127)、CD40配體(CD40LG; CD154)、葉酸受體α (FOLR1)、葉酸受體β (FOLR2)、含富白胺酸重複32 (LRRC32; GARP)、IKAROS家族鋅指2 (IKZF2; HELIOS)、誘導性T細胞共刺激子(ICOS; CD278)、淋巴細胞活化3 (LAG3; CD223)、轉化生長因子β1 (TGFB1)、A型肝炎病毒細胞性受體2 (HAVCR2; CD366; TIM3)、具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)、TNF受體超家族成員1B (CD120b; TNFR2)、IL2RA (CD25)、或其組合。

【0093】 可投予之Treg除盡抗CCR8抗體之實例包括但不限於JTX-1811 (GS-1811) (Jounce Therapeutics, Gilead Sciences)、BMS-986340 (Bristol Meyers

Squibb)、S-531011 (Shionogi)、FPA157 (Five Prime Therapeutics)、SRF-114 (Surface Oncology)、HBM1022 (Harbor BioMed)、IO-1 (Oncurious)，及揭示於WO2021163064、WO2020138489、及WO2021152186中之抗體。

【0094】 可投予之Treg除盡性抗CCR4抗體之實例包括莫格利珠單抗。

【0095】 抑制、除盡、或重新編程腫瘤微環境中之非刺激性骨髓細胞可增強抗癌症免疫反應（參見例如Binnewies *et al.*, *Nat. Med.*(2018) 24(5): 541-550；WO2016049641）。用於除盡或重新編程非刺激性骨髓細胞之例示性目標包括骨髓細胞表現之觸發受體TREM-1（CD354，NCBI基因ID：54210）及TREM-2（NCBI基因ID：54209）。在一些實施例中，本文提供之抗體及/或融合蛋白係與一或多種骨髓細胞除盡或重新編程劑一起投予，諸如抗TREM-1抗體（例如PY159；揭示於WO2019032624中之抗體）或抗TREM-2抗體（例如PY314；揭示於WO2019118513中之抗體）。

分化簇促效劑或活化子

【0096】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與靶向分化簇(CD)標記之藥劑一起投予。可共投之例示性CD標記靶向劑包括但不限於A6、AD-IL24、來那替尼(neratinib)、圖卡替尼(tucatinib) (ONT 380)、莫泊替尼(mobocertinib) (TAK-788)、特色瓦替尼(tesevatinib)、曲妥珠單抗(trastuzumab) (HERCEPTIN®)、曲妥珠單抗生物類似物(HLX-02)、馬格土希單抗(margetuximab)、BAT-8001、帕妥珠單抗(pertuzumab) (Perjeta)、培非司亭(pegfilgrastim)、RG6264、澤尼達單抗(zanidatamab) (ZW25)、卡瓦塔克(cavatak)、AIC-100、塔格索夫(tagraxofusp) (SL-401)、HLA-A2402/HLA-A0201

限制表位肽疫苗、達沙替尼(dasatinib)、伊馬替尼(imatinib)、尼羅替尼(nilotinib)、索拉非尼(sorafenib)、樂伐替尼(lenvatinib)甲磺酸酯、奧弗沃巴(ofranergene obadenovec)、卡博替尼(cabozantinib)蘋果酸鹽、AL-8326、ZLJ-33、KBP-7018、舒尼替尼(sunitinib)蘋果酸鹽、帕唑帕尼(pazopanib)衍生物、AGX-73、瑞巴替尼(rebastinib)、NMS-088、盧西替尼(lucitanib)鹽酸鹽、米哚妥林(midostaurin)、西地尼布(cediranib)、多韋替尼(dovitinib)、斯特替尼(sitravatinib)、替沃紮尼(tivozanib)、馬賽替尼(masitinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、奧瑞巴替尼(olverembatinib)二甲磺酸酯(HQP-1351)、卡博替尼、普納替尼(ponatinib)、及法米替尼(famitinib) L-蘋果酸鹽、CX-2029 (ABBV-2029)、SCB-313、CA-170、COM-701、CDX-301、GS-3583、阿蘇賽普(asunercept) (APG-101)、APO-010、及揭示於下列中之化合物：WO2016196388、WO2016033570、WO2015157386、WO199203459、WO199221766、WO2004080462、WO2005020921、WO2006009755、WO2007078034、WO2007092403、WO2007127317、WO2008005877、WO2012154480、WO2014100620、WO2014039714、WO2015134536、WO2017167182、WO2018112136、WO2018112140、WO2019155067、WO2020076105、PCT/US2019/063091、WO19173692、WO2016179517、WO2017096179、WO2017096182、WO2017096281、WO2018089628、WO2017096179、WO2018089628、WO2018195321、WO2020014643、WO2019160882、WO2018195321、WO200140307、WO2002092784、WO2007133811、WO2009046541、WO2010083253、WO2011076781、WO2013056352、WO2015138600、WO2016179399、WO2016205042、

WO2017178653、WO2018026600、WO2018057669、WO2018107058、WO2018190719、WO2018210793、WO2019023347、WO2019042470、WO2019175218、WO2019183266、WO2020013170、WO2020068752、Cancer Discov.2019 Jan 9(1):8；及Gariepy J., et al. 106th Annu Meet Am Assoc Immunologists (AAI) (May 9-13, San Diego, 2019, Abst 71.5)。

【0097】 在一些實施例中，可共投予的CD標記靶向劑包括小分子抑制劑，諸如PBF-1662、BLZ-945、培米替尼(pemigatinib) (INCB-054828)、羅加替尼(rogaratinib) (BAY-1163877)、AZD4547、羅利替尼(roblitinib) (FGF-401)、喹雜替尼(quizartinib)二鹽酸鹽、SX-682、AZD-5069、PLX-9486、阿伐替尼(avapritinib) (BLU-285)、瑞普替尼(ripretinib) (DCC-2618)、甲磺酸伊馬替尼、JSP-191、BLU-263、CD117-ADC、AZD3229、替拉替尼(telatinib)、沃羅拉尼(vorolanib)、GO-203-2C、AB-680、PSB-12379、PSB-12441、PSB-12425、CB-708、HM-30181A、莫替福泰(motixafortide) (BL-8040)、LY2510924、布利沙福(burixafor) (TG-0054)、X4P-002、馬沃瑞福(mavorixafor) (X4P-001-IO)、普樂沙福(plerixafor)、CTX-5861、或REGN-5678 (PSMA/CD28)。

【0098】 在一些實施例中，可共投之CD標記靶向劑包括小分子促效劑，諸如介白素2受體次單元γ、艾曲波帕(eltrombopag)、瑞他莫特(rintatolimod)、聚-ICLC (NSC-301463)、Riboxxon、阿伯辛(Apoxxim)、RIBOXXIM®、MCT-465、MCT-475、G100、PEPA-10、氟妥占敏α (eftozanermin alfa) (ABBV-621)、E-6887、莫托莫特(motolimod)、雷西喹莫特(resiquimod)、賽爾甘托莫德(selgantolimod) (GS-9688)、VTX-1463、NKTR-262、AST-008、CMP-001、庫比莫德(cobitolimod)、替索莫德(tilsotolimod)、利騰莫特(litenimod)、MGN-

1601、BB-006、IMO-8400、IMO-9200、阿托莫特(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、勒托莫德(lefitolimod) (MGN-1703)、CYT-003、及PUL-042。

【0099】 在一些實施例中，可共投之CD標記靶向劑包括抗體，諸如他法替他單抗(tafasitamab) (MOR208; MorphoSys AG)、因比利單抗(Inebilizumab) (MEDI-551)、阿托珠單抗(obinutuzumab)、IGN-002、利妥昔單抗(rituximab)生物類似物(PF-05280586)、瓦里木單抗(varlilumab) (CDX-1127)、AFM-13 (CD16/CD30)、AMG330、奧特勒土珠單抗(otlertuzumab) (TRU-016)、伊沙妥單抗(isatuximab)、非乍單抗(felzartamab) (MOR-202)、TAK-079、TAK573、達拉單抗(daratumumab) (DARZALEX®)、TTX-030、塞立路單抗(selicrelumab) (RG7876)、APX-005M、ABBV-428、ABBV-927、米佐利單抗(mitazalimab) (JNJ-64457107)、冷脂魯嗎(lenziluma)、阿能圖珠(alemtuzuma)、艾瑪圖單抗(emactuzumab)、AMG-820、FPA-008（卡比拉單抗(cabiralizumab)）、PRS-343 (CD-137/Her2)、AFM-13 (CD16/CD30)、貝蘭單抗莫福汀(belantamab mafodotin) (GSK-2857916)、AFM26 (BCMA/CD16A)、辛魯卡α (simlukafusp alfa) (RG7461)、烏瑞魯單抗(urelumab)、烏圖木單抗(utomilumab) (PF-05082566)、AGEN2373、ADG-106、BT-7480、PRS-343 (CD-137/HER2)、FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、CDX-0158、CDX-0159及FSI-174、瑞拉單抗(relatlimab) (ONO-4482)、LAG-525、MK-4280、飛利單抗(fianlimab) (REGN-3767)、INCAGN2385、恩斯單抗(encelimab) (TSR-033)、替普珠單抗(atipotuzumab)、BrevaRex (Mab-AR-20.5)、MEDI-9447（奧勒魯單抗(oleclumab)）、CPX-006、IPH-53、BMS-986179、NZV-930、CPI-006、PAT-SC1、立魯單抗(lirilumab) (IPH-2102)、拉庫單抗(lacutamab) (IPH-4102)、

莫納珠單抗(monalizumab)、BAY-1834942、NEO-201 (CEACAM 5/6)、碘(131I)阿帕米單抗(apamistamab) (131I-BC8 (lomab-B))、MEDI0562（塔伏利西單抗(tavolixizumab)）、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368、迪諾單抗(denosumab)、BION-1301、MK-4166、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323、CTB-006、INBRX-109、GEN-1029、培品單抗(pepinemab) (VX-15)、沃普瑞單抗(vopratelimab) (JTX-2011)、GSK3359609、考伯利單抗(cobolimab) (TSR-022)、MBG-453、INCAGN-2390、及揭示於WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189、及WO2018089628中之化合物。

【0100】 在一些實施例中，可共投之CD標記靶向劑包括細胞療法，諸如CD19-ARTEMIS、TBI-1501、CTL-119 huCART-19 T細胞、l iso-cel、利基邁崙賽(lisocabtagene maraleucel) (JCAR-017)、西卡思羅(axicabtagene ciloleucel) (KTE-C19, Yescarta®)、西卡思羅(KTE-X19)、US7741465、US6319494、UCART-19、肽貝魯塞(tabelecleucel) (EBV-CTL)、替薩真來魯塞-T (tisagenlecleucel-T) (CTL019)、CD19CAR-CD28-CD3ζ-EGFRt-表現性T細胞、CD19/4-1BBL武裝CAR T細胞療法、C-CAR-011、CIK-CAR.CD19、CD19CAR-28-ζ T細胞、PCAR-019、MatchCART、DSCAR-01、IM19 CAR-T、TC-110、抗CD19 CAR T細胞療法（B細胞急性淋巴胚細胞白血病，Universiti Kebangsaan Malaysia）、抗CD19 CAR T細胞療法（急性淋巴胚細胞性白血病/非霍奇金氏淋巴瘤，University Hospital Heidelberg）、抗CD19 CAR T細胞療法（靜默IL-6表現之癌症，Shanghai Unicar-Therapy Bio-medicine Technology）、MB-CART2019.1 (CD19/CD20)、GC-197 (CD19/CD7)、CLIC-1901、ET-

019003、抗CD19-STAR-T細胞、AVA-001、BCMA-CD19 cCAR (CD19/APRIL)、ICG-134、ICG-132 (CD19/CD20)、CTA-101、WZTL-002、雙重抗CD19/抗CD20 CAR T細胞（慢性淋巴球性白血病/B細胞淋巴瘤）、HY-001、ET-019002、YTB-323、GC-012 (CD19/APRIL)、GC-022 (CD19/CD22)、CD19CAR-CD28-CD3ζ-EGFRt表現Tn/mem、UCAR-011、ICTCAR-014、GC-007F、PTG-01、CC-97540、GC-007G、TC-310、GC-197、替薩真來魯塞-T、CART-19、替薩真來魯塞(CTL-019))、抗CD20 CAR T細胞療法（非霍奇金氏淋巴瘤）、MB-CART2019.1 (CD19/CD20)、WZTL-002雙重抗CD19/抗CD20 CAR-T細胞、ICG-132 (CD19/CD20)、ACTR707 ATTCK-20、PBCAR-20A、LB-1905、CIK-CAR.CD33、CD33CART、雙重抗BCMA/抗CD38 CAR T細胞療法、CART-ddBCMA、MB-102、IM-23、JEZ-567、UCART-123、PD-1基因剔除T細胞療法（食道癌/NSCLC）、ICTCAR-052、Tn MUC-1 CAR-T、ICTCAR-053、PD-1基因剔除T細胞療法（食道癌/NSCLC）、AUTO-2、抗BCMA CAR T細胞療法、Descartes-011、抗BCMA/抗CD38 CAR T細胞療法、CART-ddBCMA、BCMA-CS1 cCAR、CYAD-01（NKG2D配體調節劑）、KD-045、PD-L1 t-haNK、BCMA-CS1 cCAR、MEDI5083、抗CD276 CART、及揭示於WO2012079000或WO2017049166中之療法。

分化簇*47 (CD47)*抑制劑

【0101】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與下列之抑制劑一起投予：CD47（IAP、MER6、OA3；NCBI基因ID：961）。CD47抑制劑之實例包括抗CD47 mAb (Vx-1004)、抗人類CD47 mAb (CNTO-7108)、

CC-90002、CC-90002-ST-001、人類化抗CD47抗體或CD47阻斷劑、NI-1701、NI-1801、RCT-1938、ALX148、SG-404、SRF-231、及TTI-621。額外例示性抗CD47抗體包括CC-90002、馬格羅單抗(magrolimab) (Hu5F9-G4)、AO-176 (Vx-1004)、勒塔普利單抗(letaplimab) (IBI-188)（勒塔普利單抗）、利佐帕單抗(lemzoparlimab) (TJC-4)、SHR-1603、HLX-24、LQ-001、IMC-002、ZL-1201、IMM-01、B6H12、GenSci-059、TAY-018、PT-240、1F8-GMCSF、SY-102、KD-015、ALX-148、AK-117、TTI-621、TTI-622、或揭示於WO199727873、WO199940940、WO2002092784、WO2005044857、WO2009046541、WO2010070047、WO2011143624、WO2012170250、WO2013109752、WO2013119714、WO2014087248、WO2015191861、WO2016022971、WO2016023040、WO2016024021、WO2016081423、WO2016109415、WO2016141328、WO2016188449、WO2017027422、WO2017049251、WO2017053423、WO2017121771、WO2017194634、WO2017196793、WO2017215585、WO2018075857、WO2018075960、WO2018089508、WO2018095428、WO2018137705、WO2018233575、WO2019027903、WO2019034895、WO2019042119、WO2019042285、WO2019042470、WO2019086573、WO2019108733、WO2019138367、WO2019144895、WO2019157843、WO2019179366、WO2019184912、WO2019185717、WO2019201236、WO2019238012、WO2019241732、WO2020019135、WO2020036977、WO2020043188、及WO2020009725中之化合物。在一些實施例中，CD47抑制劑係RRx-001、DSP-107、VT-1021、IMM-02、SGN-

CD47M、或SIRPa-Fc-CD40L (SL-172154)。在一些實施例中，CD47抑制劑係馬格羅單抗。

【0102】 在一些實施例中，CD47抑制劑係靶向CD47之雙特異性抗體，諸如IBI-322 (CD47/PD-L1)、IMM-0306 (CD47/CD20)、TJ-L1C4 (CD47/PD-L1)、HX-009 (CD47/PD-1)、PMC-122 (CD47/PD-L1)、PT-217、(CD47/DLL3)、IMM-26011 (CD47/FLT3)、IMM-0207 (CD47/VEGF)、IMM-2902 (CD47/HER2)、BH29xx (CD47/PD-L1)、IMM-03 (CD47/CD20)、IMM-2502 (CD47/PD-L1)、HMBD-004B (CD47/BCMA)、HMBD-004A (CD47/CD33)、TG-1801 (NI-1701)、或NI-1801。

*SIRPα*靶向劑

【0103】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與下列一起投予：SIRPα靶向劑（NCBI基因ID：140885；UniProt P78324）。SIRPα靶向劑之實例包括SIRPα抑制劑（諸如AL-008、RRx-001、及CTX-5861）及抗SIRPα抗體（諸如FSI-189 (GS-0189)、ES-004、BI-765063、ADU1805、CC-95251、Q-1801 (SIRPα/PD-L1)）。使用之額外SIRPα靶向劑係描述於例如WO200140307、WO2002092784、WO2007133811、WO2009046541、WO2010083253、WO2011076781、WO2013056352、WO2015138600、WO2016179399、WO2016205042、WO2017178653、WO2018026600、WO2018057669、WO2018107058、WO2018190719、WO2018210793、WO2019023347、WO2019042470、WO2019175218、WO2019183266、WO2020013170、及WO2020068752。

*FLT3R*促效劑

【0104】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與FLT3R促效劑一起投予。在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與FLT3配體一起投予。在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與例如描述於WO2020263830中之FLT3L-Fc融合蛋白一起投予。在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與GS-3583或CDX-301一起投予。在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與GS-3583一起投予。

*TNF*受體超家族*(TNFRSF)*成員促效劑或活化劑

【0105】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與一或多種TNF受體超家族(TNFRSF)成員之促效劑一起投予，例如下列中之一或多者之促效劑：TNFRSF1A（NCBI基因ID：7132）、TNFRSF1B（NCBI基因ID：7133）、TNFRSF4（OX40、CD134；NCBI基因ID：7293）、TNFRSF5（CD40；NCBI基因ID：958）、TNFRSF6（FAS、NCBI基因ID：355）、TNFRSF7（CD27、NCBI基因ID：939）、TNFRSF8（CD30、NCBI基因ID：943）、TNFRSF9（4-1BB、CD137、NCBI基因ID：3604）、TNFRSF10A（CD261、DR4、TRAILR1、NCBI基因ID：8797）、TNFRSF10B（CD262、DR5、TRAILR2、NCBI基因ID：8795）、TNFRSF10C（CD263、TRAILR3、NCBI基因ID：8794）、TNFRSF10D（CD264、TRAILR4、NCBI基因ID：8793）、TNFRSF11A（CD265、RANK、NCBI基因ID：8792）、TNFRSF11B（NCBI基因ID：4982）、TNFRSF12A（CD266、NCBI基因ID：51330）、

TNFRSF13B（CD267、NCBI基因ID：23495）、TNFRSF13C（CD268、NCBI基因ID：115650）、TNFRSF16（NGFR、CD271、NCBI基因ID：4804）、TNFRSF17（BCMA、CD269、NCBI基因ID：608）、TNFRSF18（GITR、CD357、NCBI基因ID：8784）、TNFRSF19（NCBI基因ID：55504）、TNFRSF21（CD358、DR6、NCBI基因ID：27242）、及TNFRSF25（DR3、NCBI基因ID：8718）。

【0106】 可共投之抗TNFRSF4 (OX40)抗體之實例包括MEDI6469、MEDI6383、塔伏利西單抗(MEDI0562)、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368、及該些描述於WO2016179517、WO2017096179、WO2017096182、WO2017096281、及WO2018089628中者。

【0107】 可共投予的抗TNFRSF5 (CD40)抗體之實例包括RG7876、SEA-CD40、APX-005M、及ABBV-428。

【0108】 在一些實施例中，抗TNFRSF7 (CD27)抗體瓦里木單抗(varlilumab) (CDX-1127)係可共投予。

【0109】 可共投予的抗TNFRSF9 (4-1BB, CD137)抗體之實例包括：烏瑞魯單抗(urelumab)、烏圖木單抗(utomilumab) (PF-05082566)、AGEN-2373、與ADG-106。

【0110】 在一些實施例中，共投予抗TNFRSF17 (BCMA)抗體GSK-2857916。

【0111】 可共投予的抗TNFRSF18 (GITR)抗體之實例包括MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323，

以及該些描述於WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189、及WO2018089628中者。在一些實施例中，共靶向TNFRSF4 (OX40)及TNFRSF18 (GITR)之抗體或其片段經共投予。此類抗體係描述於例如WO2017096179及WO2018089628。

【0112】 可共投之靶向TNFRSF家族成員之雙特異性抗體包括PRS-343 (CD-137/HER2)、AFM26 (BCMA/CD16A)、AFM-13 (CD16/CD30)、奧卓尼單抗(REGN-1979; CD20/CD3)、AMG-420 (BCMA/CD3)、INHIBRX-105 (4-1BB/PDL1)、FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP)、普拉莫單抗(plamotamab) (XmAb-13676; CD3/CD20)、RG-7828 (CD20/CD3)、CC-93269 (CD3/BCMA)、REGN-5458 (CD3/BCMA)、及IMM-0306 (CD47/CD20)。

雙特異性*T*細胞銜接器

【0113】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與雙特異性T細胞銜接器（例如不具有Fc）或抗CD3雙特異性抗體（例如具有Fc）一起投予。可共投之例示性抗CD3雙特異性抗體或BiTE包括杜沃土單抗(duvortuxizumab) (JNJ-64052781; CD19/CD3)、AMG-211 (CEA/CD3)、AMG-160 (PSMA/CD3)、RG7802 (CEA/CD3)、ERY-974 (CD3/GPC3)、PF-06671008（鈣黏素/CD3）、APVO436 (CD123/CD3)、弗圖珠單抗(flotetuzumab) (CD123/CD3)、奧卓尼單抗(REGN-1979; CD20/CD3)、MCLA-117 (CD3/CLEC12A)、JNJ-0819（血基質/CD3）、JNJ-7564（CD3/血基質）、AMG-757 (DLL3-CD3)、AMG-330 (CD33/CD3)、AMG-420 (BCMA/CD3)、AMG-427 (FLT3/CD3)、AMG-562 (CD19/CD3)、AMG-596 (EGFRvIII/CD3)、

AMG-673 (CD33/CD3)、AMG-701 (BCMA/CD3)、AMG-757 (DLL3/CD3)、AMG-211 (CEA/CD3)、蘭妥莫單抗(blinatumomab) (CD19/CD3)、huGD2-BsAb (CD3/GD2)、ERY974 (GPC3/CD3)、GEMoab (CD3/PSCA)、RG6026 (CD20/CD3)、RG6194 (HER2/CD3)、PF-06863135 (BCMA/CD3)、SAR440234 (CD3/CDw123)、JNJ-9383 (MGD-015)、AMG-424 (CD38/CD3)、替度單抗 (tidutamab) (XmAb-18087 (SSTR2/CD3))、JNJ-63709178 (CD123/CD3)、MGD-007 (CD3/gpA33)、MGD-009 (CD3/B7H3)、IMCgp100 (CD3/gp100)、XmAb-14045 (CD123/CD3)、XmAb-13676 (CD3/CD20)、替度單抗(XmAb-18087; SSTR2/CD3)、卡托莫西單抗(CD3/EpCAM)、REGN-4018 (MUC16/CD3)、莫遜圖單抗(mosunetuzumab) (RG-7828; CD20/CD3)、CC-93269 (CD3/BCMA)、REGN-5458 (CD3/BCMA)、GRB-1302 (CD3/Erbb2)、GRB-1342 (CD38/CD3)、GEM-333 (CD3/CD33)。視情況，抗CD3結合雙特異性分子可具有或可不具有Fc。可共投予的說明性雙特異性T細胞銜接器靶向CD3及如本文所述之腫瘤相關抗原，包括例如CD19（例如蘭妥莫單抗）；CD33（例如AMG330）；CEA（例如MEDI-565）；受體酪胺酸激酶樣孤兒受體1 (ROR1) (Gohil, *et al.*, *Oncoimmunology*.(2017) May 17; 6(7):e1326437)；PD-L1 (Horn, *et al.*, *Oncotarget*.2017 Aug 3; 8(35):57964-57980)；及EGFRvIII (Yang, *et al.*, *Cancer Lett*.2017 Sep 10; 403:224-230)。

雙特異性及三特異性自然殺手*(NK)*細胞銜接器

【0114】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與針對下列之雙特異性NK細胞銜接器(BiKE)或三特異性NK細胞銜接器(TriKE)（例如不

具有Fc）或雙特異性抗體（例如具有Fc）一起投予：NK細胞活化受體（例如CD16A）、C型凝集素受體（CD94/NKG2C、NKG2D、NKG2E/H、及NKG2F）、天然細胞毒性受體（NKp30、NKp44、及NKp46）、殺手細胞C型凝集素樣受體(NKp65, NKp80)、Fc受體FcγR（其介導抗體依賴性細胞毒性）、SLAM家族受體（例如2B4、SLAM6、及SLAM7）、殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)（KIR-2DS及KIR-3DS）、DNAM-1、及CD137 (41BB)。可共投予的說明性抗CD16雙特異性抗體、BiKE、或TriKE包括AFM26 (BCMA/CD16A)及AFM-13 (CD16/CD30)。視情況，抗CD16結合雙特異性分子可具有或可不具有Fc。可共投予的說明性雙特異性NK細胞銜接器靶向CD16及如本文所述之一或多種腫瘤相關抗原，包括例如CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD123、EGFR、EpCAM、神經節苷酯GD2、HER2/neu、HLA第II型、及FOLR1。BiKE及TriKE係描述於例如Felices, *et al.*, *Methods Mol Biol.* (2016) 1441:333–346；Fang, *et al.*, *Semin Immunol.*(2017) 31:37-54。

*MCL1*細胞凋亡調節子，*BCL2*家族成員*(MCL1)*抑制劑

【0115】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與下列之抑制劑一起投予：MCL1細胞凋亡調節劑（BCL2家族成員）（MCL1、TM；EAT；MCL1L; MCL1S; Mcl-1；BCL2L3; MCL1-ES; bcl2-L-3；mcl1/EAT；NCBI基因ID：4170）。MCL1抑制劑之實例包括它普克雷斯(tapotoclax) (AMG-176)、AMG-397、S-64315、AZD-5991、483-LM、A-1210477、UMI-77、JKY-5-037、PRT-1419、GS-9716、及該些描述於WO2018183418、WO2016033486、及WO2017147410中者。

*SHP2*抑制劑

【0116】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與下列之抑制劑一起投予：蛋白酪胺酸磷酸酶非受體11型（PTPN11；BPTP3、CFC、JMML、METCDS、NS1、PTP-1D、PTP2C、SH-PTP2、SH-PTP3、SHP2；NCBI基因ID：5781）。SHP2抑制劑之實例包括TNO155 (SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068、RMC-4630、及該些描述於WO2018172984及WO2017211303中者。

造血祖細胞激酶*1 (HPK1)*抑制劑及降解劑

【0117】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與下列之抑制劑一起投予：促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶1（MAP4K1、HPK1；NCBI基因ID：11184）。造血祖細胞激酶1 (HPK1)抑制劑之實例包括但不限於WO2020092621、WO2018183956、WO2018183964、WO2018167147、WO2018049152、WO2020092528、WO2016205942、WO2016090300、WO2018049214、WO2018049200、WO2018049191、WO2018102366、WO2018049152、及WO2016090300中所述者。

細胞凋亡信號調節激酶*(ASK)*抑制劑

【0118】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與ASK抑制劑一起投予，例如促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶5（MAP3K5；ASK1、MAPKKK5、MEKK5；NCBI基因ID：4217）。ASK1抑制劑之實例包括該些描

述於WO2011008709 (Gilead Sciences)及WO 2013112741 (Gilead Sciences)中者。

*Bruton*氏酪胺酸激酶*(BTK)*抑制劑

【0119】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與下列之抑制劑一起投予：布魯頓氏酪胺酸激酶（BTK、AGMX1、AT、ATK、BPK、IGHD3、IMD1、PSCTK1、XLA；NCBI基因ID：695）。BTK抑制劑之實例包括(S)-6-胺基-9-(1-(丁-2-炔基)吡咯啶-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮、阿卡替尼(acalabrutinib) (ACP-196)、澤布替尼(zanubrutinib) (BGB-3111)、CB988、HM71224、依魯替尼(ibrutinib)、M-2951（伊沃替尼(evobrutinib)）、M7583、替拉替尼(tirabrutinib) (ONO-4059)、PRN-1008、司培替尼(spebrutinib) (CC-292)、TAK-020、維卡替尼(vecabrutinib)、ARQ-531、SHR-1459、DTRMWXHS-12、PCI-32765、及TAS-5315。

週期蛋白依賴性激酶*(CDK)*抑制劑

【0120】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與下列之抑制劑一起投予：週期蛋白依賴性激酶1（CDK1、CDC2；CDC28A; P34CDC2; NCBI基因ID：983）；週期蛋白依賴性激酶2（CDK2、CDKN2；p33(CDK2)；NCBI基因ID：1017）；週期蛋白依賴性激酶3（CDK3；NCBI基因ID：1018）；週期蛋白依賴性激酶4（CDK4、CMM3；PSK-J3; NCBI基因ID：1019）；週期蛋白依賴性激酶6（CDK6、MCPH12；PLSTIRE；NCBI基因ID：1021）；週期蛋白依賴性激酶7（CDK7、CAK；CAK1; HCAK；MO15;

STK1; CDKN7; p39MO15; NCBI基因ID：1022）、或週期蛋白依賴性激酶9（CDK9、TAK；C-2k；CTK1; CDC2L4; PITALRE；NCBI基因ID：1025）。CDK 1、2、3、4、6、7、及/或9之抑制劑包括阿貝馬昔布(abemaciclib)、阿伏西地(alvocidib)(HMR-1275、夫拉平度(flavopiridol)）、AT-7519、地那昔利(dinaciclib)、艾博蘭斯(ibrance)、FLX-925、LEE001、帕博西尼(palbociclib)、山姆昔布(samuraciclib)、瑞博昔布(ribociclib)、瑞戈替布(rigosertib)、西林俄(selinexor)、UCN-01、SY1365、CT-7001、SY-1365、G1T38、米西西尼(milciclib)、曲拉西利(trilaciclib)、斯目瑟替(simurosertib)水合物(TAK931)、及TG-02。

盤基蛋白域受體*(DDR)*抑制劑

【0121】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與下列之抑制劑組合：盤基蛋白域受體酪胺酸激酶1（DDR1、CAK、CD167、DDR、EDDR1、HGK2、MCK10、NEP、NTRK4、PTK3、PTK3A、RTK6、TRKE；NCBI基因ID：780）；及/或盤基蛋白域受體酪胺酸激酶2（DDR2、MIG20a、NTRKR3、TKT、TYRO10、WRCN；NCBI基因ID：4921）。DDR抑制劑之實例包括達沙替尼及該些揭示於WO2014/047624 (Gilead Sciences)、US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical)、US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals)、WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical)、及WO2013/034933 (Imperial Innovations)中者。

靶向*E3*接合酶配體接合物

【0122】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與靶向E3接合酶配體接合物一起投予。此類接合物具有目標蛋白質結合部份及E3接合酶結合部份（例如細胞凋亡蛋白抑制劑(IAP)（例如XIAP、c-IAP1、c-IAP2、NIL-IAP、Bruce、及存活(surviving)）E3泛素接合酶結合部份、Von Hippel-Lindau E3泛素接合酶(VHL)結合部份、塞勒布隆E3泛素接合酶結合部份、小鼠雙微體2同源物(MDM2) E3泛素接合酶結合部份），且可例如經由泛素路徑用於促進或增加靶向蛋白質之降解。在一些實施例中，靶向E3接合酶配體接合物包含靶向或結合本文所述之蛋白質之靶向或結合部份及E3接合酶配體或結合部份。在一些實施例中，靶向E3接合酶配體接合物包含靶向或結合選自下列之蛋白質之靶向或結合部份：Cbl原致癌基因B（CBLB；Cbl-b、Nbla00127、RNF56；NCBI基因ID：868）及缺氧誘導性因子1次單元α（HIF1A；NCBI基因ID：3091）。在一些實施例中，靶向E3接合酶配體接合物包含激酶抑制劑（例如BTK之例如小分子激酶抑制劑及E3接合酶配體或結合部份）。見例如WO2018098280。在一些實施例中，靶向E3接合酶配體接合物包含靶向或結合至介白素1 (IL-1)受體相關激酶4 (IRAK-4)；快速加速纖維肉瘤（RAF，諸如c-RAF、A-RAF、及/或B-RAF）、c-Met/p38、或BRD蛋白之結合部份；及E3接合酶配體或結合部份。見例如WO2019099926、WO2018226542、WO2018119448、WO2018223909、WO2019079701。可共投之額外靶向E3接合酶配體接合物係描述於例如WO2018237026、WO2019084026、WO2019084030、WO2019067733、WO2019043217、WO2019043208、及WO2018144649中者。

組蛋白去乙醯酶*(HDAC)*抑制劑

【0123】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與組蛋白去乙醯酶之抑制劑一起投予，例如組蛋白去乙醯酶9（HDAC9、HD7、HD7b、HD9、HDAC、HDAC7、HDAC7B、HDAC9B、HDAC9FL、HDRP、MITR；基因ID：9734）。HDAC抑制劑之實例包括阿貝司他、ACY-241、AR-42、BEBT-908、貝林司他、CKD-581、CS-055 (HBI-8000)、CUDC-907（非米司他）、恩替諾司他、吉韋諾他、莫塞諾他、帕比司他、普拉諾他、奎西諾他(JNJ-26481585)、雷米諾他、瑞科諾他、SHP-141、丙戊酸(VAL-001)、伏立諾他、替諾斯汀、雷米斯特、及恩替諾司他。

吲哚胺-吡咯-*2,3*-二加氧酶*(IDO1)*抑制劑

【0124】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與下列之抑制劑一起投予：吲哚胺2,3-二加氧酶1（IDO1；NCBI基因ID：3620）。IDO1抑制劑之實例包括BLV-0801、依波斯他(epacadostat)、啉諾朵他(linrodostat) (F-001287, BMS-986205)、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、吲哚莫德(indoximod)、NKTR-218、基於NLG-919之疫苗、PF-06840003、哌喃萘醌衍生物(SN-35837)、雷米諾他(resminostat)、SBLK-200802、及shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455、及LY-3381916。

*Janus*激酶*(JAK)*抑制劑

【0125】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與下列之抑制劑一起投予：Janus激酶1（JAK1、JAK1A、JAK1B、JTK3；NCBI基因ID：3716）；Janus激酶2（JAK2、JTK10、THCYT3；NCBI基因ID：3717）；及/或Janus激酶3（JAK3、JAK-3、JAK3_HUMAN、JAKL、L-JAK、LJAK；NCBI基因ID：3718）。JAK抑制劑之實例包括AT9283、AZD1480、巴瑞替尼(baricitinib)、BMS-911543、非達替尼(fedratinib)、費戈替尼(GLPG0634)、甘多替尼(gandotinib) (LY2784544)、INCB039110（伊他替尼(itacitinib)）、來他替尼(lestaurtinib)、莫羅替尼(momelotinib) (CYT0387)、伊格替尼(ilginatinib)順丁烯二酸鹽(NS-018)、帕瑞替尼(pacritinib) (SB1518)、皮非替尼(peficitinib) (ASP015K)、魯索替尼(ruxolitinib)、托法替尼(tofacitinib)（舊名塔索替尼(tasocitinib)）、INCB052793、及XL019。

離胺醯基氧化酶樣蛋白*(LOXL)*抑制劑

【0126】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與LOXL蛋白質之抑制劑一起投予，例如LOXL1（NCBI基因ID：4016）、LOXL2（NCBI基因ID：4017）、LOXL3（NCBI基因ID：84695）、LOXL4（NCBI基因ID：84171）、及/或LOX（NCBI基因ID：4015）。LOXL2抑制劑之實例包括WO 2009017833 (Arresto Biosciences)、WO 2009035791 (Arresto Biosciences)、及WO 2011097513 (Gilead Biologics)描述之抗體。

基質金屬蛋白酶*(MMP)*抑制劑

【0127】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與基質金屬肽酶(MMP)之抑制劑一起投予，例如下列之抑制劑：MMP1（NCBI基因ID：4312）、MMP2（NCBI基因ID：4313）、MMP3（NCBI基因ID：4314）、MMP7（NCBI基因ID：4316）、MMP8（NCBI基因ID：4317）、MMP9（NCBI基因ID：4318）；MMP10（NCBI基因ID：4319）；MMP11（NCBI基因ID：4320）；MMP12（NCBI基因ID：4321）、MMP13（NCBI基因ID：4322）、MMP14（NCBI基因ID：4323）、MMP15（NCBI基因ID：4324）、MMP16（NCBI基因ID：4325）、MMP17（NCBI基因ID：4326）、MMP19（NCBI基因ID：4327）、MMP20（NCBI基因ID：9313）、MMP21（NCBI基因ID：118856）、MMP24（NCBI基因ID：10893）、MMP25（NCBI基因ID：64386）、MMP26（NCBI基因ID：56547）、MMP27（NCBI基因ID：64066）、及/或MMP28（NCBI基因ID：79148）。MMP9抑制劑之實例包括馬立馬司他(marimastat) (BB-2516)、西馬司他(cipemastat) (Ro 32-3555)、GS-5745（安德西單抗(andecaliximab)）、及該些描述於WO 2012027721 (Gilead Biologics)中者。

*RAS*及*RAS*路徑抑制劑

【0128】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與下列之抑制劑一起投予：KRAS原致癌基因（GTP酶）（KRAS；又名NS；NS3; CFC2; RALD；K-Ras；KRAS1; KRAS2; RASK2; KI-RAS；C-K-RAS；K-RAS2A; K-RAS2B; K-RAS4A; K-RAS4B; c-Ki-ras2；NCBI基因ID：3845）；NRAS原致癌基因（GTP酶）（NRAS；又名NS6；CMNS；NCMS；ALPS4; N-

ras；NRAS1; NCBI基因ID：4893）或HRAS原致癌基因，GTP酶（HRAS；又名CTLO；KRAS；HAMSV；HRAS1; KRAS2; RASH1; RASK2; Ki-Ras；p21ras; C-H-RAS；c-K-ras；H-RASIDX；c-Ki-ras；C-BAS/HAS；C-HA-RAS1; NCBI基因ID：3265）。Ras抑制劑可在多核苷酸（例如轉錄抑制劑）或多肽（例如GTP酶抑制劑）層級上抑制Ras。在一些實施例中，抑制劑靶向Ras途徑中之一或多種蛋白，例如抑制EGFR、Ras、Raf (A-Raf、B-Raf、C-Raf)、MEK (MEK1、MEK2)、ERK、PI3K、AKT、及mTOR中之一或多者。可共投之例示性K-Ras抑制劑包括索托拉西布(sotorasib) (AMG-510)、COTI-219、ARS-3248、WDB-178、BI-3406、BI-1701963、SML-8-73-1 (G12C)、阿達格拉西布(adagrasib) (MRTX-849)、ARS-1620 (G12C)、SML-8-73-1 (G12C)、化合物3144 (G12D)、Kobe0065/2602 (Ras GTP)、RT11、MRTX-849 (G12C)、及K-Ras(G12D)選擇性抑制肽，包括KRpep-2及KRpep-2d。例示性*KRAS* mRNA抑制劑包括抗KRAS U1轉接蛋白、AZD-4785、siG12D-LODER™、及siG12D胞外體。可共投之例示性MEK抑制劑包括畢尼替尼、考比替尼、PD-0325901、派嗎色替、RG-7304、司美替尼、曲美替尼、及該些描述於以下及本文中者。可共投之例示性Raf二聚體抑制劑包括BGB-283、HM-95573、LXH-254、LY-3009120、RG7304、及TAK-580。可共投之例示性ERK抑制劑包括LTT-462、LY-3214996、MK-8353、拉沃替尼(ravoxertinib)、及優立替尼(ulixertinib)。可共投之例示性Ras GTP酶抑制劑包括瑞戈替布。可共投之例示性PI3K抑制劑包括艾德昔布(idelalisib) (Zydelig®)、艾培昔布(alpelisib)、布帕昔布(buparlisib)、皮克昔布(pictilisib)、英沃昔布(inavolisib) (RG6114)、ASN-003。可共投之例示性AKT抑制劑包括卡瓦替布及GSK2141795。可共投之例示性PI3K/mTOR抑制

劑包括達妥昔布(dactolisib)、奧米昔布(omipalisib)、沃塔昔布(voxtalisib)、吉達昔布(gedatolisib)、GSK2141795、GSK-2126458、英沃昔布(RG6114)、賽泮替布(sapanisertib)、ME-344、西羅莫司（口服奈米非晶配方，癌症）、拉塞米辛(racemetyrosine)（TYME-88（mTOR/細胞色素P450 3A4））、坦羅莫司(temsirolimus) (TORISEL®, CCI-779)、CC-115、安踏瑟替(onatasertib) (CC-223)、SF-1126、及PQR-309（必米昔布(bimiralisib)）。在一些實施例中，具有CDKN2A突變之Ras驅動癌症（例如NSCLC）可藉由共投MEK抑制劑司美替尼及CDK4/6抑制劑帕博西尼來抑制。見例如Zhou, *et al.*, *Cancer Lett.*2017 Nov 1; 408:130-137。此外，K-RAS及突變體N-RAS可藉由不可逆ERBB1/2/4抑制劑來那替尼來減少。見例如Booth, *et al.*, *Cancer Biol Ther.*2018 Feb 1; 19(2):132-137。

致裂物質活化蛋白激酶*(MEK)*抑制劑

【0129】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與下列之抑制劑一起投予：促分裂原活化蛋白激酶激酶7（MAP2K7、JNKK2、MAPKK7、MEK、MEK 7、MKK7、PRKMK7、SAPKK-4、SAPKK4；NCBI基因ID：5609）。MEK抑制劑之實例包括安奎諾爾、畢尼替尼、考比替尼(GDC-0973, XL-518)、MT-144、司美替尼(AZD6244)、索拉非尼、曲美替尼(GSK1120212)、阿普色替+曲美替尼、PD-0325901、派嗎色替、LTT462、AS703988、CC-90003、及瑞法替尼。

磷脂醯肌醇*3*-激酶*(PI3K)*抑制劑

【0130】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與磷脂醯肌醇-4,5-雙磷酸3-激酶催化次單元之抑制劑一起投予，例如磷脂醯肌醇-4,5-雙磷酸3-激酶催化次單元α（PIK3CA、CLAPO、CLOVE、CWS5、MCAP、MCM、MCMTC、PI3K、PI3K-α、p110-α；NCBI基因ID：5290）；磷脂醯肌醇-4,5-雙膦酸鹽3-激酶酶催化性次單元β（PIK3CB、P110BETA、PI3K、PI3KBETA、PIK3C1；NCBI基因ID：5291）；磷脂醯肌醇-4,5-雙膦酸鹽3-激酶酶催化性次單元γ（PIK3CG、PI3CG、PI3K、PI3Kγ、PIK3、p110γ、p120-PI3K；基因ID：5494）；及/或磷脂醯肌醇-4,5-雙膦酸鹽3-激酶酶催化性次單元δ（PIK3CD、APDS、IMD14、P110δ、PI3K、p110D，NCBI基因ID：5293）。在一些實施例中，PI3K抑制劑係泛PI3K抑制劑。PI3K抑制劑之實例包括ACP-319、AEZA-129、AMG-319、AS252424、AZD8186、BAY 10824391、BEZ235、布帕昔布(BKM120)、BYL719（艾培昔布）、CH5132799、考班昔布(copanlisib) (BAY 80-6946)、杜維昔布(duvelisib)、GDC-0032、GDC-0077、GDC-0941、GDC-0980、GSK2636771、GSK2269557、艾德昔布(Zydelig®)、INCB50465、IPI-145、IPI-443、IPI-549、KAR4141、LY294002、LY3023414、MLN1117、OXY111A、PA799、PX-866、RG7604、瑞戈替布、RP5090、RP6530、SRX3177、泰斯昔布(taselisib)、TG100115、TGR-1202（溫布昔布(umbralisib)）、TGX221、WX-037、X-339、X-414、XL147 (SAR245408)、XL499、XL756、渥曼青黴素(wortmannin)、ZSTK474、及描述於WO2005113556 (ICOS)、WO 2013/052699 (Gilead Calistoga)、WO2013116562 (Gilead Calistoga)、WO2014100765 (Gilead Calistoga)、

WO2014100767 (Gilead Calistoga)、及WO2014201409 (Gilead Sciences)中之化合物。

脾臟酪胺酸激酶*(SYK)*抑制劑

【0131】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與脾臟相關酪胺酸激酶（SYK、p72-Syk，NCBI基因ID：6850）之抑制劑一起投予。SYK抑制劑之實例包括6-(1H-吲唑-6-基)-N-(4-N-味啉基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-8-胺、BAY-61-3606、賽度替尼(cerdulatinib) (PRT-062607)、恩妥替尼(entospletinib)、福他替尼(fostamatinib) (R788)、HMPL-523、NVP-QAB 205 AA、R112、R343、塔馬替尼(tamatinib) (R406)、古薩替尼(ASN-002)、及該些描述於US8450321 (Gilead Connecticut)及US20150175616中者。

類鐸受體*(TLR)*促效劑

【0132】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與類鐸受體(TLR)之促效劑一起投予，例如TLR1（NCBI基因ID：7096）、TLR2（NCBI基因ID：7097）、TLR3（NCBI基因ID：7098）、TLR4（NCBI基因ID：7099）、TLR5（NCBI基因ID：7100）、TLR6（NCBI基因ID：10333）、TLR7（NCBI基因ID：51284）、TLR8（NCBI基因ID：51311）、TLR9（NCBI基因ID：54106）、及/或TLR10（NCBI基因ID：81793）之促效劑。可共投予的TLR7促效劑之實例包括DS-0509、GS-9620（維沙莫德(vesatolimod)）、維沙莫德類似物、LHC-165、TMX-101（咪喹莫特）、GSK-2245035、雷西喹莫特(resiquimod)、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-

465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、林托普(Limtop)、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7795、BDB-001、DSP-0509、及下列中所揭示之化合物：US20100143301 (Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences)、及US20090047249 (Gilead Sciences)、US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014056953 (Janssen)、WO2014076221 (Janssen)、WO2014128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、及US20130251673 (Novira Therapeutics)。可共投予的TLR7/TLR8促效劑係NKTR-262。可共投予的TLR8促效劑之實例包括E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫特(motolimod)、雷西喹莫特、GS-9688、VTX-1463、VTX-763、3M-051、3M-052、及下列中所揭示之化合物：US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx

Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、及US20130251673 (Novira Therapeutics)。可共投予的TLR9促效劑之實例包括AST-008、CMP-001、IMO-2055、IMO-2125、利騰莫特(litenimod)、MGN-1601、BB-001、BB-006、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿托莫特(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、勒托莫德(leftolimod) (MGN-1703)、CYT-003、CYT-003-QbG10、及PUL-042。TLR3促效劑之實例包括瑞他立德(rintatolimod)、poly-ICLC、RIBOXXON®、Apoxxim、RIBOXXIM®、IPH-33、MCT-465、MCT-475、及ND-1.1。

酪胺酸激酶抑制劑*(TKI)*

【0133】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與酪胺酸激酶抑制劑(TKI)一起投予。TKI可靶向表皮生長因子受體(EGFR)及纖維母細胞生長因子(FGF)、血小板衍生生長因子(PDGF)、及血管內皮生長因子(VEGF)之受體。TKI之實例包括但不限於阿法替尼(afatinib)、ARQ-087（德贊替尼(derazantinib)）、asp5878、AZD3759、AZD4547、伯舒替尼(bosutinib)、布格替尼、卡博替尼、西地尼布、克諾拉尼(crenolanib)、達可替尼(dacomitinib)、達沙替尼、多韋替尼、E-6201、厄達替尼(erdafitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、吉列替尼(ASP-2215)、FP-1039、HM61713、埃克替尼(icotinib)、伊馬替尼、KX2-391 (Src)、拉帕替尼(lapatinib)、來他替尼、樂伐替尼、米哚妥林、尼達尼布(nintedanib)、ODM-203、奧希替尼(AZD-9291)、普納替尼、波齊替尼(poziotinib)、喹雜替尼、拉多替尼(radotinib)、羅西替尼

(rociletinib)、索凡替尼(sulfatinib) (HMPL-012)、舒尼替尼、法米替尼L-蘋果酸鹽、(MAC-4)、替沃尼布(tivoanib)、TH-4000、及MEDI-575（抗PDGFR抗體）。例示性EGFR靶向劑包括來那替尼、圖卡替尼(ONT-380)、特色瓦替尼、莫泊替尼(TAK-788)、DZD-9008、伐利替尼、必氟替尼(ACEA-0010)、EGF816（那紮替尼）、奧莫替尼(olmutinib) (BI-1482694)、奧希替尼(AZD-9291)、AMG-596 (EGFRvIII/CD3)、力法芬尼(lifirafenib) (BGB-283)、維必施(vectibix)、拉澤替尼(lazertinib) (LECLAZA®)、及揭示於下列中之化合物：Booth, et al., Cancer Biol Ther.2018 Feb 1; 19(2):132-137。靶向EGFR之抗體包括但不限於莫多妥昔單抗(modotuximab)、西妥昔單抗薩羅他康(cetuximab sarotalocan) (RM-1929)、塞里班土單抗、耐昔妥珠單抗、德帕妥昔珠單抗莫福汀(depatuxizumab mafodotin) (ABT-414)、托木妥昔單抗(tomuzotuximab)、德帕妥昔珠單抗(ABT-806)、及西妥昔單抗。

化學治療劑

【0134】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與化學治療劑或抗贅瘤劑一起投予。

【0135】 如本文中所使用，用語「化學治療劑(chemotherapeutic agent/chemotherapeutic)」（或在以化學治療劑治療之情況下之「化學療法(chemotherapy)」）意欲包含可用於治療癌症之任何非蛋白質（例如非肽）化學化合物。化學治療劑之實例包括但不限於：烷化劑，諸如噻替派及環磷醯胺(CYTOXAN®)；烷基磺酸酯，諸如白消安、英丙舒凡(improsulfan)、及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯佐替派(benzodepa)、卡波醌(carboquone)、美妥

替呱(meturedepa)、及烏瑞替派(uredepa)；乙烯亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺(altretamine)、三乙烯三聚氰胺、三乙烯磷醯胺、三乙烯硫磷醯胺、及三羥甲基三聚氰胺；乙醯精寧(acetogenin)，例如布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone)；喜樹鹼，包括合成類似物托泊替康；苔蘚蟲素、海洋抑素(callystatin)；CC-1065，包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)、及比折來新(bizelesin)合成類似物；念珠藻素(cryptophycin)，特別是念珠藻素1及念珠藻素8；海兔毒素(dolastatin)；雙聯黴素，包括合成類似物KW-2189及CBI-TMI；艾榴塞洛素(eleutherobin)；5-氮雜胞苷；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；沙考地汀(sarcodictyin)；海綿抑素(spongistatin)；氮芥，諸如氯芥苯丁酸、萘氮芥(chlornaphazine)、環磷醯胺、葡磷醯胺(glufosfamide)、伊沃醯胺(evofosfamide)、苯達莫司汀、雌二醇氮芥(estramustine)、依弗醯胺、二氯甲二乙胺(mechlorethamine)、二氯甲二乙胺氧化物鹽酸鹽、黴法蘭、新恩比興(novembichin)、芬司特瑞(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲洛磷胺(trofosfamide)、及尿嘧啶氮芥；亞硝基尿素，諸如卡莫司汀、吡葡亞硝脲(chlorozotocin)、福莫司汀(foremustine)、洛莫司汀、尼氮芥(nimustine)、及雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素（例如卡利奇黴素，特別是卡利奇黴素γII及卡利奇黴素phiI1）、達內黴素(dynemicin)，包括達內黴素A、雙膦酸鹽，諸如氯屈膦酸鹽(clodronate)、埃斯培拉黴素(esperamicin)、新抑癌素(neocarzinostatin)發色團及相關色素蛋白烯二炔抗生素發色團、阿克拉黴素(aclacinomycin)、放線菌素、安曲黴素(authramycin)、氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素、放線菌素C、卡拉星(carabicin)、卡尼米辛(carrninomycin)、嗜癌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycin)、放線菌素D、道諾黴素、地托比星

(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、阿黴素（包括N-味啉基-阿黴素、氰基N-味啉基-阿黴素、2-吡咯啉-阿黴素、及去氧阿黴素(deoxydoxorubicin)）、泛艾黴素、依索比星(esorubicin)、艾達黴素、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素，諸如絲裂黴素C、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(porfiromycin)、嘌呤黴素、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈佐星、殺結核菌素(tubercidin)、鳥苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、及佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如胺甲喋呤及5-氟脲嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如德莫喋呤(demopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、及三甲喋呤；嘌呤類似物，諸如克拉屈濱、噴司他丁、氟達拉濱、6-巰嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、及硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-硫唑脲嘧啶(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷、二去氧尿苷、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、及氟尿苷；雄性激素，諸如卡魯睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、及睾內酯(testolactone)；抗腎上腺劑，諸如胺魯米特、米托坦、及曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如醛葉酸(frolinic acid)；放射治療劑，諸如鐳-223；新月毒素(trichothecene)，特別是T-2毒素、韋拉庫林A (verracurin A)、桿孢菌素A (roridin A)及安奎定(anguidine)；類紫杉醇(taxoid)，諸如太平洋紫杉醇(TAXOL®)、亞柏杉(abraxane)、多西紫杉醇(TAXOTERE®)、卡巴他賽、BIND-014、替司他賽(tesetaxel)；薩必沙布林(sabizabulin) (Veru-111)；鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑、NC-6004奈鉑

(nanoplatin)；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吖啶(amsacrine)；赫布西爾(hestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；艾弗欣(elformthine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；埃博黴素；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基尿素；蘑菇多糖(lentinan)；菊白葉酸(leucovorin)；氯尼達明(lonidamine)；類美坦素(maytansinoid)諸如美坦素及安絲菌素；米托胍腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；二胺硝吖啶(nitracrine)；噴司他汀(pentostatin)；凡那明(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；氟嘧啶；醛葉酸(folinic acid)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼(2-ethylhydrazide)；丙卡巴肼(procarbazine)；多醣-K (PSK)；雷佐生(razoxane)；利索新(rhizoxin)；西索菲蘭(sizofiran)；鍺螺胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；曲貝替定(trabectedin)、三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2"-三氯三乙胺(trichlorotriemylamine)；胺甲酸酯；長春地辛(vindesine)；達卡巴仁；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；伽托辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷（「Ara-C」）；環磷醯胺；賽派塔(thiopeta)；氯芥苯丁酸；吉西他濱(GEMZAR®)；6-硫鳥嘌呤；巯嘌呤；甲胺喋呤；長春鹼；鉑；依託泊苷(VP-16)；依弗醯胺；米托蒽醌(mitroxantrone)；長春新鹼(vancristine)；長春瑞濱(NAVELBINE®)；諾安托(novantrone)；替尼泊苷；依達曲沙(edatrexate)；道諾黴素(daunomycin)；胺喋呤；希羅達(xeoloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑

RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DFMO)；類視色素，諸如視黃酸；卡培他濱；NUC-1031; FOLFOX（醛葉酸、5-氟尿嘧啶、奧沙利鉑）；FOLFIRI（醛葉酸、5-氟尿嘧啶、伊立替康）；FOLFOXIRI（醛葉酸、5-氟尿嘧啶、奧沙利鉑、伊立替康）、FOLFIRINOX（醛葉酸、5-氟尿嘧啶、伊立替康、奧沙利鉑）、及以上任一者之醫藥上可接受之鹽、酸、或衍生物。此類藥劑可接合至本文所述之抗體或任何靶向劑上以產生抗體-藥物接合物(ADC)或靶向藥物接合物。

抗荷爾蒙劑

【0136】 亦包括於「化學治療劑」之定義中的是抗荷爾蒙劑，諸如抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)、酶芳香酶之抑制劑、抗雄性激素、及作用為調節或抑制荷爾蒙對腫瘤作用之以上任一者之醫藥上可接受之鹽、酸、或衍生物。

【0137】 抗雌激素及SERM之實例包括它莫西芬（包括NOLVADEXTM）、雷洛昔芬(raloxifene)、曲洛昔芬(droloxifene)、4-羥基它莫西芬、曲沃昔芬(trioxifene)、鹽酸雷洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)、及托瑞米芬(toremifene) (FARESTON®)。

【0138】 酶芳香酶之抑制劑調節腎上腺中之雌激素生產。實例包括4(5)-咪唑、胺魯米特、甲地孕酮乙酸酯(MEGACE®)、依西美坦、福美坦、法倔唑、伏氯唑(RIVISOR®)、來曲唑(FEMARA®)、及阿那曲唑(ARIMIDEX®)。

【0139】 抗雄性激素之實例包括阿帕魯醯胺(apalutamide)、阿比特龍、恩雜魯胺、氟他胺、加利特隆(galeterone)、尼魯米特、比卡魯胺、亮丙瑞林、

戈舍瑞林、ODM-201、APC-100、ODM-204、恩博沙(enobosarm) (GTX-024)、達魯胺(darolutamide)、及IONIS-AR-2.5Rx（反義）。

【0140】 實例助孕素受體拮抗劑包括奧那司酮。額外助孕素靶向劑包括TRI-CYCLEN LO（降雄甾炔酮(norethindrone) +乙炔雌二醇）、諾孕酯(norgestimate) +炔雌醇(ethinylestradiol) (Tri-Cyclen)、及左炔諾孕酮(levonorgestrel)。

抗血管生成劑

【0141】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與抗血管生成劑一起投予。可共投之抗血管生成劑包括類視色素酸及其衍生物、2-甲氧雌二醇(methoxyestradiol)、ANGIOSTATIN®、ENDOSTATIN®、瑞戈非尼、尼庫拉布(necuparanib)、蘇拉明(suramin)、鯊胺(squalamine)、金屬蛋白酶組織抑制劑1、金屬蛋白酶組織抑制劑2、纖維蛋白溶酶原活化物抑制劑-1、纖維蛋白溶酶原活化物抑制劑2、軟骨衍生性抑制劑、太平洋紫杉醇（白蛋白結合型太平洋紫杉醇）、血小板因子4、硫酸魚精蛋白（鮭精蛋白）、硫酸化幾丁質衍生物（自皇后蟹殼製備）、硫酸化多醣肽聚醣複合體(sp-pg)、星孢菌素(staurosporine)、基質代謝調節劑包括脯胺酸類似物諸如l-吖咀-2-羧酸(LACA)、順羥基脯胺酸、d,I-3,4-去氫脯胺酸、硫脯胺酸、α,α'-二吡啶基、β-胺基丙腈反丁烯二酸鹽、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3h)-噁唑啉酮、甲胺喋呤、米托蒽醌、肝素、干擾素、2巨球蛋白-血清、金屬蛋白酶雞抑制劑3 (ChIMP-3)、胰凝乳蛋白酶抑制劑(chymostatin)、β-環糊精十四硫酸酯、艾尼米欣(eponemycin)、煙黴素(fumagillin)、硫蘋果酸金鈉、d-青黴胺、β-1-抗膠原蛋白酶-血清、α-2-抗血漿

素、比生群、氯苯紮利二鈉(lobenzarit disodium)、n-2-羧基苯基-4-氯鄰胺苯甲酸二鈉或「CCA」、沙利度胺(thalidomide)、血管抑制性類固醇、羧基胺基咪唑、金屬蛋白酶抑制劑諸如BB-94、S100A9抑制劑諸如他喹莫德。其他抗血管生成劑包括抗體，較佳地針對這些血管生成生長因子之單株抗體：β-FGF、α-FGF、FGF-5、VEGF異構體、VEGF-C、HGF/SF、及Ang-1/Ang-2。可共投之抗VEGFA抗體之實例包括貝伐珠單抗(bevacizumab)、凡努西珠單抗(vanucizumab)、氟西匹單抗(faricimab)、迪帕西單抗(dilpacimab) (ABT-165; DLL4/VEGF)、或納維希單抗(navicixizumab) (OMP-305B83; DLL4/VEGF)。

抗纖維化劑

【0142】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與抗纖維化劑一起投予。可共投之抗纖維化劑包括化合物諸如β-胺基丙腈(BAPN)，以及揭示於US4965288中與離胺醯基氧化酶之抑制劑有關的化合物及其於治療與膠原蛋白異常沉積相關聯之疾病及病況之用途及US4997854中與抑制LOX以治療各種病理纖維化狀態有關的化合物，其係以引用方式併入本文中。進一步例示性抑制劑係描述於US4943593中與諸如2-異丁基-3-氟-、氯-、或溴-丙烯胺有關的化合物、US5021456、US5059714、US5120764、US5182297、US5252608中與2-(1-萘基氧基甲基)-3-氟丙烯胺有關的化合物、及US 20040248871中的化合物，其係以引用方式併入本文中。

【0143】 例示性抗纖維化劑亦包括與離胺醯基氧化酶之活性部位之羰基反應的一級胺，及更具體地該些在與羰基結合後生產藉由共振穩定化之產物者，諸如下列一級胺：乙二胺(emylenemamine)、肼、苯肼、及其衍生物；半卡

肼(semicarbazide)及尿素衍生物；胺基腈，諸如BAPN或2-硝基乙胺；不飽和或飽和鹵胺，諸如2-溴-乙胺、2-氯乙胺、2-三氟乙胺、3-溴丙胺、及對鹵苄基胺；及硒代升半胱胺酸內酯。

【0144】 其他抗纖維化劑係穿透或不穿透細胞之銅螯合劑。例示性化合物包括間接抑制劑，其阻斷源自藉由離胺醯基氧化酶對離胺醯基及羥基離胺醯基殘基之氧化去胺的醛衍生物。實例包括硫醇胺，特別是D-青黴胺及其類似物，諸如2-胺基-5-巯基-5-甲基己酸、D-2-胺基-3-甲基-3-((2-乙醯胺基乙基)二硫基)丁酸、對2-胺基-3-甲基-3-((2-胺乙基)二硫基)丁酸、鈉-4-((對1-二甲基-2-胺基-2-羧基乙基)二硫基)丁烷硫酸鹽(sulphurate)、2-乙醯胺基乙基-2-乙醯胺基乙硫醇磺酸鹽(sulphanate)、及鈉-4-巯基丁烷亞磺酸鹽(sulphinate)三水合物。

消炎劑

【0145】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與消炎劑一起投予。實例消炎劑包括但不限於下列中之一或多者之抑制劑：精胺酸酶（ARG1（NCBI基因ID：383）、ARG2（NCBI基因ID：384））、碳酸酐酶（CA1（NCBI基因ID：759）、CA2（NCBI基因ID：760）、CA3（NCBI基因ID：761）、CA4（NCBI基因ID：762）、CA5A（NCBI基因ID：763）、CA5B（NCBI基因ID：11238）、CA6（NCBI基因ID：765）、CA7（NCBI基因ID：766）、CA8（NCBI基因ID：767）、CA9（NCBI基因ID：768）、CA10（NCBI基因ID：56934）、CA11（NCBI基因ID：770）、CA12（NCBI基因ID：771）、CA13（NCBI基因ID：377677）、CA14（NCBI基因ID：23632））、前列腺素-內過氧化物合成酶1（PTGS1、COX-1；NCBI基因ID：

5742）、前列腺素-內過氧化物合成酶2（PTGS2、COX-2；NCBI基因ID：5743）、分泌磷脂酶A2、前列腺素E合成酶（PTGES、PGES；基因ID：9536）、花生四烯酸酯5-脂肪加氧酶（ALOX5、5-LOX；NCBI基因ID：240）、可溶性環氧化物水解酶2（EPHX2、SEH；NCBI基因ID：2053）、及/或致裂物質活化蛋白激酶激酶激酶8（MAP3K8、TPL2；NCBI基因ID：1326）。在一些實施例中，抑制劑係雙重抑制劑，例如COX-2/COX-1、COX-2/SEH、COX-2/CA、COX-2/5-LOX之雙重抑制劑。

【0146】　可共投之前列腺素-內過氧化物合成酶1（PTGS1、COX-1；NCBI基因ID：5742）之抑制劑之實例包括莫苯唑酸(mofezolac)、GLY-230、及TRK-700。

【0147】　可共投之前列腺素-內過氧化物合成酶2（PTGS2、COX-2；NCBI基因ID：5743）之抑制劑之實例包括雙氯芬酸、美洛昔康、帕瑞昔布、依托昔布、AP-101、塞來昔布、AXS-06、雙氯芬酸鉀、DRGT-46、AAT-076、美索舒利、羅美昔布、美洛昔康、伐地昔布、紮托洛芬、尼美舒利、阿尼紮芬、阿普昔布、西米昔布、德拉昔布、氟咪唑、非羅昔布、馬瓦昔布、NS-398、帕米格雷、帕瑞昔布、羅苯昔布、羅非昔布、茱萸鹼、替馬昔布、及紮托洛芬。可共投之雙重COX1/COX2抑制劑之實例包括HP-5000、氯諾昔康、三木甲胺克妥洛、溴芬酸鈉、ATB-346、HP-5000。可共投之雙重COX-2/碳酸酐酶(CA)抑制劑之實例包括帕馬考昔及艾瑞昔布。

【0148】　可共投之分泌磷脂酶A2、前列腺素E合成酶（PTGES、PGES；基因ID：9536）之抑制劑之實例包括LY3023703、GRC 27864、及描述於WO2015158204、WO2013024898、WO2006063466、WO2007059610、

WO2007124589、WO2010100249、WO2010034796、WO2010034797、WO2012022793、WO2012076673、WO2012076672、WO2010034798、WO2010034799、WO2012022792、WO2009103778、WO2011048004、WO2012087771、WO2012161965、WO2013118071、WO2013072825、WO2014167444、WO2009138376、WO2011023812、WO2012110860、WO2013153535、WO2009130242、WO2009146696、WO2013186692、WO2015059618、WO2016069376、WO2016069374、WO2009117985、WO2009064250、WO2009064251、WO2009082347、WO2009117987、及WO2008071173中之化合物。進一步發現二甲雙胍阻抑COX2/PGE2/STAT3軸，且可共投。見例如Tong, *et al.*, *Cancer Lett.*(2017) 389:23-32；及Liu, *et al.*, *Oncotarget.*(2016) 7(19):28235-46。

【0149】 可共投之碳酸酐酶（例如CA1（NCBI基因ID：759）、CA2（NCBI基因ID：760）、CA3（NCBI基因ID：761）、CA4（NCBI基因ID：762）、CA5A（NCBI基因ID：763）、CA5B（NCBI基因ID：11238）、CA6（NCBI基因ID：765）、CA7（NCBI基因ID：766）、CA8（NCBI基因ID：767）、CA9（NCBI基因ID：768）、CA10（NCBI基因ID：56934）、CA11（NCBI基因ID：770）、CA12（NCBI基因ID：771）、CA13（NCBI基因ID：377677）、CA14（NCBI基因ID：23632）中之一或多者）之抑制劑之實例包括乙醯偶氮胺、甲唑醯胺、多佐胺(dorzolamide)、唑尼沙胺(zonisamide)、布林佐胺(brinzolamide)、及雙氯非那胺(dichlorphenamide)。可共投之雙重COX-2/CA1/CA2抑制劑包括CG100649。

【0150】 可共投之花生四烯酸酯5-脂肪加氧酶（ALOX5、5-LOX；NCBI基因ID：240）之抑制劑之實例包括甲氯芬那酸鈉、齊留通。

【0151】 可共投之可溶性環氧化物水解酶2（EPHX2、SEH；NCBI基因ID：2053）之雙重抑制劑包括描述於WO2015148954中之化合物。可共投之COX-2/SEH之雙重抑制劑包括描述於WO2012082647中之化合物。可共投之SEH及脂肪酸醯胺水解酶（FAAH；NCBI基因ID：2166）之雙重抑制劑包括描述於WO2017160861中之化合物。

【0152】 可共投之致裂物質活化蛋白激酶激酶激酶8（MAP3K8、腫瘤進展基因座-2、TPL2；NCBI基因ID：1326）之抑制劑之實例包括GS-4875、GS-5290、BHM-078、及下列中所述者：WO2006124944、WO2006124692、WO2014064215、WO2018005435、Teli, *et al., J Enzyme Inhib Med Chem.*(2012) 27(4):558-70；Gangwall, *et al., Curr Top Med Chem.*(2013) 13(9):1015-35；Wu, *et al., Bioorg Med Chem Lett.*(2009) 19(13):3485-8；Kaila, *et al., Bioorg Med Chem.*(2007) 15(19):6425-42；及Hu, *et al., Bioorg Med Chem Lett.*(2011) 21(16):4758-61。

腫瘤氧合劑

【0153】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與促進或增加腫瘤氧合或再氧合、或防止或減少腫瘤缺氧之藥劑一起投予。可共投予的說明性藥劑包括例如缺氧誘導性因子-1α (HIF-1α)抑制劑，諸如PT-2977、PT-2385；VEGF抑制劑，諸如貝伐珠單抗(bevasizumab)、IMC-3C5、GNR-011、塔尼比單抗(tanibirumab)、LYN-00101、ABT-165；及/或氧載劑蛋白（例如血

基質一氧化氮及/或氧結合蛋白(HNOX)），諸如描述於WO2007137767、WO2007139791、WO2014107171、及WO2016149562中之OMX-302及HNOX蛋白。

免疫治療劑

【0154】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與免疫治療劑一起投予。在一些實施例中，免疫治療劑係抗體。可共投之實例免疫治療劑包括：阿巴伏單抗(abagovomab)、AB308、ABP-980、阿德木單抗(adecatumumab)、阿夫妥珠單抗(afutuzumab)、阿來組單抗(alemtuzumab)、阿妥莫單抗(altumomab)、阿瑪西單抗(amatuximab)、麻安莫單抗(anatumomab)、阿西莫單抗(arcitumomab)、阿特珠單抗、巴維昔單抗(bavituximab)、貝妥莫單抗(bectumomab)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、比伐珠單抗(bivatuzumab)、蘭妥莫單抗(blinatumomab)、布吐西單抗(brentuximab)、卡米丹單抗(camidanlumab)、坎妥珠單抗(cantuzumab)、卡托莫西單抗(catumaxomab)、CC49、西妥昔單抗(cetuximab)、西他妥珠單抗(citatuzumab)、西妥木單抗(cixutumumab)、克里伏妥珠單抗(clivatuzumab)、康納土單抗(conatumumab)、達西珠單抗(dacetuzumab)、達洛圖單抗(dalotuzumab)、達拉單抗(daratumumab)、地莫單抗(detumomab)、地努圖希單抗(dinutuximab)、多伐尼單抗、卓西單抗(drozitumab)、杜里土單抗(duligotumab)、杜西吉土單抗(dusigitumab)、依美昔單抗(ecromeximab)、埃洛妥珠單抗(elotuzumab)、艾米貝珠單抗(emibetuzumab)、恩斯土昔單抗(ensituximab)、鄂托默單抗(ertumaxomab)、埃達珠單抗(etaracizumab)、伐吐珠單抗(farletuzumab)、費拉妥珠單抗

(ficlatuzumab)、非吉單抗(figitumumab)、法蘭土單抗(flanvotumab)、弗妥昔單抗(futuximab)、加尼圖單抗(ganitumab)、吉妥單抗(gemtuzumab)、吉瑞昔單抗(girentuximab)、格雷巴妥木單抗(girentuximab)、伊莫單抗(ibritumomab)、伊戈伏單抗(igovomab)、伊姆加土珠單抗(imgatuzumab)、因達西單抗(indatuximab)、英妥珠單抗(inotuzumab)、英妥木單抗(intetumumab)、伊匹單抗(ipilimumab)（YERVOY®、MDX-010、BMS-734016、及MDX-101）、伊妥木單抗(iratumumab)、拉貝珠單抗(labetuzumab)、來沙木單抗(lexatumumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、洛瓦土珠單抗(lorvotuzumab)、魯卡木單抗(lucatumumab)、馬帕木單抗(mapatumumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、米拉珠單抗(milatuzumab)、明瑞莫單抗(minretumomab)、米妥莫單抗(mitumomab)、莫格利珠單抗(mogamulizumab)、莫昔土莫單抗(moxetumomab)、那莫單抗(naptumomab)、納納土單抗(narnatumab)、耐昔妥珠單抗(necitumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、諾非單抗(nofetumomab)、OBI-833、阿托珠單抗(obinutuzumab)、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、歐福杜單抗(ofatumumab)、奧拉單抗(olaratumab)、奧那組單抗(onartuzumab)、奧普珠單抗(oportuzumab)、奧戈伏單抗(oregovomab)、帕尼單抗(panitumumab)、帕薩珠單抗(parsatuzumab)、帕蘇多托克斯(pasudotox)、帕特里土單抗(patritumab)、潘妥莫單抗(pemtumomab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、平妥單抗(pintumomab)、普托木單抗(pritumumab)、拉克莫單抗(racotumomab)、拉德瑞單抗(radretumab)、雷莫蘆單抗(ramucirumab) (Cyramza®)、利妥木單抗(rilotumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、羅妥木單抗(robatumumab)、薩馬里珠單抗(samalizumab)、沙妥莫單抗(satumomab)、西羅珠單抗(sibrotuzumab)、思圖昔單抗(siltuximab)、索利

托單抗(solitomab)、辛圖珠單抗(simtuzumab)、他卡珠單抗(tacatuzumab)、他普莫單抗(taplitumomab)、泰納莫單抗(tenatumomab)、泰普洛單抗(teprotumumab)、提卡珠單抗(tigatuzumab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、土庫珠單抗(tucotuzumab)、烏妥昔單抗(ubilituximab)、維托珠單抗(veltuzumab)、沃爾希珠單抗(vorsetuzumab)、伏妥莫單抗(votumumab)、紮魯姆單抗(zalutumumab)、賽帕利單抗、及3F8。利妥昔單抗可用於治療惰性B細胞癌症，包括邊緣區淋巴瘤、WM、CLL、及小淋巴球性淋巴瘤。利妥昔單抗與化學療法劑之組合係特別有效。

【0155】 例示性治療性抗體可進一步以放射性同位素粒子諸如銦-111、釔-90（90Y-克里伏妥珠單抗）、或碘-131標示或與其組合。

【0156】 在一些實施例中，免疫治療劑係抗體-藥物接合物(ADC)。可共投予的說明性ADC包括但不限於靶向以上及本文中列出之蛋白質或抗原之藥物接合抗體、其片段、或抗體擬似物。可共投之實例ADC包括吉妥單抗、布吐西單抗、貝蘭單抗(belantamab)（例如貝蘭單抗莫福汀）、卡米丹單抗(camidanlumab)（例如卡米丹單抗特西林）、曲妥珠單抗（例如曲妥珠單抗德魯替康；曲妥珠單抗(trasuzumab)恩他新）、英妥珠單抗、格雷巴妥木單抗、阿內圖單抗(anetumab)、米維妥昔單抗(mirvetuximab)（例如米維妥昔單抗索拉夫坦辛)、德帕妥昔珠單抗、伐達妥昔單抗(vadastuximab)、拉貝珠單抗、拉迪朗妥珠單抗(ladiratuzumab)（例如拉迪朗妥珠單抗維多汀）、隆卡妥昔單抗(loncastuximab)（例如隆卡妥昔單抗特西林）、薩西土珠單抗（例如薩西土珠單抗戈維特坎）、達妥伯單抗（例如達妥伯單抗德魯替康；DS-1062; Dato-DXd）、帕特里土單抗（例如帕特里土單抗德魯替康）、立伐土珠單抗、因杜

薩土單抗(indusatumab)、保納珠單抗(polatuzumab)（例如保納珠單抗維多汀）、匹納土珠單抗(pinatuzumab)、考圖昔單抗(coltuximab)、昂普菲塔單抗(upifitamab)（例如昂普菲塔單抗里索多汀(rilsodotin)）、因達西單抗、米拉珠單抗、洛伐妥珠單抗（例如洛伐妥珠單抗特西林）、因福土單抗(enfortumab)（例如因福土單抗維多汀）、泰舒圖單抗(tisotumab)（例如泰舒圖單抗維多汀）、圖撒米坦單抗(tusamitamab)（例如圖撒米坦單抗拉夫坦辛）、迪西妥單抗(disitamab)（例如迪西妥單抗維多汀）、替利妥珠單抗(telisotuzumab)維多汀(ABBV-399)、AGS-16C3F、ASG-22ME、AGS67E、AMG172、AMG575、BAY1129980、BAY1187982、BAY94-9343、GSK2857916、Humax-TF-ADC、IMGN289、IMGN151、IMGN529、IMGN632、IMGN853、IMGC936、LOP628、PCA062、MDX-1203 (BMS936561)、MEDI-547、PF-06263507、PF-06647020、PF-06647263、PF-06664178、RG7450、RG7458、RG7598、SAR566658、SGN-CD19A、SGN-CD33A、SGN-CD70A、SGN-LIV1A、SYD985、DS-7300、XMT-1660、IMMU-130、及IMMU-140。可共投之ADC係描述於例如Lambert, *et al.*, *Adv Ther* (2017) 34:1015–1035及de Goeij, *Current Opinion in Immunology* (2016) 40:14–23。

【0157】 可接合至藥物接合抗體、其片段、或抗體擬似物之說明性治療劑（例如抗癌劑或抗癌藥物）包括但不限於單甲基奧瑞他汀E (monomethyl auristatin E, MMAE)、單甲基奧瑞他汀F (MMAF)、卡奇黴素(calicheamicin)、安絲菌素(ansamitocin)、美登素(maytansine)或其類似物（例如美坦辛/恩新(mertansine/emtansine) (DM1)、雷星/索星(ravtansine/soravtansine) (DM4))、蒽環黴素(anthracyline)（例如阿黴素、道諾黴素、泛艾黴素、艾達黴素）、吡咯并

苯并二氮呯(PBD) DNA交聯劑SC-DR002 (D6.5)、倍癌黴素、微管抑制劑(MTI)（例如紫杉烷、長春花生物鹼、埃博黴素(epothilone)）、吡咯并苯并二氮呯(PBD)或其二聚體、倍癌黴素（A、B1、B2、C1、C2、D、SA、CC-1065）、及本文中所述之其他抗癌劑或抗癌藥物。在一些實施例中，經接合至藥物接合抗體之治療劑係拓撲異構酶I抑制劑（例如喜樹鹼類似物，諸如伊立替康或其活性代謝物SN38）。在一些實施例中，可接合至藥物接合抗體、其片段、或抗體擬似物之治療劑（例如抗癌或抗腫瘤劑）包括免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，經接合之免疫檢查點抑制劑係經接合之CD274 (PDL1, PD-L1)、程式性細胞死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1)、或CTLA4之小分子抑制劑。在一些實施例中，經接合之CD274或PDCD1之小分子抑制劑係選自由GS-4224、GS-4416、INCB086550、及MAX10181所組成之群組。在一些實施例中，經接合之CTLA4之小分子抑制劑包含BPI-002。

【0158】 在一些實施例中，可共投之ADC包括靶向下列之抗體：腫瘤相關鈣信號轉導子2（TROP-2；TACSTD2; EGP-1; NCBI基因ID：4070）。例示性抗TROP-2抗體包括但不限於TROP2-XPAT (Amunix)、BAT-8003 (Bio-Thera Solutions)、TROP-2-IR700 (Chiome Bioscience)、達妥伯單抗德魯替康(Daiichi Sankyo, AstraZeneca)、GQ-1003 (Genequantum Healthcare, Samsung BioLogics)、DAC-002 (Hangzhou DAC Biotech, Shanghai Junshi Biosciences)、薩西土珠單抗戈維特坎(Gilead Sciences)、E1-3s (Immunomedics/Gilead, IBC Pharmaceuticals)、TROP2-TRACTr (Janux Therapeutics)、LIV-2008 (LivTech/Chiome, Yakult Honsha, Shanghai Henlius BioTech)、LIV-2008b (LivTech/Chiome)、抗TROP-2a (Oncoxx)、抗TROP-2b (Oncoxx)、OXG-64

(Oncoxx)、OXS-55 (Oncoxx)、人類化抗Trop2-SN38抗體接合物(Shanghai Escugen Biotechnology, TOT Biopharma)、抗Trop2抗體-CLB-SN-38接合物(Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical)、SKB-264 (Sichuan Kelun Pharmaceutical/Klus Pharma)、TROP2-Ab8 (Abmart)、Trop2-IgG (Nanjing Medical University (NMU))、90Y-DTPA-AF650 (Peking University First Hospital)、hRS7-CM (SynAffix)、89Zr-DFO-AF650 (University of Wisconsin-Madison)、抗Trop2抗體(Mediterranea Theranostic, LegoChem Biosciences)、KD-065 (Nanjing KAEDI Biotech)、及該些描述於WO2020016662 (Abmart)、WO2020249063 (Bio-Thera Solutions)、US20190048095 (Bio-Thera Solutions)、WO2013077458 (LivTech/Chiome)、EP20110783675 (Chiome)、WO2015098099 (Daiichi Sankyo)、WO2017002776 (Daiichi Sankyo)、WO2020130125 (Daiichi Sankyo)、WO2020240467 (Daiichi Sankyo)、US2021093730 (Daiichi Sankyo)、US9850312 (Daiichi Sankyo)、CN112321715 (Biosion)、US2006193865 (Immunomedics/Gilead)、WO2011068845 (Immunomedics/Gilead)、US2016296633 (Immunomedics/Gilead)、US2017021017 (Immunomedics/Gilead)、US2017209594 (Immunomedics/Gilead)、US2017274093 (Immunomedics/Gilead)、US2018110772 (Immunomedics/Gilead)、US2018185351 (Immunomedics/Gilead)、US2018271992 (Immunomedics/Gilead)、WO2018217227 (Immunomedics/Gilead)、US2019248917 (Immunomedics/Gilead)、CN111534585 (Immunomedics/Gilead)、US2021093730 (Immunomedics/Gilead)、US2021069343 (Immunomedics/Gilead)、US8435539 (Immunomedics/Gilead)、

US8435529 (Immunomedics/Gilead)、US9492566 (Immunomedics/Gilead)、WO2003074566 (Gilead)、WO2020257648 (Gilead)、US2013039861 (Gilead)、WO2014163684 (Gilead)、US9427464 (LivTech/Chiome)、US10501555 (Abruzzo Theranostic/Oncoxx)、WO2018036428 (Sichuan Kelun Pharma)、WO2013068946 (Pfizer)、WO2007095749 (Roche)、及WO2020094670 (SynAffix)中者。在一些實施例中，抗Trop-2抗體係選自hRS7、Trop-2-XPAT、及BAT-8003。在一些實施例中，抗Trop-2抗體係hRS7。在一些實施例中，hRS7係如美國專利第7,238,785號；第7,517,964號、及第8,084,583號中所揭示，其以引用方式併入本文中。在一些實施例中，抗體-藥物接合物包含抗Trop-2抗體及藉由連接子連接之抗癌劑。在一些實施例中，連接子包括揭示於USPN 7,999,083中之連接子。在一些實施例中，連接子係CL2A。在一些實施例中，抗體-藥物接合物之藥物部份係化學治療劑。在一些實施例中，化學治療劑係選自阿黴素(doxorubcin) (DOX)、表柔比星(epirubicin)、N-味啉基阿黴素(morpholinodoxorubicin)（N-味啉基-DOX）、氰基N-味啉基-阿黴素（氰基N-味啉基-DOX）、2-吡咯啉-阿黴素(2-PDOX)、CPT、10-羥基喜樹鹼(camptothecin)、SN-38、托泊替康(topotecan)、勒托替康(lurtotecan)、9-胺基喜樹鹼、9-硝基喜樹鹼、紫杉烷(taxane)、膠達納黴素(geldanamycin)、安沙黴素(ansamycin)、及埃博黴素(epothilone)。在一些實施例中，化學治療劑部份係SN-38。在一些實施例中，本文提供之抗體及/或融合蛋白係與薩西土珠單抗戈維特坎一起投予。

【0159】 在一些實施例中，可共投之ADC包括靶向下列之抗體：癌胚抗原相關細胞黏附分子1（CEACAM1；CD66a; NCBI基因ID：634）。在一些實施例中，CEACAM1抗體係hMN-14（例如描述於WO1996011013中者）。在一

些實施例中，CEACAM1-ADC係描述於WO2010093395中者（抗CEACAM-1-CL2A-SN38）。在一些實施例中，本文提供之抗體及/或融合蛋白係與CEACAM1-ADC IMMU-130一起投予。

【0160】 在一些實施例中，可共投之ADC包括靶向由人類白血球抗原複合體(HLA-DR)編碼之MHC第II型細胞表面受體之抗體。在一些實施例中，HLA-DR抗體係hL243（例如描述於WO2006094192中者）。在一些實施例中，HLA-DR-ADC係描述於WO2010093395中者（抗HLA-DR-CL2A-SN38）。在一些實施例中，本文提供之抗體及/或融合蛋白係與HLA-DR-ADC IMMU-140一起投予。

癌症基因療法及細胞療法

【0161】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與癌症基因療法及細胞療法一起投予。癌症基因療法及細胞療法包括插入正常基因至癌細胞中以置換經突變或改變之基因；基因修飾以靜默經突變之基因；直接殺滅癌細胞之基因方法；包括輸注經設計以置換病患自己的大部分免疫系統之免疫細胞以增強對癌細胞的免疫反應，或活化病患自己的免疫系統（T細胞或自然殺手細胞）以殺滅癌細胞、或找到及殺滅癌細胞；修飾細胞活性之基因方法以進一步改變針對癌症之內源性免疫反應性。

細胞療法

【0162】 在一些實施例中，本文所提供之抗體及/或融合蛋白係與一或多種細胞療法一起投予。例示性細胞療法包括但不限於共投予自然殺手(NK)細胞

群、NK-T細胞群、T細胞群、細胞介素誘導之殺手(CIK)細胞群、巨噬細胞(MAC)群、腫瘤浸潤性淋巴細胞(TIL)群、及/或樹突細胞(DC)群之一或多者。在一些實施例中，細胞療法涉及T細胞療法，例如共投α/β TCR T細胞群、γ/δ TCR T細胞群、調節T (Treg)細胞群、及/或TRuC™ T細胞群。在一些實施例中，細胞療法涉及NK細胞療法，例如共投NK-92細胞。視情況，細胞療法可涉及共投對於對象為自體、同基因、或同種異體的細胞。

【0163】 在一些實施例中，細胞療法涉及共投包含嵌合抗原受體(CAR)之細胞。在此類療法中，免疫效應細胞群係經工程改造以表現CAR，其中CAR包含腫瘤抗原結合域。在T細胞療法中，T細胞受體(TCR)係經工程改造以靶向腫瘤細胞之表面上呈現的腫瘤衍生肽。

【0164】 關於CAR之結構，在一些實施例中，CAR包含抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域。在一些實施例中，胞內域包含一級信號傳導域、共刺激域、或一級信號傳導域及共刺激域兩者。在一些實施例中，一級信號傳導域包含選自由下列所組成之群組的一或多種蛋白之功能信號傳導域：CD3 ζ、CD3 γ、CD3 δ、CD3 ε、共同FcR γ (FCERIG)、FcR β (Fc ε Rlb)、CD79a、CD79b、Fcγ RIIa、DAP10、及DAP12。

【0165】 在一些實施例中，共刺激域包含選自由下列所組成之群組的一或多種蛋白之功能域：CD27、CD28、4-1BB(CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、與CD83特異性結合之配體、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRFI)、CD160、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、

ITGAD、ITGAE、CD103、ITGAL、CD1A（NCBI基因ID：909）、CD1B（NCBI基因ID：910）、CD1C（NCBI基因ID：911）、CD1D（NCBI基因ID：912）、CD1E（NCBI基因ID：913）、ITGAM、ITGAX、ITGB1、CD29、ITGB2 (CD18, LFA-1)、ITGB7、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、及NKG2D。

【0166】 在一些實施例中，跨膜域包含選自由下列所組成之群組的蛋白之跨膜域：T細胞受體之α、β、或ζ鏈、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、KIRDS2、OX40、CD2、CD27、ICOS (CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD40、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、CD160、CD19、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7R、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD1A、CD1B、CD1C、CD1D、CD1E、ITGAE、CD103、ITGAL、ITGAM、ITGAX、ITGB1、CD29、ITGB2 (LFA-1、CD18)、ITGB7、TNFR2、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (TACTILE)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME

(SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、NKG2D、及NKG2C。

【0167】 在一些實施例中，本文所述之TCR或CAR抗原結合域或免疫治療劑（例如單特異性或多特異性抗體或其抗原結合片段或抗體擬似物）結合腫瘤相關抗原(TAA)。在一些實施例中，腫瘤相關抗原係選自由下列所組成之群組：CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1（亦稱為CD2子集1、CRACC、SLAMF7、CD319、及19A24）；C型凝集素樣分子1（CLL-1或CLECLI）；CD33;表皮生長因子受體變體III (EGFRvlll)；神經節苷酯G2 (GD2)；神經節苷酯GD3 (αNeuSAc(2-8)αNeuSAc(2-3)βDGaip(1-4)bDGIcp(1-1)Cer)；神經節苷酯GM3 (αNeuSAc(2-3)βDGalp(1-4)βDGlcp(1-1)Cer)；TNF受體超家族成員17 (TNFRSF17, BCMA)；Tn抗原（(Tn Ag)或(GaINAcu-Ser/Thr)）；前列腺特異性膜抗原(PSMA)；受體酪胺酸激酶樣孤兒受體1 (RORI)；腫瘤相關糖蛋白72 (TAG72)；CD38; CD44v6;癌胚抗原(CEA)；上皮細胞黏附分子(EPCAM)；B7H3 (CD276)；KIT (CD117)；介白素13受體次單元α-2（IL-13Ra2或CD213A2）；間皮素；介白素11受體α (IL-11Ra)；前列腺幹細胞抗原(PSCA)；蛋白酶絲胺酸21（睪蛋白酶或PRSS21）；血管內皮生長因子受體2 (VEGFR2)；Lewis(Y)抗原；CD24;血小板衍生性生長因子受體β (PDGFR-β)；階段特異性胚胎抗原4 (SSEA-4)；CD20; δ樣3 (DLL3)；葉酸受體α；受體酪胺酸蛋白激酶，ERBB2 (Her2/neu)；黏液素1，細胞表面相關(MUC1)；表皮生長因子受體(EGFR)；神經細胞黏附分子(NCAM)；前列腺酶；前列腺酸性磷酸酶(PAP)；伸長因子2突變型(ELF2M)；蝶素B2；纖維母細胞活化蛋白α (FAP)；胰島素樣生長因子1受體（IGF-I受體）、碳酸酐酶IX (CAIX)；蛋白酶體（前體

(Prosome)、巨蛋白因子(Macropain)）次單元β型9 (LMP2)；糖蛋白100 (gp100)；由斷點簇區(BCR)及Abelson鼠白血病病毒致癌基因同源物1 (Abl)組成之致癌基因融合蛋白(bcr-abl)；酪胺酸酶；蝶素A型受體2 (EphA2)；岩藻糖基GM1；唾液酸基Lewis黏附分子(sLe)；轉麩醯胺酸酶5 (TGS5)；高分子量黑色素瘤相關抗原(HMWMAA)；o-乙醯基-GD2神經節苷酯(OAcGD2)；葉酸受體β；腫瘤內皮標記1 (TEM1/CD248)；腫瘤內皮標記7相關(TEM7R)；前列腺I之六跨膜上皮抗原(STEAP1)；密連蛋白6 (CLDN6)；促甲狀腺素受體(TSHR)；G蛋白偶合受體C型5組成員D (GPRCSD)；染色體X開讀框61 (CXORF61)；CD97; CD179a;退行性淋巴瘤激酶(ALK)；聚唾液酸；胎盤特異性1 (PLAC1)；globoH糖基神經醯胺之六醣部分(GloboH)；乳腺分化抗原(NY-BR-1)；尿溶蛋白2 (UPK2)；A型肝炎病毒細胞性受體1 (HAVCR1)；腎上腺素受體β3 (ADRB3)；泛連接蛋白(pannexin) 3 (PANX3)；G蛋白質偶合受體20 (GPR20)；淋巴細胞抗原6複合體，基因座K9 (LY6K)；嗅覺受體51E2 (ORS IE2)；TCRγ交替讀框蛋白(TARP)；Wilms腫瘤蛋白(WT1)；癌症/睪丸抗原1 (NY-ESO-1)；癌症/睪丸抗原2 (LAGE-la)；黑色素瘤相關抗原1 (MAGE-A1)；ETS轉位變體基因6，位於染色體12p上(ETV6-AML)；精子蛋白17 (SPA17)；X抗原家族成員1A (XAGE1)；促血管生成素結合細胞表面受體2 (Tie 2)；黑色素瘤癌症睪丸抗原1 (MADCT-1)；黑色素瘤癌症睪丸抗原2 (MAD-CT-2)；fos相關抗原1；腫瘤蛋白p53 (p53)；p53突變體；前列腺蛋白(prostein)；生存素(Survivin)；端粒酶；前列腺癌腫瘤抗原1（PCTA-1或半乳糖凝集素8），由T細胞辨識之黑色素瘤抗原1（MelanA或MARTI）；大鼠肉瘤(Ras)突變體；人類端粒酶反轉錄酶(hTERT)；肉瘤轉位斷點；黑色素瘤細胞凋亡抑制子(ML-IAP)；ERG（跨膜蛋

白酶，絲胺酸2 (TMPRSS2) ETS融合基因）；N-乙醯基葡萄糖胺基轉移酶V (NA17)；成對盒蛋白Pax-3 (PAX3)；雄性激素受體；週期蛋白B1；v-myc禽骨髓細胞過多症病毒致癌基因神經胚細胞瘤衍生性同源物(MYCN)；ras同源物家族成員C (RhoC)；酪胺酸酶相關蛋白2 (TRP-2)；細胞色素P450 1B1(CYP IBI)；類CCCTC結合因子（鋅指蛋白）（BORIS或印跡部位調節子兄弟），由T細胞辨識之鱗狀細胞癌抗原3 (SART3)；成對盒蛋白Pax-5 (PAX5)；原精帽粒蛋白(proacrosin)結合蛋白sp32 (OY-TES I)；淋巴細胞特異性蛋白酪胺酸激酶(LCK)；A激酶錨定蛋白4 (AKAP-4)；滑膜肉瘤，X斷點2 (SSX2)；晚期醣化終產物受體(RAGE-I)；腎遍在1 (RUI)；腎遍在2 (RU2)；天冬胺酸內肽酶(legumain)；人類乳突瘤病毒E6 (HPV E6)；人類乳突瘤病毒E7 (HPV E7)；腸羧基酯酶；熱休克蛋白70-2突變型(mut hsp70-2)；CD79a; CD79b; CD72;白血球相關免疫球蛋白樣受體1 (LAIRI)；IgA受體之Fc片段（FCAR或CD89）；白血球免疫球蛋白樣受體亞家族A成員2 (LILRA2)；CD300分子樣家族成員f (CD300LF)；C型凝集素域家族12成員A (CLEC12A)；骨髓基質細胞抗原2 (BST2)；含EGF樣模組黏液素樣荷爾蒙受體樣2 (EMR2)；淋巴細胞抗原75 (LY75)；磷脂肌醇聚糖3 (GPC3)；Fc受體樣5 (FCRL5)；及免疫球蛋白λ樣多肽1 (IGLL1)。在一些實施例中，目標係MHC呈現之腫瘤相關抗原的表位。

【0168】 在一些實施例中，腫瘤抗原係選自CD150、5T4、ActRIIA、B7、TNF受體超家族成員17 (TNFRSF17、BCMA)、CA-125、CCNA1、CD123、CD126、CD138、CD14、CD148、CD15、CD19、CD20、CD200、CD21、CD22、CD23、CD24、CD25、CD26、CD261、CD262、CD30、CD33、CD362、CD37、CD38、CD4、CD40、CD40L、CD44、CD46、CD5、

CD52、CD53、CD54、CD56、CD66a-d、CD74、CD8、CD80、CD92、CE7、CS-1、CSPG4、ED-B纖維黏連蛋白、EGFR、EGFRvIII、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、ErbB3、ErbB4、FBP、組合的HER1-HER2、組合的HER2-HER3、HERV-K、HIV-1封套糖蛋白gp120、HIV-1封套糖蛋白gp41、HLA-DR、HM1.24、HMW-MAA、Her2、Her2/neu、IGF-1R、IL-11Rα、IL-13R-α2、IL-2、IL-22R-α、IL-6、IL-6R、Ia、Ii、L1-CAM、L1-細胞黏附分子、Lewis Y、Ll-CAM、MAGE A3、MAGE-A1、MART-1、MUC1、NKG2C配體、NKG2D配體、NYESO-1、OEPHa2、PIGF、PSCA、PSMA、ROR1、T101、TAC、TAG72、TIM-3、TRAIL-R1、TRAIL-R1 (DR4)、TRAIL-R2 (DR5)、VEGF、VEGFR2、WT-I、G蛋白偶合受體、α-胎兒蛋白(AFP)、血管生成因子、外源性同源結合分子(ExoCBM)、致癌基因產物、抗葉酸受體、c-Met、癌胚抗原(CEA)、週期蛋白(D 1)、蝶素B2、上皮腫瘤抗原、雌激素受體、胎兒乙醯膽鹼e受體、葉酸結合蛋白、gp100、B型肝炎表面抗原、κ鏈、κ輕鏈、kdr、λ鏈、活素(livin)、黑色素瘤相關抗原、間皮素、小鼠雙微體2同源物(MDM2)、黏液素16 (MUC16)、經突變之p53、經突變之ras、壞死抗原、致癌胎兒抗原、ROR2、助孕素受體、前列腺特異性抗原、tEGFR、腱生蛋白、P2-微球蛋白、Fc受體樣5 (FcRL5)。

【0169】 在一些實施例中，抗原結合域結合至主要組織相容性複合體(MHC)分子呈現之目標或腫瘤相關抗原(TAA)的表位。在一些實施例中，TAA係癌症睪丸抗原。在一些實施例中，癌症睪丸抗原係選自由下列所組成之群組：精帽粒蛋白結合蛋白（ACRBP；CT23、OY-TES-1、SP32；NCBI基因ID：84519）、α胎兒蛋白（AFP；AFPD、FETA、HPAFP；NCBI基因ID：

174）；A激酶錨定蛋白4（AKAP4；AKAP 82、AKAP-4、AKAP82、CT99、FSC1、HI、PRKA4、hAKAP82、p82；NCBI基因ID：8852）、含ATP酶家族AAA域2（ATAD2；ANCCA、CT137、PRO2000；NCBI基因ID：29028）、著絲點支架1（KNL1；AF15Q14、CASC5、CT29、D40、MCPH4、PPP1R55、Spc7、hKNL-1、hSpc105；NCBI基因ID：57082）、中心體蛋白55（CEP55；C10orf3、CT111、MARCH、URCC6；NCBI基因ID：55165）、癌症/睪丸抗原1A（CTAG1A；ESO1; CT6.1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1; NCBI基因ID：246100）、癌症/睪丸抗原1B（CTAG1B；CT6.1、CTAG、CTAG1、ESO1、LAGE-2、LAGE2B、NY-ESO-1；NCBI基因ID：1485）、癌症/睪丸抗原2（CTAG2；CAMEL、CT2、CT6.2、CT6.2a、CT6.2b、ESO2、LAGE-1、LAGE2B；NCBI基因ID：30848）、類CCCTC結合因子（CTCFL；BORIS、CT27、CTCF-T、HMGB1L1、dJ579F20.2；NCBI基因ID：140690）、連環蛋白α2（CTNNA2；CAP-R、CAPR、CDCBM9、CT114、CTNR；NCBI基因ID：1496）、癌症/睪丸抗原83（CT83；CXorf61、KK-LC-1、KKLC1；NCBI基因ID：203413）、週期蛋白A1（CCNA1；CT146; NCBI基因ID：8900）、死亡盒解螺旋酶43（DDX43；CT13、HAGE；NCBI基因ID：55510）、發育多能性相關2（DPPA2；CT100、ECAT15-2、PESCRG1；NCBI基因ID：151871）、胎兒及成人睪丸表現1（FATE1；CT43、FATE；NCBI基因ID：89885）、FMR1鄰居（FMR1NB；CT37、NY-SAR-35、NYSAR35；NCBI基因ID：158521）、含HORMA域1（HORMAD1；CT46、NOHMA；NCBI基因ID：84072）、類胰島素生長因子2 mRNA結合蛋白3（IGF2BP3；CT98、IMP-3、IMP3、KOC、KOC1、VICKZ3；NCBI基因ID：10643）、白胺酸拉鍊蛋白

4（LUZP4；CT-28、CT-8、CT28、HOM-TES-85；NCBI基因ID：51213）、淋巴細胞抗原6家族成員K（LY6K；CT97、HSJ001348、URLC10、ly-6K；NCBI基因ID：54742）、大漩渦生精轉位子靜默子（MAEL；CT128、SPATA35；NCBI基因ID：84944）、MAGE家族成員A1（MAGEA1；CT1.1、MAGE1；NCBI基因ID：4100）；MAGE家族成員A3（MAGEA3；CT1.3、HIP8、HYPD、MAGE3、MAGEA6；NCBI基因ID：4102）；MAGE家族成員A4（MAGEA4；CT1.4、MAGE-41、MAGE-X2、MAGE4、MAGE4A、MAGE4B；NCBI基因ID：4103）；MAGE家族成員A11（MAGEA11；CT1.11、MAGE-11、MAGE11、MAGEA-11；NCBI基因ID：4110）；MAGE家族成員C1（MAGEC1；CT7、CT7.1；NCBI基因ID：9947）；MAGE家族成員C2（MAGEC2；CT10、HCA587、MAGEE1；NCBI基因ID：51438）；MAGE家族成員D1（MAGED1；DLXIN-1、NRAGE；NCBI基因ID：9500）；MAGE家族成員D2（MAGED2；11B6、BARTS5、BCG-1、BCG1、HCA10、MAGE-D2；NCBI基因ID：10916）、驅動蛋白家族成員20B（KIF20B；CT90、KRMP1、MPHOSPH1、MPP-1、MPP1；NCBI基因ID：9585）、NDC80著絲點複合體NUF2組分（NUF2；CDCA1、CT106、NUF2R；NCBI基因ID：83540）、核RNA輸出因子2（NXF2；CT39、TAPL-2、TCP11X2；NCBI基因ID：56001）、含PAS域阻抑子1（PASD1；CT63、CT64、OXTES1；NCBI基因ID：139135）、PDZ結合激酶（PBK；CT84、HEL164、Nori-3、SPK、TOPK；NCBI基因ID：55872）、類piwiRNA介導之基因靜默2（PIWIL2；CT80、HILI、PIWIL1L、mili；NCBI基因ID：55124）、黑色素瘤優先表現抗原（PRAME；CT130、MAPE、OIP-4、OIP4；NCBI基因ID：

23532）、精子相關抗原9（SPAG9；CT89、HLC-6、HLC4、HLC6、JIP-4、JIP4、JLP、PHET、PIG6；NCBI基因ID：9043）、X性聯核相關聯精子蛋白家族成員A1（SPANXA1；CT11.1、CT11.3、NAP-X、SPAN-X、SPAN-Xa、SPAN-Xb、SPANX、SPANX-A；NCBI基因ID：30014）、SPANX家族成員A2（SPANXA2；CT11.1、CT11.3、SPANX、SPANX-A、SPANX-C、SPANXA、SPANXC；NCBI基因ID：728712）、SPANX家族成員C（SPANXC；CT11.3、CTp11、SPANX-C、SPANX-E、SPANXE；NCBI基因ID：64663）、SPANX家族成員D（SPANXD；CT11.3、CT11.4、SPANX-C、SPANX-D、SPANX-E、SPANXC、SPANXE、dJ171K16.1；NCBI基因ID：64648）、SSX家族成員1（SSX1；CT5.1、SSRC；NCBI基因ID：6756）、SSX家族成員2（SSX2；CT5.2、CT5.2A、HD21、HOM-MEL-40、SSX；NCBI基因ID：6757）、聯會複合體蛋白3（SYCP3；COR1、RPRGL4、SCP3、SPGF4；NCBI基因ID：50511）、細胞間橋形成因子睪丸表現14（TEX14；CT113、SPGF23；NCBI基因ID：56155）、轉錄因子Dp家族成員3（TFDP3；CT30、DP4、HCA661；NCBI基因ID：51270）、絲胺酸蛋白酶50（PRSS50；CT20、TSP50；NCBI基因ID：29122）、TTK蛋白激酶（TTK；CT96、ESK、MPH1、MPS1、MPS1L1、PYT；NCBI基因ID：7272）、及鋅指蛋白165（ZNF165；CT53、LD65、ZSCAN7；NCBI基因ID：7718）。結合至主要組織相容性複合體(MHC)分子呈現之癌症睪丸抗原的表位之T細胞受體(TCR)及類TCR抗體係所屬技術領域中已知且可用於本文所述之異二聚體。與腫瘤相關聯之癌症睪丸抗原係總結於例如Gibbs, *et al., Trends Cancer* 2018 Oct; 4(10):701-712及CT資料庫網站cta.lncc.br/index.php。結合至MHC呈現之NY-ESO-1的表位

之例示性TCR及類TCR抗體係描述於例如Stewart-Jones, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*.2009 Apr 7; 106(14):5784-8；WO2005113595、WO2006031221、WO2010106431、WO2016177339、WO2016210365、WO2017044661、WO2017076308、WO2017109496、WO2018132739、WO2019084538、WO2019162043、WO2020086158、及WO2020086647。結合至MHC呈現之PRAME的表位之例示性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2011062634、WO2016142783、WO2016191246、WO2018172533、WO2018234319、及WO2019109821。結合至MHC呈現之MAGE變體的表位之例示性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2007032255、WO2012054825、WO2013039889、WO2013041865、WO2014118236、WO2016055785、WO2017174822、WO2017174823、WO2017174824、WO2017175006、WO2018097951、WO2018170338、WO2018225732、及WO2019204683。結合至MHC呈現之α胎兒蛋白(AFP)的表位之例示性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2015011450。結合至MHC呈現之SSX2的表位之例示性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2020063488。結合至MHC呈現之KK-LC-1 (CT83)的表位之例示性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2017189254。

【0170】 細胞療法之實例包括：艾普塞爾(Algenpantucel)-L、西普亮塞-T、(BPX-501)瑞沃賽爾(rivogenlecleucel) US9089520、WO2016100236、AU-105、ACTR-087、活化同種異體自然殺手細胞CNDO-109-AANK、MG-4101、AU-101、BPX-601、FATE-NK100、LFU-835造血幹細胞、伊米塞爾(Imilecleucel)-T、巴塔賽爾(baltaleucel)-T、PNK-007、UCARTCS1、ET-1504、ET-1501、ET-1502、ET-190、CD19-ARTEMIS、ProHema、FT-1050處理之骨

髓幹細胞療法、CD4CARNK-92細胞、CryoStim、AlloStim、慢病毒轉導之huCART間皮細胞、CART-22細胞、EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR T細胞、自體4H11-28z/fIL-12/EFGRt T細胞、CCR5-SBC-728-HSPC、CAR4-1BBZ、CH-296、dnTGFbRII-NY-ESOc259T、Ad-RTS-IL-12、IMA-101、IMA-201、CARMA-0508、TT-18、CMD-501、CMD-503、CMD-504、CMD-502、CMD-601、CMD-602、及CSG-005。

【0171】 在一些實施例中，一或多種額外共投予治療劑可依其作用機制分類為例如下列群組：

- 靶向腺苷去胺酶之藥劑，諸如噴司他丁或克拉屈濱；
- 靶向 ATM 之藥劑，諸如 AZD1390；
- 靶向 MET 之藥劑，諸如薩沃替尼(savolitinib)、卡馬替尼、特潑替尼(tepotinib)、ABT-700、AG213、JNJ-38877618 (OMO-1)、默萊替尼(merestinib)、HQP-8361、BMS-817378、或 TAS-115；
- 靶向致裂物質活化蛋白激酶之藥劑，諸如安奎諾爾、畢尼替尼(binimetinib)、考比替尼(cobimetinib)、司美替尼(selumetinib)、曲美替尼(trametinib)、阿普色替(uprosertib)、米達替尼(mirdametinib) (PD-0325901)、派嗎色替(pimasertib)、瑞法替尼(refametinib)、或揭示於下列中之化合物：WO2011008709、WO2013112741、WO2006124944、WO2006124692、WO2014064215、WO2018005435、Zhou, et al., Cancer Lett.2017 Nov 1, 408:130-137、Teli, et al., J Enzyme Inhib Med Chem.(2012) 27(4):558-70；Gangwall, et al., Curr Top Med Chem.(2013) 13(9):1015-35；Wu, et al., Bioorg Med Chem Lett.(2009) 19(13):3485-8；

Kaila, et al., Bioorg Med Chem.(2007) 15(19):6425-42、或 Hu, et al., Bioorg Med Chem Lett.(2011) 21(16):4758-61；

- 靶向胸苷激酶之藥劑，諸如阿格維克(aglatimagene besadenovec)（ProstAtak、PancAtak、GliAtak、GMCI、或 AdV-tk）；
- 靶向介白素途徑之藥劑，諸如培吉介白素(pegilodecakin) (AM-0010)（聚乙二醇化 IL10）、CA-4948（IRAK4 抑制劑）；
- 靶向細胞色素 P450 家族成員之藥劑，諸如來曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)、胺魯米特(aminoglutethimide)、甲地孕酮乙酸酯(megestrol acetate) (MEGACE®)、依西美坦(exemestane)、福美坦(formestane)、法倔唑(fadrozole)、伏氯唑(vorozole) (RIVISOR®)、來曲唑(FEMARA®)、或阿那曲唑(ARIMIDEX®)；
- 靶向 CD73 之藥劑，諸如 CD73 抑制劑（例如奎立克魯司他(quemliclustat) (AB680)）或抗 CD73 抗體（例如奧勒魯單抗）；
- 靶向 DKK3 之藥劑，諸如 MTG-201；
- 靶向 EEF1A2 之藥劑，諸如普利肽新(plitidepsin)；
- 靶向 EIF4A1 之藥劑，諸如羅西替布(rohinitib)；
- 靶向內皮糖蛋白之藥劑，諸如 TRC105（卡妥昔單抗(carotuximab)）；
- 靶向外輸蛋白 1 之藥劑，諸如艾塔尼西(eltanexor)；
- 靶向脂肪酸醯胺水解酶之藥劑，諸如揭示於 WO2017160861 中之化合物；
- 靶向熱休克蛋白 90β 家族成員 1 之藥劑，諸如安羅替尼(anlotinib)；
- 靶向乳轉鐵蛋白之藥劑，諸如乳特米德(ruxotemitide) (LTX-315)；

- 靶向離胺醯基氧化酶之藥劑，諸如揭示於 US4965288、US4997854、US4943593、US5021456、US5059714、US5120764、US5182297、US5252608、或 US20040248871 中之化合物；
- 靶向 MAGE 家族成員之藥劑，諸如 KITE-718、MAGE-A10C796T、或 MAGE-A10 TCR；
- 靶向 MDM2 之藥劑，諸如 ALRN-6924、CMG-097、米拉美坦單甲苯磺酸鹽一水合物(milademetan monotosylate monohydrate) (DS-3032b)、或 AMG-232；
- 靶向 MDM4 之藥劑，諸如 ALRN-6924；
- 靶向 melan-A 之藥劑，諸如 MART-1 F5 TCR 經工程改造 PBMC；
- 靶向間皮素之藥劑，諸如 CSG-MESO 或 TC-210；
- 靶向 METAP2 之藥劑，諸如 M8891 或 APL-1202；
- 靶向 NLRP3 之藥劑，諸如 BMS-986299；
- 靶向側氧戊二酸去氫酶之藥劑，諸如得維米司他(devimistat) (CPI-613)；
- 靶向胎盤生長因子之藥劑，諸如阿柏西普(aflibercept)；
- 靶向 SLC10A3 之藥劑，諸如揭示於 WO2015148954、WO2012082647、或 WO2017160861 中之化合物；
- 靶向轉化生長因子 α (TGFα)之藥劑，諸如揭示於 WO2019103203 中之化合物；
- 靶向腫瘤蛋白 p53 之藥劑，諸如克維林(kevetrin)（刺激劑）；
- 靶向血管內皮生長因子 A 之藥劑，諸如阿柏西普；

- 靶向血管內皮生長因子受體之藥劑，諸如呋喹替尼(fruquintinib)或MP0250；
- 靶向 VISTA 之藥劑，諸如 CA-170 或 HMBD-002；
- 靶向 WEE1 之藥劑，諸如阿達替布(adavosertib) (AZD-1775)；
- 靶向 ABL1 之小分子抑制劑，諸如伊馬替尼(imatinib)、瑞巴替尼(rebastinib)、阿西尼布(asciminib)、或普納替尼(ponatinib) (ICLUSIG®)；
- 靶向腺苷受體之小分子拮抗劑，諸如 CPI-444、AZD-4635、普雷迪南(preladenant)、艾魯美冷(etrumadenant) (AB928)、或 PBF-509；
- 靶向花生四烯酸酯 5-脂肪加氧酶之小分子抑制劑，諸如甲氯芬那酸鈉(meclofenamate sodium)或齊留通(zileuton)；
- 靶向 ATR 絲胺酸/蘇胺酸激酶之小分子抑制劑，諸如 BAY-937、塞拉賽替(ceralasertib) (AZD6738)、AZD6783、VX-803、或 VX-970（貝佐替布(berzosertib)）；
- 靶向 AXL 受體酪胺酸激酶之小分子抑制劑，諸如貝西替尼(bemcentinib) (BGB-324)、SLC-0211、或吉列替尼(gilteritinib) (Axl/Flt3)；
- 靶向 Bruton 氏酪胺酸激酶(BTK)之小分子抑制劑，諸如(S)-6-胺基-9-(1-(丁-2-炔醯基)吡咯啶-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮、阿卡替尼(acalabrutinib) (ACP-196)、澤布替尼(zanubrutinib) (BGB-3111)、CB988、普瑟替尼(poseltinib) (HM71224)、依魯替尼(ibrutinib)（依布魯維卡(Imbruvica)）、M-2951（依伏替尼(evobrutinib)）、替拉替尼

(tirabrutinib) (ONO-4059)、瑞薩布替尼(rilzabrutinib) (PRN-1008)、司培替尼(spebrutinib)(CC-292)、維卡替尼(vecabrutinib)、ARQ-531 (MK-1026)、SHR-1459、DTRMWXHS-12、或 TAS-5315；

- 靶向神經滋養受體酪胺酸激酶之小分子抑制劑，諸如拉羅替尼、恩曲替尼(entrectinib)、或色力替尼(selitrectinib) (LOXO-195)；
- 靶向 ROS 原致癌基因 1，受體酪胺酸激酶之小分子抑制劑，諸如恩曲替尼、瑞普替尼(repotrectinib) (TPX-0005)、或洛拉替尼(lorlatinib)；
- 靶向 SRC 原致癌基因，非受體酪胺酸激酶之小分子抑制劑，諸如 VAL-201、曲班布林(tirbanibulin) (KX2-391)、或伊格替尼(ilginatinib) 順丁烯二酸鹽(NS-018)；
- 靶向 B 細胞淋巴瘤 2 之小分子抑制劑，諸如納維托克(navitoclax) (ABT-263)、維奈托克(venetoclax) (ABT-199, RG-7601)、或 AT-101（棉酚）；
- 靶向布羅莫域及外域(BET)含布羅莫域蛋白之小分子抑制劑，諸如 ABBV-744、INCB-054329、INCB057643、AZD-5153、ABT-767、BMS-986158、CC-90010、NHWD-870、ODM-207、ZBC246、ZEN3694、CC-95775 (FT-1101)、米韋西布(mivebresib)、BI-894999、PLX-2853、PLX-51107、CPI-0610、或 GS-5829；
- 靶向碳水化合物磺基轉移酶 15 之小分子抑制劑，諸如 STNM-01；
- 靶向碳酸酐酶之小分子抑制劑，諸如帕馬考昔(polmacoxib)、乙醯偶氮胺、或甲唑醯胺(methazolamide)；
- 靶向連環蛋白 β1 之小分子抑制劑，諸如 CWP-291、或 PRI-724；

- 靶向 C-C 模體趨化激素受體之小分子拮抗劑，諸如 CCX-872、BMS-813160 (CCR2/CCR5)、或 MK-7690（維克維若）；
- 靶向 C-X-C 模體趨化激素受體（例如 CXCR4）之小分子拮抗劑，波立沙福泰(blixafortide)；
- 靶向塞勒布隆(cereblon)之小分子抑制劑，諸如阿多米德(avadomide) (CC-122)、CC-92480、CC-90009、或伊柏米特(iberdomide)；
- 靶向檢查點激酶 1 之小分子抑制劑，諸如 SRA737；
- 靶向補體組分之小分子抑制劑，諸如因普拉姆 PGG (Imprime PGG) (Biothera Pharmaceuticals)；
- 靶向 C-X-C 模體趨化激素配體（例如 CXCL12）之小分子抑制劑，諸如聚乙二醇化奧拉希德(olaptesed pegol) (NOX-A12)；
- 靶向細胞色素 P450 家族之小分子抑制劑，諸如 ODM-209、LAE-201、西維諾尼(seviteronel) (VT-464)、CFG920、阿比特龍(abiraterone)、或阿比特龍乙酸酯；
- 靶向死亡盒解螺旋酶 5 之小分子抑制劑，諸如蘇平辛(supinoxin) (RX-5902)；
- 靶向 DGK 之小分子抑制劑 α，例如諸如描述於 WO2021130638 中者；
- 靶向 diablo IAP 結合粒線體蛋白之小分子抑制劑，諸如 BI-891065；
- 靶向二氫葉酸還原酶之小分子抑制劑，諸如普拉曲沙(pralatrexate)或培美曲塞二鈉；

- 靶向 DNA 依賴性蛋白激酶之小分子抑制劑，諸如 MSC2490484A（尼瑟替布(nedisertib)）、VX-984、AsiDNA (DT-01)、LXS-196、或索塔妥林(sotrastaurin)；
- 靶向 MARCKS 之小分子抑制劑，諸如 BIO-11006；
- 靶向 RIPK1 之小分子抑制劑，諸如 GSK-3145094；
- 靶向含 Rho 相關捲曲螺旋蛋白激酶之小分子抑制劑，諸如 AT13148 或 KD025；
- 靶向 DNA 拓撲異構酶之小分子抑制劑，諸如伊立替康、聚乙二醇化非特坎(firtecan pegol)、或胺柔比星(amrubicin)；
- 靶向多巴胺受體 D2 之小分子抑制劑，諸如 ONC-201；
- 靶向 DOT1 樣組蛋白離胺酸甲基轉移酶之小分子抑制劑，諸如皮諾斯塔(pinometostat) (EPZ-5676)；
- 靶向 EZH2 之小分子抑制劑，諸如塔澤斯塔(tazemetostat)、CPI-1205、或 PF-06821497；
- 靶向脂肪酸合成酶之小分子抑制劑，諸如 TVB-2640 (Sagimet Biosciences)；
- 靶向纖維母細胞生長因子受體 2 (FGFR2)之小分子抑制劑，諸如貝馬圖單抗(bemarituzumab) (FPA144)；
- 靶向局部黏著斑激酶(FAK, PTK2)之小分子抑制劑，諸如 VS-4718、迪法替尼(defactinib)、或 GSK2256098；
- 靶向葉酸受體 1 之小分子抑制劑，諸如普拉曲沙；
- 靶向 FOXM1 之小分子抑制劑，諸如硫鏈絲菌肽；

- 靶向半乳糖凝集素(galectin) 3 之小分子抑制劑，諸如貝拉培汀(belapectin) (GR-MD-02)；
- 靶向葡萄糖皮質素受體之小分子拮抗劑，諸如瑞拉蘭特(relacorilant) (CORT-125134)；
- 靶向麩醯胺酸酶之小分子抑制劑，包括但不限於 CB-839（泰萊司他(telaglenastat)）、或雙-2-(5-苯基乙醯胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基硫醚(BPTES)；
- 靶向 GNRHR 之小分子抑制劑，諸如惡拉戈利(elagolix)、瑞拉戈利(relugolix)、或地加瑞克(degarelix)；
- 靶向 EPAS1 之小分子抑制劑，諸如貝珠替凡(belzutifan) (PT-2977 (Merck & Co.))；
- 靶向異檸檬酸去氫酶(NADP(+))之小分子抑制劑，諸如限制性艾伏尼布(ivosidenib) (AG-120)、沃拉得尼(vorasidenib) (AG-881)（DH1 及 IDH2）、IDH-305、或艾那尼布(enasidenib) (AG-221)；
- 靶向離胺酸去甲基酶 1A 之小分子抑制劑，諸如 CC-90011；
- 靶向 MAPK 交互作用絲胺酸/蘇胺酸激酶之小分子抑制劑，諸如妥米瑟替(tomivosertib) (eFT-508)；
- 靶向 notch 受體之小分子抑制劑，諸如 AL-101 (BMS-906024)；
- 靶向 polo 樣激酶 1 (PLK1)之小分子抑制劑，諸如沃納瑟替(volasertib)或安凡瑟替(onvansertib)；
- 靶向聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)之小分子抑制劑，諸如奧拉帕尼(olaparib) (MK7339)、盧卡帕瑞(rucaparib)、維利帕尼(veliparib)、他拉

帕瑞(talazoparib)、ABT-767、帕米帕里(pamiparib) (BGB-290)、氟唑帕力(fluazolepali) (SHR-3162)、尼拉帕瑞(niraparib) (JNJ-64091742)、斯坦帕瑞(stenoparib) (2X-121 (e-7499))、斯密帕尼(simmiparib)、IMP-4297、SC-10914、IDX-1197、HWH-340、CEP 9722、CEP-8983、E7016、3-胺基苯甲醯胺、或 CK-102；

- 靶向多梳蛋白 EED 之小分子抑制劑，諸如 MAK683；
- 靶向豪豬 O-醯基轉移酶之小分子抑制劑，諸如 WNT-974；
- 靶向前列腺素-內過氧化物合成酶之小分子抑制劑，諸如 HP-5000、氯諾昔康(lornoxicam)、三木甲胺克妥洛、溴芬酸鈉(bromfenac sodium)、奧坦普羅(otenaproxesul) (ATB-346)、莫苯唑酸(mofezolac)、GLY-230、TRK-700、雙氯芬酸(diclofenac)、美洛昔康(meloxicam)、帕瑞昔布(parecoxib)、依托昔布(etoricoxib)、塞來昔布(celecoxib)、AXS-06、雙氯芬酸鉀、經再調配之塞來昔布(DRGT-46)、AAT-076、美索舒利(meisuoshuli)、羅美昔布(lumiracoxib)、美洛昔康(meloxicam)、伐地昔布(valdecoxib)、紮托洛芬(zaltoprofen)、尼美舒利(nimesulide)、阿尼紮芬(anitrazafen)、阿普昔布(apricoxib)、西米昔布(cimicoxib)、德拉昔布(deracoxib)、氟咪唑(flumizole)、非羅昔布(firocoxib)、馬瓦昔布(mavacoxib)、帕米格雷(pamicogrel)、帕瑞昔布(parecoxib)、羅苯昔布(robenacoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、茅萸鹼(rutecarpine)、替馬昔布(tilmacoxib)、紮托洛芬(zaltoprofen)、或艾瑞昔布(imrecoxib)；
- 靶向蛋白精胺酸 N 甲基轉移酶之小分子抑制劑，諸如 MS203、PF-06939999、GSK3368715、或 GSK3326595；

- 靶向 PTPN11 之小分子抑制劑，諸如 TNO155 (SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068、RMC-4630 (SAR442720)、或揭示於 WO2018172984 或 WO2017211303 中之化合物；
- 靶向視黃酸受體之小分子拮抗劑，諸如他米巴羅汀(tamibarotene) (SY-1425)；
- 靶向核糖體蛋白 S6 激酶 B1 之小分子抑制劑，諸如 MSC2363318A；
- 靶向 S100 鈣結合蛋白 A9 之小分子抑制劑，諸如他喹莫德(tasquinimod)；
- 靶向選擇素 E 之小分子抑制劑，諸如普羅色蘭鈉(uproleselan sodium) (GMI-1271)；
- 靶向 SF3B1 之小分子抑制劑，諸如 H3B-8800；
- 靶向長壽蛋白 3 之小分子抑制劑，諸如 YC8-02；
- 靶向 SMO 之小分子抑制劑，諸如索尼得吉(sonidegib)（Odomzo®，舊名 LDE-225）、維莫德吉(vismodegib) (GDC-0449)、格拉斯代吉(glasdegib) (PF-04449913)、艾妥可那唑(itraconazole)、或帕替吉伯(patidegib)、塔拉吉伯(taladegib)；
- 靶向體抑素受體之小分子拮抗劑，諸如 OPS-201；
- 靶向神經胺醇激酶 2 之小分子抑制劑，諸如奧帕尼布(opaganib) (Yeliva®, ABC294640)；
- 靶向 STAT3 之小分子抑制劑，諸如那帕布新(napabucasin) (BBI-608)；
- 靶向端錨聚合酶之小分子抑制劑，諸如 G007-LK 或斯坦帕瑞(2X-121 (e-7499))；

- 靶向 TFGBR1 之小分子抑制劑，諸如高倫替布(galunisertib)、PF-06952229；
- 靶向胸苷酸合成酶之小分子抑制劑，諸如得曲賽(idetrexed) (ONX-0801)；
- 靶向腫瘤蛋白 p53 之小分子抑制劑，諸如 CMG-097；
- 靶向含纈酪胺酸蛋白之小分子抑制劑，諸如 CB-5083；
- 靶向 WT1 之小分子抑制劑，諸如安比派目(ombipepimut-S) (DSP-7888)；
- 靶向腺苷受體之小分子促效劑，諸如那末德松(namodenoson) (CF102)；
- 靶向天冬醯胺酶之（多個）小分子促效劑，諸如克立他酶(crisantaspase) (Erwinase®)、GRASPA (ERY-001, ERY-ASP)、聚乙二醇化卡拉斯酶(calaspargase pegol)、或培門冬酶(pegaspargase)；
- 靶向 CCAAT 增強子結合蛋白 α 之小分子促效劑，諸如 MTL-501；
- 靶向細胞色素 P450 家族之小分子促效劑，諸如米托坦(mitotane)；
- 靶向 DExD/H 盒解螺旋酶 58 之小分子促效劑，諸如 RGT-100；
- 靶向 GNRHR 之小分子促效劑，諸如亮丙瑞林乙酸酯(leuprorelin acetate)、亮丙瑞林乙酸酯持續釋放貯劑(ATRIGEL)、曲普瑞林雙羥萘酸鹽(triptorelin pamoate)、或戈舍瑞林乙酸酯(goserelin acetate)；
- 靶向 GRB2 之小分子促效劑，諸如普瑞博森(prexigebersen) (BP1001)；
- 靶向 NFE2L2 之小分子促效劑，諸如奧馬索龍(omaveloxolone)(RTA-408)；

- 靶向 NOD2 之小分子促效劑，諸如米法莫肽(mifamurtide)（脂質體）；
- 靶向 RAR 相關孤兒受體 γ 之小分子促效劑，諸如辛特奧汞(cintirorgon) (LYC-55716)；
- 靶向視黃酸受體(RAR)之小分子促效劑，諸如維甲酸(tretinoin)；
- 靶向 STING1 之小分子促效劑，諸如 ADU-S100 (MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、環狀-GAMP (cGAMP)、或環狀-二-AMP；
- 靶向甲狀腺素受體 β 之小分子促效劑，諸如左旋甲狀腺素鈉；
- 靶向腫瘤壞死因子之小分子促效劑，諸如他索納明(tasonermin)；
- 靶向含桿狀病毒 IAP 重複 5 之反義劑，諸如 EZN-3042；
- 靶向 GRB2 之反義劑，諸如普瑞博森；
- 靶向熱休克蛋白 27 之反義劑，諸如阿帕托森(apatorsen)；
- 靶向 STAT3 之反義劑，諸如丹伐特生(danvatirsen) (IONIS-STAT3-2.5Rx)；
- 靶向 C-C 模體趨化激素受體之基因療法，諸如 SB-728-T；
- 靶向介白素之基因療法，諸如 EGENE-001、特它奇基(tavokinogene telseplasmid)、諾格介白素 α (nogapendekin alfa) (ALT-803)、NKTR-255、NIZ-985 (hetIL-15)、SAR441000、或 MDNA-55；
- 靶向密連蛋白 18 之抗體，諸如克勞迪單抗(claudiximab)；
- 靶向簇蛋白之抗體，諸如 AB-16B5；
- 靶向補體組分之抗體，諸如拉夫珠單抗(ravulizumab) (ALXN-1210)；

- 靶向 C-X-C 模體趨化激素配體之抗體，諸如 BMS-986253 (HuMax-Inflam)；
- 靶向 δ 樣典型 Notch 配體 4 (DLL4)之抗體，諸如登西珠單抗(demcizumab)、納維希單抗(navicixizumab) (DLL4/VEGF)；
- 靶向 EPH 受體 A3 之抗體，諸如非巴珠單抗(KB-004)；
- 靶向上皮細胞黏附分子之抗體，諸如奧普珠單抗莫那毒素(oportuzumab monatox) (VB4-845)；
- 靶向纖維母細胞生長因子之抗體，諸如 GAL-F2、B-701（沃法單抗(vofatamab)）；
- 靶向肝細胞生長因子之抗體，諸如 MP-0250；
- 靶向介白素之抗體，諸如卡那單抗(canakinumab) (ACZ885)、介維單抗(gevokizumab) (VPM087)、CJM-112、鼓賽庫單抗(guselkumab)、塔拉考單抗(talacotuzumab) (JNJ-56022473)、思圖昔單抗、或托珠單抗(tocilizumab)；
- 靶向 LRRC15 之抗體，諸如 ABBV-085 或庫薩珠單抗(cusatuzumab) (ARGX-110)；
- 靶向間皮素之抗體，諸如 BMS-986148、SEL-403、或抗 MSLN-MMAE；
- 靶向肌肉生成抑制素之抗體，諸如蘭多單抗(landogrozumab)；
- 靶向 notch 受體之抗體，諸如他瑞妥單抗(tarextumab)；

- 靶向 TGFB1 (TGFb1)之抗體，諸如 SAR439459、ABBV-151、NIS793、SRK-181、XOMA089、或揭示於 WO2019103203 中之化合物；
- 靶向 fms 相關受體酪胺酸激酶之疫苗，諸如 HLA-A2402/HLA-A0201 限制表位肽疫苗；
- 靶向熱休克蛋白 27 之疫苗，諸如 PSV-AML (PhosphoSynVax)；
- 靶向 PD-L1 之疫苗，諸如 IO-120 + IO-103（PD-L1/PD-L2 疫苗）或 IO-103；
- 靶向腫瘤蛋白 p53 之疫苗，諸如 MVA-p53；
- 靶向 WT1 之疫苗，諸如 WT-1 類似物肽疫苗(WT1-CTL)；
- 靶向含桿狀病毒 IAP 重複 5 之細胞療法，諸如裝載腫瘤溶解物/MUC1/生存素 PepTivator 之樹突細胞疫苗；
- 靶向碳酸酐酶之細胞療法，諸如 DC-Ad-GMCAIX；
- 靶向 C-C 模體趨化激素受體之細胞療法，諸如 CCR5-SBC-728-HSPC；
- 靶向葉酸水解酶 1 之細胞療法，諸如 CIK-CAR.PSMA 或 CART-PSMA-TGFβRDN；
- 靶向 GSTP1 之細胞療法，諸如 CPG3-CAR (GLYCAR)；
- 靶向 HLA-A 之細胞療法，諸如 FH-MCVA2TCR 或 NeoTCR-P1；
- 靶向介白素之細胞療法，諸如 CST-101；
- 靶向 KRAS 之細胞療法，諸如抗 KRAS G12D mTCR PBL；
- 靶向 MET 之細胞療法，諸如抗 cMet RNA CAR T；

- 靶向 MUC16 之細胞療法，諸如 JCAR-020；
- 靶向 PD-1 之細胞療法，諸如 PD-1 基因剔除 T 細胞療法（食道癌/NSCLC）；
- 靶向 PRAME 之細胞療法，諸如 BPX-701；
- 靶向轉形蛋白 E7 之細胞療法，諸如 KITE-439；
- 靶向 WT1 之細胞療法，諸如 WT1-CTL、ASP-7517、或 JTCR-016。

例示性組合療法

淋巴瘤或白血病組合療法

【0172】 一些化學療法劑適用於治療淋巴瘤或白血病。這些藥劑包括阿地介白素、阿伏西地、胺磷汀三水合物、胺基喜樹鹼、抗新普拉通(antineoplaston) A10、抗新普拉通AS2-1、抗胸腺細胞球蛋白、三氧化二砷、Bcl-2家族蛋白抑制劑ABT-263、β阿立辛(alethine)、BMS-345541、硼替佐米(VELCADE®)、硼替佐米(VELCADE®、PS-341)、苔蘚蟲素1、布舒凡(bulsulfan)、坎帕斯(campath)-1H、卡鉑、卡非佐米(Kyprolis®)、卡莫司汀、卡泊芬淨(caspofungin)乙酸酯、CC-5103、氯芥苯丁酸、CHOP（環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼、及潑尼松）、順鉑、克拉屈濱、氯法拉濱、薑黃素、CVP(環磷醯胺、長春新鹼、及潑尼松）、環磷醯胺、環孢素、阿糖胞苷、地尼白介素-毒素連接物、地塞米松、多西紫杉醇、海兔毒素10、阿黴素、阿黴素鹽酸鹽、DT-PACE（地塞米松、沙利度胺、順鉑、阿黴素、環磷醯胺、及依託泊苷）、恩紮妥林、阿法依伯汀、依託泊苷、依維莫司(RAD001)、FCM（氟達拉濱、環磷醯胺、及米托蒽醌）、FCR（氟達拉濱、環磷醯胺、及利妥昔單抗）、芬

維A胺、非格司亭、夫拉平度、氟達拉濱、FR（氟達拉濱及利妥昔單抗）、膠達納黴素(17 AAG)、hyperCVAD（高分餾環磷醯胺、長春新鹼、阿黴素、地塞米松、甲胺喋呤、及阿糖胞苷）、ICE（異環磷醯胺、卡鉑、及依託泊苷）、依弗醯胺、伊立替康鹽酸鹽、干擾素α-2b、伊莎匹龍、來那度胺(REVLIMID®, CC-5013)、淋巴激素活化殺手細胞、MCP(米托蒽醌、氯芥苯丁酸、及潑尼松龍）、黴法蘭、美司鈉、甲胺喋呤、米托蒽醌鹽酸鹽、莫特沙芬釓、黴酚酸酯、奈拉濱、奧巴克拉(GX15-070)、奧利默森(oblimersen)、奧曲肽(octreotide)乙酸酯、Ω-3脂肪酸、Omr-IgG-am (WNIG、Omrix)、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、帕博西尼(PD0332991)、培非司亭、聚乙二醇化脂質體阿黴素鹽酸鹽、派瑞弗辛(perifosin)、潑尼松龍、潑尼松、重組flt3配體、重組人類血小板生成素、重組干擾素α、重組介白素11、重組介白素12、利妥昔單抗、R-CHOP（利妥昔單抗及CHOP）、R-CVP（利妥昔單抗及CVP）、R-FCM（利妥昔單抗及FCM）、R-ICE（利妥昔單抗及ICE）、及R MCP（利妥昔單抗及MCP）、R-羅可威汀(roscovitine)（塞利昔布(seliciclib)、CYC202）、沙格司亭、西地那非檸檬酸鹽、辛伐他汀、西羅莫司、苯乙烯基碸、他克莫司、坦螺旋黴素(tanespimycin)、坦羅莫司(CCl-779)、沙利度胺、治療性同種異體淋巴細胞、噻替派、替吡法尼(tipifarnib)、長春新鹼、長春新鹼硫酸鹽、長春瑞濱二酒石酸鹽、SAHA（辛二醯苯胺羥肟酸、或辛二醯基、苯胺、及羥肟酸）、威羅菲尼(Zelboraf ®)、維奈托克(ABT-199)。

【0173】　一種改良方法係放射免疫療法，其中單株抗體係與放射性同位素粒子諸如銦-111、釔-90、及碘-131組合。組合療法之實例包括但不限於碘-

131托西莫單抗(BEXXAR®)、釔-90替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)(ZEVALIN®)、及BEXXAR®與CHOP。

【0174】 上述療法可補充或組合幹細胞移植或治療。治療性程序包括周邊血液幹細胞移植、自體造血幹細胞移植、自體骨髓移植、抗體療法、生物療法、酶抑制劑療法、全身照射、輸注幹細胞、在幹細胞支持下之骨髓剝蝕、活體外處理周邊血液幹細胞移植、臍帶血移植、免疫酶技術、低LET鈷-60 γ射線療法、博來黴素、習知手術、放射療法、及非骨髓清除式同種異體造血幹細胞移植。

非霍奇金氏淋巴瘤組合療法

【0175】 非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)（特別是B細胞來源者）之治療包括使用單株抗體、標準化學療法方法（例如CHOP（環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼、及潑尼松）、CVP（環磷醯胺、長春新鹼、及潑尼松）、FCM（氟達拉濱、環磷醯胺、及米托蒽醌）、MCP（米托蒽醌、氯芥苯丁酸、潑尼松龍），全部可選地包括利妥昔單抗(R)及類似者）、放射免疫療法、及其組合，特別是整合抗體療法與化學療法。

【0176】 用於治療NHL/B細胞癌症之未接合單株抗體之實例包括利妥昔單抗、阿侖單抗、人類或人源化抗CD20抗體、盧米西單抗(lumiliximab)、抗TNF相關細胞凋亡誘導配體（抗TRAIL）、貝伐珠單抗、加利昔單抗(galiximab)、依帕珠單抗、SGN-40、及抗CD74。

【0177】 用於治療NHL/B細胞癌症之實驗抗體劑之實例包括奧法木單抗、ha20、PRO131921、阿侖單抗、加利昔單抗、SGN-40、CHIR-12.12、依帕

珠單抗、盧米西單抗、阿泊珠單抗(apolizumab)、米拉珠單抗、及貝伐珠單抗。

【0178】 用於NHL/B細胞癌症之化學療法的標準方案之實例包括CHOP、FCM、CVP、MCP、R-CHOP（利妥昔單抗、環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼、及潑尼松）、R-FCM、R-CVP、及R MCP。

【0179】 用於NHL/B細胞癌症之放射免疫療法之實例包括釔-90替伊莫單抗(ZEVALIN®)及碘-131托西莫單抗(BEXXAR®)。

外套細胞淋巴瘤組合療法

【0180】 用於外套細胞淋巴瘤(MCL)之治療性治療包括組合化學療法，諸如CHOP、hyperCVAD、及FCM。這些方案亦可補充單株抗體利妥昔單抗以形成組合療法R-CHOP、hyperCVAD-R、及R-FCM。上述療法之任一者可與幹細胞移植或ICE組合以治療MCL。

【0181】 治療MCL之替代方法係免疫療法。一種免疫療法使用單株抗體像是利妥昔單抗。另一種使用癌症疫苗，諸如GTOP-99，其係基於個別病患之腫瘤的基因組成。

【0182】 治療MCL之改良方法係放射免疫療法，其中單株抗體係與放射性同位素粒子組合，諸如碘-131妥司莫單抗(BEXXAR®)及釔-90替伊莫單抗(ZEVALIN®)。在另一實例中，BEXXAR®係與CHOP用於系列性治療(sequential treatment)。

【0183】 其他治療MCL之方法包括結合高劑量化學療法之自體幹細胞移植、投予蛋白酶體抑制劑諸如硼替佐米（VELCADE®或PS-341）、或投予抗血管生成劑諸如沙利度胺，特別是與利妥昔單抗組合。

【0184】 另一種治療方法係投予導致Bcl-2蛋白降解及增加癌細胞對化學療法敏感度之藥物，諸如奧利默森，與其他化學治療劑之組合。

【0185】 進一步治療方法包括投予mTOR抑制劑，其可導致抑制細胞生長及甚至細胞死亡。非限制性實例係西羅莫司、坦羅莫司(TORISEL®, CCI-779)、CC-115、CC-223、SF-1126、PQR-309（必米昔布）、沃塔昔布、GSK-2126458、及坦羅莫司與RITUXAN®、VELCADE®、或其他化學治療劑之組合。

【0186】 其他用於MCL之新近療法已經揭示。此類實例包括夫拉平度、帕博西尼(PD0332991)、R-羅可威汀（塞利昔布(selicicilib)、CYC202）、苯乙烯基碸、奧巴克拉(GX15-070)、TRAIL、抗TRAIL死亡受體DR4及DR5抗體、坦羅莫司(TORISEL®, CCl-779)、依維莫司(RAD001)、BMS-345541、薑黃素、SAHA、沙利度胺、來那度胺(REVLIMID®, CC-5013)、及膠達納黴素(17 AAG)。

*Waldenstrom*氏巨球蛋白血症組合療法

【0187】 用於治療Waldenstrom氏巨球蛋白血症(WM)之治療劑包括阿地介白素、阿侖單抗、阿伏西地、胺磷汀三水合物、胺基喜樹鹼、抗新普拉通A10、抗新普拉通AS2-1、抗胸腺細胞球蛋白、三氧化二砷、自體人類腫瘤衍生性HSPPC-96、Bcl-2家族蛋白抑制劑ABT-263、β阿立辛、硼替佐米

(VELCADE®)、苔蘚蟲素1、白消安、坎帕斯-1H、卡鉑、卡莫司汀、卡泊芬淨乙酸酯、CC-5103、順鉑、氯法拉濱、環磷醯胺、環孢素、阿糖胞苷、地尼白介素-毒素連接物、地塞米松、多西紫杉醇、海兔毒素10、阿黴素鹽酸鹽、DT-PACE、恩紮妥林、阿法依伯汀、依帕珠單抗（hLL2-抗CD22人源化抗體）、依託泊苷、依維莫司、芬維A胺、非格司亭、氟達拉濱、依魯替尼、依弗醯胺、銦-111單株抗體MN-14、碘-131托西莫單抗、伊立替康鹽酸鹽、伊莎匹龍、淋巴激素活化殺手細胞、黴法蘭、美司鈉、甲胺喋呤、米托蒽醌鹽酸鹽、單株抗體CD19（諸如替薩真來魯塞-t、CART-19、CTL-019）、單株抗體CD20、莫特沙芬釓、黴酚酸酯、奈拉濱、奧利默森、奧曲肽乙酸酯、Ω-3脂肪酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、培非司亭、聚乙二醇化脂質體阿黴素鹽酸鹽、噴司他丁、哌立福新、潑尼松、重組flt3配體、重組人類血小板生成素、重組干擾素α、重組介白素11、重組介白素12、利妥昔單抗、沙格司亭、西地那非檸檬酸鹽(VIAGRA®)、辛伐他汀、西羅莫司、他克莫司、坦螺旋黴素、沙利度胺、治療性同種異體淋巴細胞、噻替派、替吡法尼、托西莫單抗、尤洛庫單抗(ulocuplumab)、維托珠單抗、長春新鹼硫酸鹽、長春瑞濱二酒石酸鹽、伏立諾他、WT1 126-134肽疫苗、WT-1類似物肽疫苗、釔-90替伊莫單抗、釔-90人源化依帕珠單抗、及其任何組合。

【0188】　用於治療WM之治療性程序之實例包括周邊血液幹細胞移植、自體造血幹細胞移植、自體骨髓移植、抗體療法、生物療法、酶抑制劑療法、全身照射、輸注幹細胞、在幹細胞支持下之骨髓剝蝕、活體外處理周邊血液幹細胞移植、臍帶血移植、免疫酶技術、低LET鈷-60 γ射線療法、博來黴素、習知手術、放射療法、及非骨髓清除式同種異體造血幹細胞移植。

瀰漫性大*B*細胞淋巴瘤*(DLBCL)*組合療法

【0189】 用於治療瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之治療劑包括環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼、潑尼松、抗CD20單株抗體、依託泊苷、博來黴素、所列之用於WM之許多藥劑、及其任何組合，諸如ICE及RICE。在一些實施例中，用於治療DLBCL之治療劑包括利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺、多柔比星鹽酸鹽（羥基道諾黴素）、長春新鹼硫酸鹽(Oncovin®)、潑尼松、苯達莫司汀、依弗醯胺、卡鉑、依託泊苷、依魯替尼、保納珠單抗維多汀piiq、苯達莫司汀、考班昔布(copanlisib)、來那度胺(Revlimid®)、地塞米松、阿糖胞苷、順鉑、Yescarta®、Kymriah®、Polivy®（保納珠單抗維多汀）、BR（苯達莫司汀(Treanda®)、吉西他濱、奧西鉑(oxiplatin)、奧沙利鉑、他法替他單抗、保納珠單抗、環磷醯胺、或其組合。在一些實施例中，用於治療DLBCL之治療劑包括R-CHOP（利妥昔單抗+環磷醯胺+多柔比星鹽酸鹽（羥基道諾黴素）+長春新鹼硫酸鹽(Oncovin®)+潑尼松）、利妥昔單抗+苯達莫司汀、R-ICE（利妥昔單抗+依弗醯胺+卡鉑+依託泊苷）、利妥昔單抗+來那洛胺(lenalomide)、R-DHAP（利妥昔單抗+地塞米松+高劑量阿糖胞苷(Ara C)+順鉑）、Polivy®（保納珠單抗維多汀）+BR（苯達莫司汀(Treanda®)及利妥昔單抗(Rituxan®)、R-GemOx（吉西他濱+奧沙利鉑+利妥昔單抗）、Tafa-Len（他法替他單抗+來那度胺）、他法替他單抗+Revlimid®、保納珠單抗+苯達莫司汀、吉西他濱+奧沙利鉑、R-EPOCH（利妥昔單抗+依託泊苷磷酸鹽+潑尼松+長春新鹼硫酸鹽(Oncovin®)+環磷醯胺+多柔比星鹽酸鹽（羥基道諾黴素））、或CHOP（環磷醯胺+多柔比星鹽酸鹽（羥基道諾黴素）+長春新鹼硫酸鹽(Oncovin®)+潑尼

松）。在一些實施例中，用於治療DLBCL之治療劑包括他法替他單抗、格菲妥單抗(glofitamab)、依可利單抗(epcoritamab)、Lonca-T（隆卡妥昔單抗特西林）、德比奧-1562、保納珠單抗、Yescarta、JCAR017、ADCT-402、布吐西單抗維多汀、MT-3724、奧卓尼單抗(odronextamab)、Auto-03、Allo-501A、或TAK-007。

慢性淋巴球性白血病組合療法

【0190】 用於治療慢性淋巴球性白血病(CLL)之治療劑包括氯芥苯丁酸、環磷醯胺、氟達拉濱、噴司他丁、克拉屈濱、阿黴素、長春新鹼、潑尼松、潑尼松龍、阿侖單抗、所列之用於WM之許多藥劑、及化學療法及化學免疫療法之組合，包括下列常見組合方案：CVP、R-CVP、ICE、R-ICE、FCR、及FR。

高風險骨髓發育不良症候群*(HR MDS)*組合療法

【0191】 用於治療HR MDS之治療劑包括阿扎胞苷(Vidaza®)、地西他濱(Dacogen®)、來那度胺(Revlimid®)、阿糖胞苷、伊達比星、道諾黴素、及其組合。在一些實施例中，組合包括阿糖胞苷+道諾黴素及阿糖胞苷+伊達比星。在一些實施例中，用於治療HR MDS之治療劑包括佩沃塔特(pevonedistat)、維奈托克、薩巴托利單抗、瓜達西他濱、瑞戈替布、艾伏尼布、艾那尼布、西林俄、BGB324、DSP-7888、或SNS-301。

低風險骨髓發育不良症候群*(LR MDS)*組合療法

【0192】 用於治療LR MDS之治療劑包括來那度胺、氮雜胞苷、及其組合。在一些實施例中，用於治療LR MDS之治療劑包括洛達司他(roxadustat)、盧帕西普(luspatercept)、依美德史塔、LB-100、或瑞戈替布。

急性骨髓樣白血病*(AML)*組合療法

【0193】 用於治療AML之治療劑包括阿糖胞苷、伊達比星、道諾黴素、米哚妥林(Rydapt®)、維奈托克、阿扎胞苷、艾伐尼布(ivasidenib)、吉列替尼、艾那尼布、低劑量阿糖胞苷(LoDAC)、米托蒽醌、氟達拉濱、顆粒球群落刺激因子、伊達比星、吉列替尼(Xospata®)、艾那尼布(Idhifa®)、艾伏尼布(Tibsovo®)、地西他濱(Dacogen®)、米托蒽醌、依託泊苷、吉妥珠單抗奧唑米星(Mylotarg®)、格拉斯代吉(Daurismo®)、及其組合。在一些實施例中，用於治療AML之治療劑包括FLAG- Ida（氟達拉濱、阿糖胞苷(Ara-C)、顆粒球-群落刺激因子(G-CSF)、及伊達比星）、阿糖胞苷+伊達比星、阿糖胞苷+道諾黴素+米哚妥林、維奈托克+阿扎胞苷、阿糖胞苷+道諾黴素、或MEC（米托蒽醌、依託泊苷、及阿糖胞苷）。在一些實施例中，用於治療AML之治療劑包括佩沃塔特、維奈托克、薩巴托利單抗、普恩塔泊(eprenetapopt)、或利佐帕單抗。

多發性骨髓瘤*(MM)*組合療法

【0194】 用於治療MM之治療劑包括來那度胺、硼替佐米、地塞米松、達拉單抗(Darzalex®)、泊瑪度胺、環磷醯胺、卡非佐米(Kyprolis®)、埃洛妥珠單抗(Empliciti)、及其組合。在一些實施例中，用於治療MM包括RVS（來那度胺+硼替佐米+地塞米松）、RevDex（來那度胺加上地塞米松）、CYBORD

（環磷醯胺+硼替佐米+地塞米松）、Vel/Dex（硼替佐米加上地塞米松）、或PomDex（泊瑪度胺+低劑量地塞米松）。在一些實施例中，用於治療MM之治療劑包括JCARH125、TAK-573、貝蘭單抗-m、ide-cel (CAR-T)。

乳癌組合療法

【0195】 用於治療乳癌之治療劑包括白蛋白結合太平洋紫杉醇、阿那曲唑、阿特珠單抗、卡培他濱、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、多西紫杉醇、多柔比星、表柔比星、依維莫司、依西美坦、氟尿嘧啶、氟維司群、吉西他濱、伊莎匹龍、拉帕替尼、來曲唑、甲胺喋呤、米托蒽醌、太平洋紫杉醇、聚乙二醇化脂質體多柔比星、帕妥珠單抗、它莫西芬、托瑞米芬、曲妥珠單抗、長春瑞濱、及其任何組合。在一些實施例中，用於治療乳癌（例如HR+/-/HER2 +/-）之治療劑包括曲妥珠單抗(Herceptin®)、帕妥珠單抗(Perjeta®)、多西紫杉醇、卡鉑、帕博西尼(Ibrance®)、來曲唑、曲妥珠單抗恩他新(trastuzumab emtansine) (Kadcyla®)、氟維司群(Faslodex®)、奧拉帕尼(Lynparza®)、艾日布林、圖卡替尼、卡培他濱、拉帕替尼、依維莫司(Afinitor®)、依西美坦、艾日布林甲磺酸酯(Halaven®)、及其組合。在一些實施例中，用於治療乳癌之治療劑包括曲妥珠單抗+帕妥珠單抗+多西紫杉醇、曲妥珠單抗+帕妥珠單抗+多西紫杉醇+卡鉑、帕博西尼+來曲唑、圖卡替尼+卡培他濱、拉帕替尼+卡培他濱、帕博西尼+氟維司群、或依維莫司+依西美坦。在一些實施例中，用於治療乳癌之治療劑包括曲妥珠單抗德魯替康(Enhertu®)、達妥伯單抗德魯替康(DS-1062)、因福土單抗維多汀(Padcev®)、巴沙福泰(balixafortide)、艾拉司群、或其組合。在一些實施例中，用於治療乳癌之治療劑包括巴沙福泰+艾日布林。

三陰性乳癌*(TNBC)*組合療法

【0196】 用於治療TNBC之治療劑包括阿特珠單抗、環磷醯胺、多西紫杉醇、多柔比星、表柔比星、氟尿嘧啶、太平洋紫杉醇、及其組合。在一些實施例中，用於治療TNBC之治療劑包括奧拉帕尼(Lynparza®)、阿特珠單抗(Tecentriq®)、太平洋紫杉醇(Abraxane®)、艾日布林、貝伐珠單抗(Avastin®)、卡鉑、吉西他濱、艾日布林甲磺酸酯(Halaven®)、薩西土珠單抗戈維特坎(Trodelvy®)、派姆單抗(Keytruda®)、順鉑、多柔比星、表柔比星、或其組合。在一些實施例中，治療TNBC之治療劑包括阿特珠單抗+太平洋紫杉醇、貝伐珠單抗+太平洋紫杉醇、卡鉑+太平洋紫杉醇、卡鉑+吉西他濱、或太平洋紫杉醇+吉西他濱。在一些實施例中，用於治療TNBC之治療劑包括艾利亞斯酶(eryaspase)、卡瓦替布、艾培昔布、盧卡帕瑞+尼沃魯單抗、阿索盧單抗(atezolumab) +太平洋紫杉醇+吉西他濱+卡培他濱+卡鉑、伊帕他色替+太平洋紫杉醇、拉迪朗妥珠單抗維多汀+派伯利單抗(pembrolimab)、德瓦魯單抗+ DS-8201a、曲拉西利+吉西他濱+卡鉑。在一些實施例中，用於治療TNBC之治療劑包括曲妥珠單抗德魯替康(Enhertu®)、達妥伯單抗德魯替康(DS-1062)、因福土單抗維多汀(Padcev®)、巴沙福泰、阿達洛德西莫林(adagloxad simolenin)、萊尼哌嗎-s (NeuVax®)、尼沃魯單抗(Opdivo®)、盧卡帕瑞、特瑞普利單抗(Tuoyi®)、卡瑞利珠單抗、卡瓦替布、德瓦魯單抗(Imfinzi®)、及其組合。在一些實施例中，用於治療TNBC之治療劑包括尼沃魯單抗+盧卡帕瑞、貝伐珠單抗(Avastin®) +化學療法、特瑞普利單抗+太平洋紫杉醇、特瑞普利單抗+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、卡瑞利珠單抗+化學療法、派姆單抗+化學療法、巴沙福泰

+艾日布林、德瓦魯單抗+曲妥珠單抗德魯替康、德瓦魯單抗+太平洋紫杉醇、或卡瓦替布+太平洋紫杉醇。

膀胱癌組合療法

【0197】 用於治療膀胱癌之治療劑包括達妥伯單抗德魯替康(DS-1062)、曲妥珠單抗德魯替康(Enhertu®)、厄達替尼、依格利昔(eganelisib)、樂伐替尼、貝加德盧金(bempegaldesleukin) (NKTR-214)、或其組合。在一些實施例中，用於治療膀胱癌之治療劑包括依格利昔(eganelisib) +尼沃魯單抗、派姆單抗(Keytruda®) +因福土單抗維多汀(Padcev®)、尼沃魯單抗+伊匹單抗、度伐魯單抗(duravalumab) +曲美木單抗、樂伐替尼+派姆單抗、因福土單抗維多汀(Padcev®) +派姆單抗、及貝加德盧金+尼沃魯單抗。

結直腸癌*(CRC)*組合療法

【0198】 用於治療CRC之治療劑，包括貝伐珠單抗、卡培他濱、西妥昔單抗、氟尿嘧啶、伊立替康、菊白葉酸、奧沙利鉑、帕尼單抗、ziv-阿柏西普、及其任何組合。在一些實施例中，用於治療CRC之治療劑包括貝伐珠單抗(Avastin®)、菊白葉酸、5-FU、奧沙利鉑(FOLFOX)、派姆單抗(Keytruda®)、FOLFIRI、瑞戈非尼(Stivarga®)、阿柏西普(Zaltrap®)、西妥昔單抗(Erbitux®)、隆瑟夫(Lonsurf) (Orcantas®)、XELOX、FOLFOXIRI、或其組合。在一些實施例中，用於治療CRC之治療劑包括貝伐珠單抗+菊白葉酸+ 5-FU +奧沙利鉑(FOLFOX)、貝伐珠單抗+ FOLFIRI、貝伐珠單抗+ FOLFOX、阿柏西普+ FOLFIRI、西妥昔單抗+ FOLFIRI、貝伐珠單抗+ XELOX、及貝伐珠單抗+

FOLFOXIRI。在一些實施例中，用於治療CRC之治療劑包括畢尼替尼+恩考非尼+西妥昔單抗、曲美替尼+達拉菲尼+帕尼單抗、曲妥珠單抗+帕妥珠單抗、那帕布新+ FOLFIRI +貝伐珠單抗、尼沃魯單抗+伊匹單抗。

食道癌及食道胃接合處癌組合療法

【0199】 用於治療食道癌及食道胃接合處癌之治療劑包括卡培他濱、卡鉑、順鉑、多西紫杉醇、表柔比星、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、菊白葉酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、雷莫蘆單抗、曲妥珠單抗、及其任何組合。在一些實施例中，用於治療胃食道接合處癌(GEJ)之治療劑包括賀癌平(herceptin)、順鉑、5-FU、拉米庫單抗(ramicurimab)、或太平洋紫杉醇。在一些實施例中，用於治療GEJ癌症之治療劑包括ALX-148、AO-176、或IBI-188。

胃癌組合療法

【0200】 用於治療胃癌之治療劑包括卡培他濱、卡鉑、順鉑、多西紫杉醇、表柔比星、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、菊白葉酸、絲裂黴素、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、雷莫蘆單抗、曲妥珠單抗、及其任何組合。

頭頸癌組合療法

【0201】 用於治療頭頸癌之治療劑包括阿法替尼、博來黴素、卡培他濱、卡鉑、西妥昔單抗、順鉑、多西紫杉醇、氟尿嘧啶、吉西他濱、羥基尿素、甲胺喋呤、尼沃魯單抗、太平洋紫杉醇、派姆單抗、長春瑞濱、及其任何組合。

【0202】 用於治療頭頸鱗狀細胞癌(HNSCC)之治療劑包括派姆單抗、卡鉑、5-FU、多西紫杉醇、西妥昔單抗(Erbitux®)、順鉑、尼沃魯單抗(Opdivo®)、及其組合。在一些實施例中，用於治療HNSCC之治療劑包括派姆單抗+卡鉑+ 5-FU、西妥昔單抗+順鉑+ 5-FU、西妥昔單抗+卡鉑+ 5-FU、順鉑+ 5-FU、及卡鉑+ 5-FU。在一些實施例中，用於治療HNSCC之治療劑包括德瓦魯單抗、德瓦魯單抗+曲美木單抗、尼沃魯單抗+伊匹單抗、羅伐盧賽爾(rovaluecel)、派姆單抗、派姆單抗+依波斯他、GSK3359609 +派姆單抗、樂伐替尼+派姆單抗、瑞弗利單抗、瑞弗利單抗+恩諾必單抗(enobituzumab)、ADU-S100 +派姆單抗、依波斯他+尼沃魯單抗+伊匹單抗/立魯單抗。

非小細胞肺癌組合療法

【0203】 用於治療非小細胞肺癌(NSCLC)之治療劑包括阿法替尼、白蛋白結合型太平洋紫杉醇、艾樂替尼、阿特珠單抗、貝伐珠單抗、貝伐珠單抗、卡博替尼、卡鉑、順鉑、克唑替尼(crizotinib)、達拉菲尼、多西紫杉醇、埃羅替尼、依託泊苷、吉西他濱、納武單抗、太平洋紫杉醇、派姆單抗、培美曲塞、雷莫蘆單抗、曲美替尼、曲妥珠單抗、凡德他尼、維羅非尼、長春鹼、長春瑞濱、及其任何組合。在一些實施例中，用於治療NSCLC之治療劑包括艾樂替尼(Alecensa®)、達拉菲尼(Tafinlar®)、曲美替尼(Mekinist®)、奧希替尼(Tagrisso®)、恩曲替尼(Tarceva®)、克唑替尼(Xalkori®)、派姆單抗(Keytruda®)、卡鉑、培美曲塞(Alimta®)、白蛋白結合型太平洋紫杉醇(Abraxane®)、雷莫蘆單抗(Cyramza®)、多西紫杉醇、貝伐珠單抗(Avastin®)、布格替尼、吉西他濱、順鉑、阿法替尼(Gilotrif®)、尼沃魯單抗(Opdivo®)、吉非替尼(Iressa®)、及其組

合。在一些實施例中，用於治療NSCLC之治療劑包括達拉菲尼+曲美替尼、派姆單抗+卡鉑+培美曲塞、派姆單抗+卡鉑+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、雷莫蘆單抗+多西紫杉醇、貝伐珠單抗+卡鉑+培美曲塞、派姆單抗+培美曲塞+卡鉑、順鉑+培美曲塞、貝伐珠單抗+卡鉑+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、順鉑+吉西他濱、尼沃魯單抗+多西紫杉醇、卡鉑+培美曲塞、卡鉑+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、或培美曲塞+順鉑+卡鉑。在一些實施例中，用於NSCLC之治療劑包括達妥伯單抗德魯替康(DS-1062)、曲妥珠單抗德魯替康(Enhertu®)、因福土單抗維多汀(Padcev®)、德瓦魯單抗、卡那單抗、賽米單抗、諾格介白素α、艾維路單抗、替瑞利尤單抗、多伐尼單抗、維博利單抗、奧西伯利單抗、或其組合。在一些實施例中，用於治療NSCLC之治療劑包括達妥伯單抗德魯替康+派姆單抗、達妥伯單抗德魯替康+德瓦魯單抗、德瓦魯單抗+曲美木單抗、派姆單抗+樂伐替尼+培美曲塞、派姆單抗+奧拉帕尼、諾格介白素α (N-803) +派姆單抗、替瑞利尤單抗+阿特珠單抗、維博利單抗+派姆單抗、或奧西伯利單抗+替雷利珠單抗。

小細胞肺癌組合療法

【0204】 用於治療小細胞肺癌(SCLC)之治療劑包括阿特珠單抗、苯達莫司汀(bendamustime)、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、多西紫杉醇、多柔比星、依託泊苷、吉西他濱、伊匹單抗(ipillimumab)、伊立替康、尼沃魯單抗、太平洋紫杉醇、替莫唑胺、托泊替康、長春新鹼、長春瑞濱、及其任何組合。在一些實施例中，用於治療SCLC之治療劑包括阿特珠單抗、卡鉑、順鉑、依託泊苷、太平洋紫杉醇、托泊替康、尼沃魯單抗、德瓦魯單抗、曲拉西利、或其組合。

在一些實施例中，用於治療SCLC之治療劑包括阿特珠單抗+卡鉑+依託泊苷、阿特珠單抗+卡鉑、阿特珠單抗+依託泊苷、或卡鉑+太平洋紫杉醇。

卵巢癌組合療法

【0205】 用於治療卵巢癌之治療劑包括5-氟尿嘧啶、白蛋白結合太平洋紫杉醇、六甲蜜胺、阿那曲唑、貝伐珠單抗、卡培他濱、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、多西紫杉醇、多柔比星、依託泊苷、依西美坦、吉西他濱、依弗醯胺、伊立替康、來曲唑、亮丙瑞林乙酸酯、脂質體多柔比星、甲地孕酮乙酸酯、黴法蘭、奧拉帕尼、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、帕唑帕尼、培美曲塞、它莫西芬、托泊替康、長春瑞濱、及其任何組合。

胰臟癌組合療法

【0206】 用於治療胰臟癌之治療劑包括5-FU、菊白葉酸、奧沙利鉑、伊立替康、吉西他濱、白蛋白結合型太平洋紫杉醇(Abraxane®)、FOLFIRINOX、及其組合。在一些實施例中，用於治療胰臟癌之治療劑包括5-FU +菊白葉酸+奧沙利鉑+伊立替康、5-FU +奈米脂質體伊立替康、菊白葉酸+奈米脂質體伊立替康、及吉西他濱+白蛋白結合型太平洋紫杉醇。

前列腺癌組合療法

【0207】 用於治療前列腺癌之治療劑包括恩雜魯胺(Xtandi®)、亮丙瑞林、曲氟尿苷、替吡嘧啶（隆瑟夫）、卡巴他賽、潑尼松、阿比特龍(Zytiga®)、多西紫杉醇、米托蒽醌、比卡魯胺、LHRH、氟他胺、ADT、薩必

沙布林(Veru-111)、及其組合。在一些實施例中，用於治療前列腺癌之治療劑包括恩雜魯胺+亮丙瑞林、曲氟尿苷+替吡嘧啶（隆瑟夫）、卡巴他賽+潑尼松、阿比特龍+潑尼松、多西紫杉醇+潑尼松、米托蒽醌+潑尼松、比卡魯胺+LHRH、氟他胺+ LHRH、亮丙瑞林+氟他胺、及阿比特龍+潑尼松+ ADT。

額外例示性組合療法

【0208】 在一些實施例中，本文提供之抗體及/或融合蛋白係與選自PI3K抑制劑、Trop-2結合劑、CD47拮抗劑、SIRPα拮抗劑、FLT3R促效劑、PD-1拮抗劑、PD-L1拮抗劑、MCL1抑制劑、CCR8結合劑、HPK1拮抗劑、DGKα抑制劑、CISH抑制劑、PARP-7抑制劑、Cbl-b抑制劑、KRAS抑制劑（例如KRAS G12C或G12D抑制劑）、KRAS降解劑、β-連環蛋白降解劑、helios降解劑、CD73抑制劑、腺苷受體拮抗劑、TIGIT拮抗劑、TREM1結合劑、TREM2結合劑、CD137促效劑、GITR結合劑、OX40結合劑、及CAR-T細胞療法之一或多種治療劑一起投予。

【0209】 在一些實施例中，本文提供之抗體及/或融合蛋白係與選自下列之一或多種治療劑一起投予：PI3Kd抑制劑（例如依地利司(idealisib)）、抗Trop-2抗體-藥物接合物（例如薩西土珠單抗戈維特坎(sacituzumab govitecan)、達妥伯單抗德魯替康(datopotamab deruxtecan) (DS-1062)）、抗CD47抗體或CD47阻斷劑（例如馬格羅單抗、DSP-107、AO-176、ALX-148、勒塔普利單抗(letaplimab) (IBI-188)、利佐帕單抗、TTI-621、TTI-622）、抗SIRPα抗體（例如GS-0189）、FLT3L-Fc融合蛋白（例如GS-3583）、抗PD-1抗體（派姆單抗、尼沃魯單抗、賽帕利單抗）、小分子PD-L1抑制劑（例如GS-4224）、抗

PD-L1抗體（例如阿特珠單抗、艾維路單抗)、小分子MCL1抑制劑（例如GS-9716）、小分子HPK1抑制劑（例如GS-6451）、HPK1降解劑（PROTAC；例如ARV-766)、小分子DGKα抑制劑、小分子CD73抑制劑（例如奎立克魯司他(AB680)）、抗CD73抗體（例如奧勒魯單抗）、雙重A_{2a}/A_{2b}腺苷受體拮抗劑（例如艾魯美冷(AB928)）、抗TIGIT抗體（例如替瑞利尤單抗、維博利單抗、多伐尼單抗、AB308）、抗TREM1抗體（例如PY159）、抗TREM2抗體（例如PY314）、CD137促效劑（例如AGEN-2373）、GITR/OX40結合劑（例如AGEN-1223）、及CAR-T細胞療法（例如西卡思羅(axicabtagene ciloleucel)、布萊奧妥(brexucabtagene autoleucel)、替薩真來魯塞(tisagenlecleucel)）。

【0210】 在一些實施例中，本文提供之抗體及/或融合蛋白係與選自依地利司、薩西土珠單抗戈維特坎、馬格羅單抗、GS-0189、GS-3583、賽帕利單抗、GS-4224、GS-9716、GS-6451、奎立克魯司他(AB680)、艾魯美冷(AB928)、多伐那利單抗、AB308、PY159、PY314、AGEN-1223、

【0211】 AGEN-2373、西卡思羅、及布萊奧妥之一或多種治療劑一起投予。

III. 醫藥組成物

【0212】 雖然可以單獨投予活性成分，但可為較佳的是將其以醫藥配方（組成物）呈現。本發明之配方（用於動物醫藥及人類用途兩者）包含至少一種活性成分（如上所定義）、連同一或多種對於其而言為可接受之載劑及可選地其他治療性成分。（多種）載劑必須是「可接受的」，其意義是與配方之其他成分相容且對其接受者無害。

【0213】 配方包括適用於前述投予途徑者。配方可便利地以單位劑型呈現，且可藉由藥學技術領域中熟知的任何方法製備。技術及配方大致上係見於Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)。此類方法包括將活性成分與非活性成分（例如載劑、醫藥賦形劑等）結合之步驟，非活性成分構成一或多種輔助成分。通常，配方係藉由將活性成分與液體載劑或細分固體載劑或兩者均勻密切地結合來製備，接著若視需要將產物成形。

【0214】 在某些實施例中，配方適用於口服投予，且係以離散單位呈現，諸如膠囊、扁囊劑(cachet)、或錠劑，各含有預定量的活性成分。

【0215】 在某些實施例中，醫藥配方包括一或多種本發明之化合物連同一或多種醫藥上可接受之載劑或賦形劑及可選地其他治療劑。含有活性成分之醫藥配方可呈任何適用於預期投予方法的形式。當例如用於口服用途時，可製備錠劑、喉錠(troche)、口含錠(lozenge)、水性或油性懸浮液、分散性粉劑或粒劑、乳液、硬或軟膠囊、糖漿、或酏劑。意欲用於口服用途之組成物可根據醫藥組成物製造技術領域已知之任何方法製備，且此類組成物可含有一或多種劑，包括甜味劑、調味劑、著色劑、及防腐劑，以提供適口(palatable)製劑。含有與適用於製造錠劑的無毒性醫藥上可接受之賦形劑混合的活性成分之錠劑係可接受的。此等賦形劑可例如係惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、乳糖單水合物、交聯羧甲基纖維素鈉、普維酮、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒及崩解劑，諸如玉米澱粉、或藻酸；黏合劑，諸如纖維素、微晶纖維素、澱粉、明膠、或阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸、或滑石。錠劑可未包衣或可藉由已知技術（包括微囊封）進行包衣，以延遲胃腸道中之崩解及吸收，

藉以在較長期間內提供持續作用。例如，可採用時間延遲材料，諸如單獨單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯或與蠟一起。

【0216】 與非活性成分組合以生產劑型的活性成分之量將取決於所治療之宿主及具體投予模式而變化。例如，在一些實施例中，用於口服投予至人類之劑型含有大約1至1000 mg的活性材料，其與適當及便利量的載劑材料（例如非活性成分或賦形劑材料）一起調配。在某些實施例中，載劑材料在總組成物之約5至約95%（重量:重量）之間變化。在一些實施例中，本文所述之醫藥組成物含有約1至800 mg、1至600 mg、1至400 mg、1至200 mg、1至100 mg、或1至50 mg的式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，本文所述之醫藥組成物含有不多於約400 mg的式I之化合物。在一些實施例中，本文所述之醫藥組成物含有約100 mg的式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0217】 應理解的是，除了以上特別提及之成分外，本文所揭示之配方可包括所屬技術領域中關於所討論配方類型之習知的其他藥劑，例如適用於口服投予者可包括調味劑。

【0218】 進一步提供動物醫藥組成物，其包含至少一種如上所定義之活性成分連同動物醫藥載劑。

【0219】 動物醫藥載劑係可用於投予組成物之目地的材料且可係固體、液體、或氣體材料，其不是惰性的就是在動物醫藥技術領域中係可接受的且與活性成分相容。此等動物醫藥組成物可口服、腸胃外投予、或藉由任何其他所欲途徑投予。

【0220】 活性成分之有效劑量至少取決於受治療病況之本質、毒性、化合物是否係用於疾病預防（較低劑量）、遞送方法、及醫藥配方，且將由臨床醫師使用習知劑量增量研究判定。

IV. 投予途徑

【0221】 一或多種式I之化合物（本文稱為活性成分）或其醫藥上可接受之鹽藉由適合待治療之病狀的任何途徑投予。合適的途徑包括口服、直腸、鼻、局部（包括經頰及舌下）、陰道、及腸胃外（包括皮下、肌內、靜脈內、皮內、鞘內、及硬膜外）、及類似者。將理解的是，較佳途徑可隨例如接受者之病況而變化。本發明之化合物的優點在於其等係口服生體可用的且可口服給藥。因此，在一個實施例中，本文所述之醫藥組成物係口服劑型。在某些實施例中，本文所述之醫藥組成物係口服固體劑型。

配方實例1

【0222】 製備含有下列成分之硬明膠膠囊：

成分	數量（mg/膠囊）
活性成分	30.0
澱粉	305.0
硬脂酸鎂	5.0

【0223】 將以上成分混合並填充至硬明膠膠囊中。

配方實例2

【0224】 使用以下成分製備錠劑配方：

成分	數量（mg/錠劑）
活性成分	25.0
纖維素，微晶	200.0
膠態二氧化矽	10.0
硬脂酸	5.0

【0225】 將組分摻合並壓製以形成錠劑。

配方實例3

【0226】 製備含有下列組分之乾粉吸入器配方：

成分	重量%
活性成分	5
乳糖	95

【0227】 將活性成分與乳糖混合，且將混合物添加至乾粉吸入器具中。

配方實例4

【0228】 各含有30 mg的活性成分之錠劑係製備如下：

成分	數量（mg/錠劑）

活性成分	30.0 mg
澱粉	45.0 mg
微晶纖維素	35.0 mg
聚乙烯吡咯啶酮	
（作為於無菌水中之 10%溶液）	4.0 mg
羧甲基澱粉鈉	4.5 mg
硬脂酸鎂	0.5 mg
滑石	1.0 mg
總計	120 mg

【0229】　使活性成分、澱粉、及纖維素通過20目美國篩網並充分混合。將聚乙烯吡咯啶酮之溶液與所得粉末混合，接著使其通過16目美國篩網。將如此生產之顆粒在50℃至60℃下乾燥並使其通過16目美國篩網。接著將先前通過30目美國篩網之羧甲基澱粉鈉、硬脂酸鎂、及滑石添加至顆粒，在混合之後，將其在壓錠機上壓製，以產出各錠重120 mg之錠劑。

配方實例5

【0230】　各含有25 mg的活性成分之栓劑係製造如下：

成分	量
活性成分	25 mg
飽和脂肪酸甘油酯至	2,000 mg

【0231】　使活性成分通過60目美國篩網並懸浮於飽和脂肪酸甘油酯中，該飽和脂肪酸甘油酯先前使用所需的最小熱量熔化。接著將混合物倒入標稱2.0 g容量之栓劑模具中並使其冷卻。

配方實例6

【0232】 每5.0 mL劑量各含有50 mg的活性成分之懸浮液係製造如下：

成分	量
活性成分	50.0 mg
三仙膠	4.0 mg
羧甲基纖維素鈉(11%)	
微晶纖維素(89%)	50.0 mg
蔗糖	1.75 g
苯甲酸鈉	10.0 mg
調味劑及著色劑	q.v.
純化水至	5.0 mL

【0233】 將活性成分、蔗糖、及三仙膠摻合，使其通過10目美國篩網，接著與先前製造之微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉於水中之溶液混合。將苯甲酸鈉、調味劑、及著色劑用一些水稀釋，並在攪拌下添加。接著添加足夠的水以產生所需體積。

配方實例7

【0234】 皮下配方可製備如下：

成分	數量
活性成分	5.0 mg
玉米油	1.0 mL

配方實例8

【0235】 製備具有以下組成之可注射製劑：

成分	量
活性成分	2.0 mg/mL
甘露醇，USP	50 mg/mL
葡萄糖酸，USP	q.s.（pH 5 至 6）
水（蒸餾，無菌）	q.s.至 1.0 mL
氮氣，NF	q.s.

配方實例9

【0236】 製備具有以下組成之局部製劑：

成分	公克
活性成分	0.2 至 10
Span 60	2.0
Tween 60	2.0
礦物油	5.0
礦脂	0.10
對羥基苯甲酸甲酯	0.15
對羥基苯甲酸丙酯	0.05
BHA（丁基羥基苯甲醚）	0.01
水	q.s.至 100

【0237】 將除水以外之所有以上成分合併並在攪拌下加熱至60℃。接著在60℃下在劇烈攪拌下添加足夠數量的水，以乳化成分，且接著添加q.s. 100 g的水。

配方實例10

【0238】 持續釋放組成物

成分	重量範圍%
活性成分	50 至 95
微晶纖維素（填充劑）	1 至 35
甲基丙烯酸共聚物	1 至 35
氫氧化鈉	0.1 至 1.0
羥丙基甲基纖維素	0.5 至 5.0
硬脂酸鎂	0.5 至 5.0

【0239】 本揭露之持續釋放配方可如下製備：化合物及pH依賴性黏合劑與任何可選的賦形劑緊密混合（乾式摻合）。接著在噴灑至摻合粉末中之強鹼水溶液的存在下，將經乾式摻合之混合物造粒。將顆粒乾燥，過篩，與可選的潤滑劑（諸如滑石或硬脂酸鎂）混合，並壓製成錠劑。較佳的強鹼水溶液係鹼金屬氫氧化物之溶液，諸如氫氧化鈉或氫氧化鉀，較佳的是於水中之氫氧化鈉（可選地含有至多25%的水混溶性溶劑，諸如低級醇）。

【0240】 所得錠劑可用可選的成膜劑包衣，用於識別、遮味(taste-masking)目的並改善吞嚥容易度。成膜劑一般將以錠劑重量之2%與4%之間之範圍內的量存在。合適的成膜劑係所屬技術領域所熟知的，且包括羥丙基甲基纖維素、陽離子甲基丙烯酸酯共聚物（甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯/甲基丙烯酸甲酯-丁酯共聚物- Eudragit® E - Röhm. Pharma）、及類似者。。此等成膜劑可選地含有著色劑、塑化劑、及其他補充成分。

【0241】 壓製錠劑較佳地具有足以承受8 Kp壓縮之硬度。錠劑大小將主要取決於錠劑中之化合物量。錠劑將包括300至1100 mg的化合物游離鹼。較佳地，錠劑將包含在400至600 mg、650至850 mg、及900至1100 mg之範圍內的化合物游離鹼之量。

【0242】 為了影響溶解速率，控制濕式混合含化合物之粉末的時間。較佳地，總粉末混合時間（亦即使粉末暴露於氫氧化鈉溶液的時間）將在1至10分鐘、且較佳地2至5分鐘之範圍內。在造粒後，將粒子自造粒機中移除並置於流體床乾燥器中，以在約60℃下乾燥。

配方實例11

【0243】 使用以下成分製備錠劑配方：

成分	數量（mg/錠劑）
活性成分	300.0
纖維素，微晶	100.0
膠態二氧化矽	10.0
硬脂酸	5.0

【0244】 將組分摻合並壓製以形成錠劑。

V.縮寫及頭字語之清單

縮寫	意義
℃	攝氏度
Ac	乙醯基

AD-H	己二酸二醯肼
ADP	二磷酸腺苷
aq.	水溶液
ATP	三磷酸腺苷
D	二重峰
DCM	二氯甲烷
dd	雙二重峰
ddd	雙雙二重峰
DIEA	N,N-二異丙基乙基胺
DIPEA	N,N-二異丙基乙基胺（Hünig 鹼）
DMA	二甲基乙醯胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲醯胺
DMP	戴斯馬丁高碘烷
DMSO	二甲基亞碸
Dt	雙三重峰
EC_{50}	半最大有效濃度
EDC	1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺
EDTA	乙二胺四乙酸
Eq	當量
ES/MS	電噴灑質譜法
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇（乙基醇）
FBS	胎牛血清
G	克
h	小時
HATU	1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽
HEPES	2-[4-(2-羥基乙基)哌啡-1-基]乙磺酸
HCl	鹽酸
HOAc	乙酸
HPLC	高效液相層析法
Hrs	小時

Hz	赫茲
IC_{50}	半最大抑制濃度
i-pr	異丙基
Isolute®	聚苯乙烯-二乙烯基苯共聚物
J	偶合常數(MHz)
Li HMDS	雙(三甲基矽基)醯胺鋰
LiOH	氫氧化鋰
LiI	碘化鋰
M	體積莫耳
M	多重峰
M+	質量峰
M+H+	質量峰加氫
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇（甲基醇）
Me_6Sn_2	六甲基二錫烷(hexamethyldistannane)（六甲基二錫(hexamethylditin)）
Mg	毫克
$MgSO_4$	硫酸鎂
MHz	百萬赫
最小值	分鐘
ml/mL	毫升
mM	毫體積莫耳
Mmol	毫莫耳
$NaHCO_3$	碳酸氫鈉
NBS	N-溴琥珀醯亞胺
n-	正常
nBu/Bu	正丁基(n-Butyl/normal Butyl)
NaH	氫化鈉
$NaHCO_3$	碳酸氫鈉
nL	奈升
Nm	奈米
NMP	1-甲基吡咯啶-2-酮
NMR	核磁共振

Ph	苯基
psi	每平方吋磅
Q	四重峰
q.s.	足以達成所述功能之數量
rac-BINAP Pd G3	甲磺酸[2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘基](2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)
RP	逆相
Rt	室溫
RuPhos®	甲磺酸-2'-甲基胺基-1,1'-聯苯-2-基-Palladacycle 第 4 代
S	單峰
T	三重峰
t-BuBrettPhos Pd G3	2-(二-三級丁基膦基)-2',4',6'-三異丙基-3,6-二甲氧基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸酯
TEA	三乙胺
THF	四氫呋喃
TFA	三氟乙酸
XPhos Pd G4®	二環己基-[2-[2,4,6-三(丙-2-基)苯基]苯基]膦；甲磺酸；*N*-甲基-2-苯基苯胺；鈀

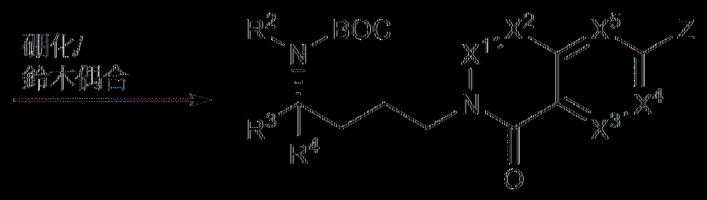
一般方案

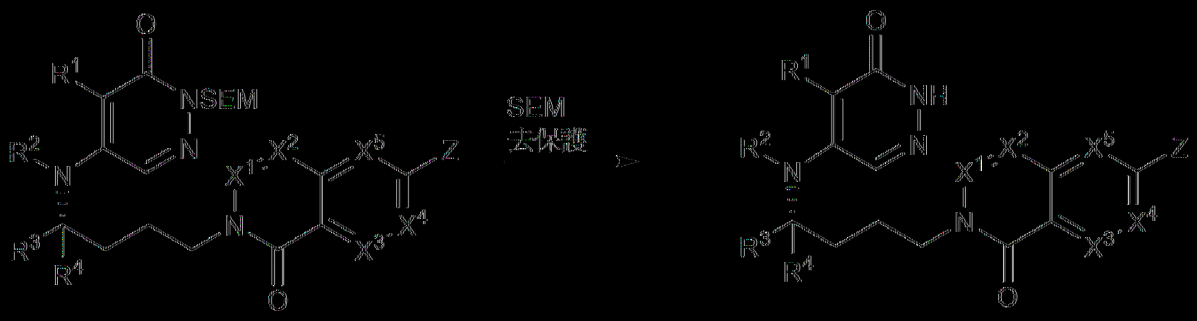
實例

【0245】 包括下列實例以說明本揭露之具體實施例。所屬技術領域中具有通常知識者應瞭解，以下實例中所揭示之技術代表在本揭露之實踐中充分運作的技術，且因此可視為構成其實踐之特定模式。然而，所屬技術領域中具有通常知識者鑒於本揭露應理解，可在所揭示之具體實施例中進行許多改變，且仍獲得類似或相似結果而不脫離本揭露之精神及範疇。

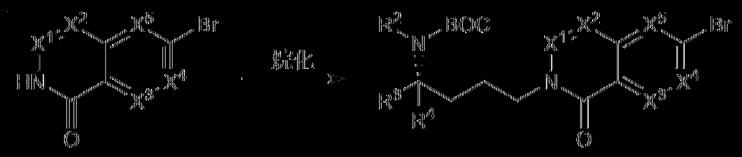
i. 一般方案A


烷化

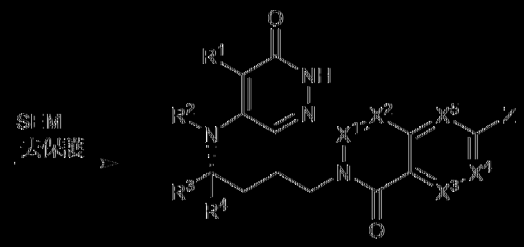

硼化/
鈴木偶合
1. Boc 去保護
2. Buchwald 偶合
或 SnAr


SEM
去保護

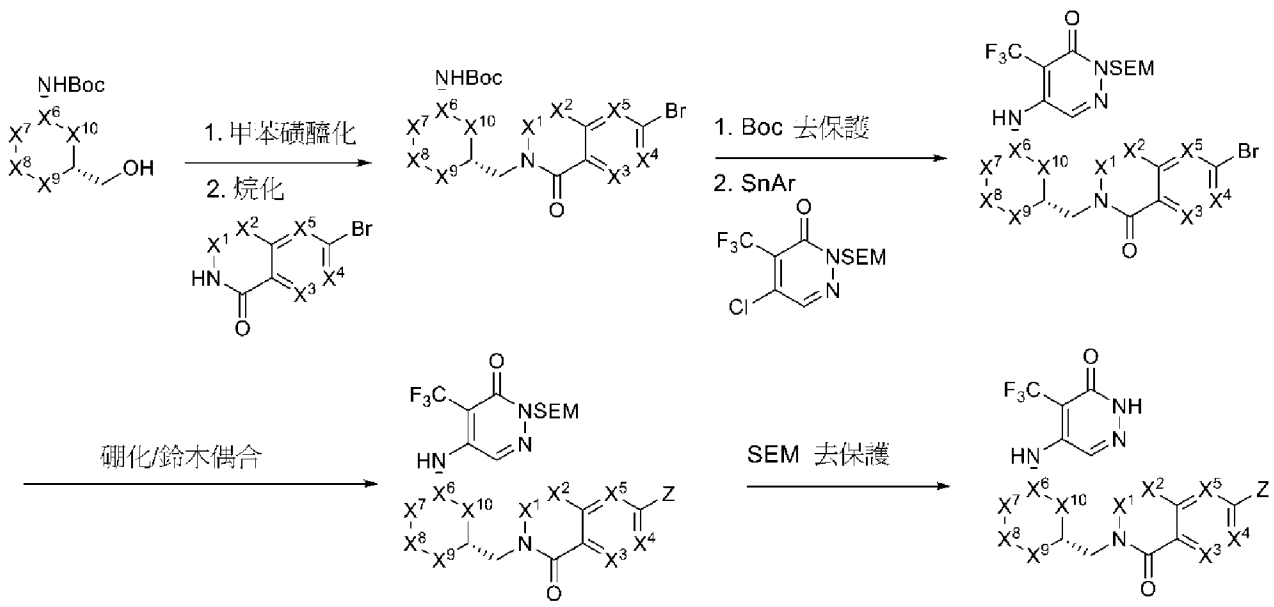
般方案B


烷化


1. Boc 去保護
2. Buchwald 偶合
或 SnAr
硼化/
鈴木偶合


SEM
去保護

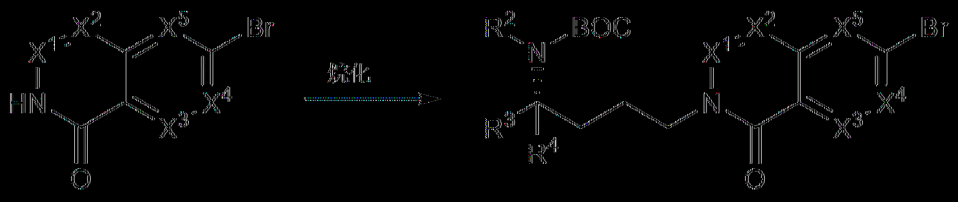
般方案C



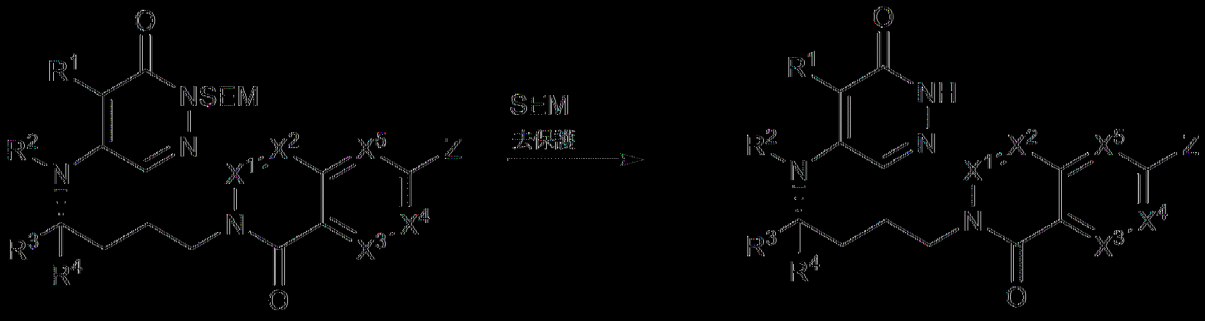
實例

【0246】 包括下列實例以說明本揭露之具體實施例。所屬技術領域中具有通常知識者應瞭解，以下實例中所揭示之技術代表在本揭露之實踐中充分運作的技術，且因此可視為構成其實踐之特定模式。然而，所屬技術領域中具有通常知識者鑒於本揭露應理解，可在所揭示之具體實施例中進行許多改變，且仍獲得類似或相似結果而不脫離本揭露之精神及範疇。

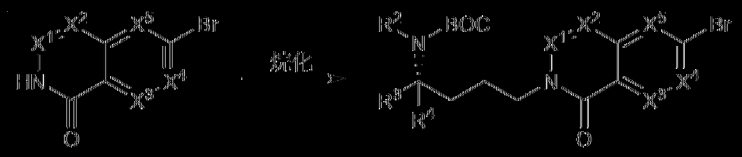
iv. 一般方案A

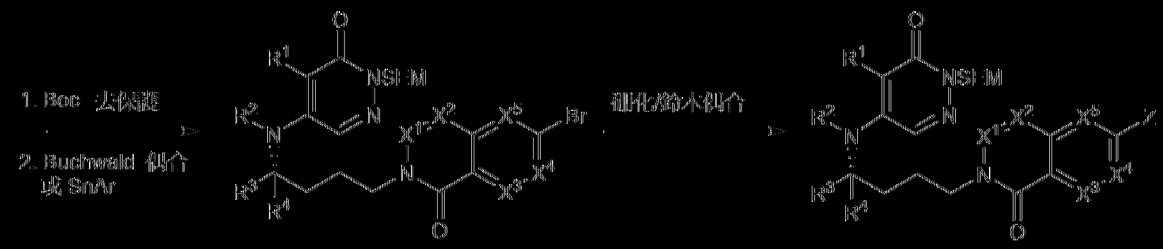


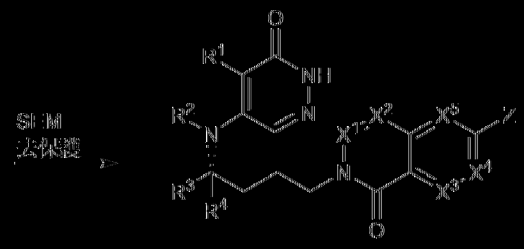




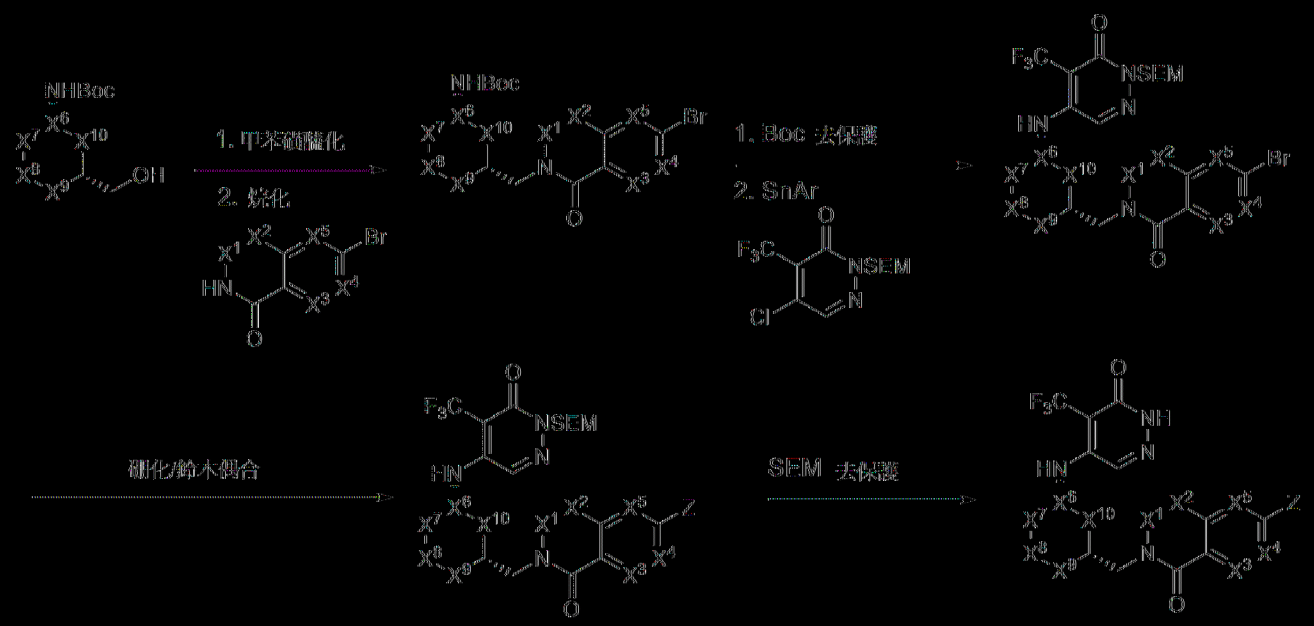
v. 一般方案B



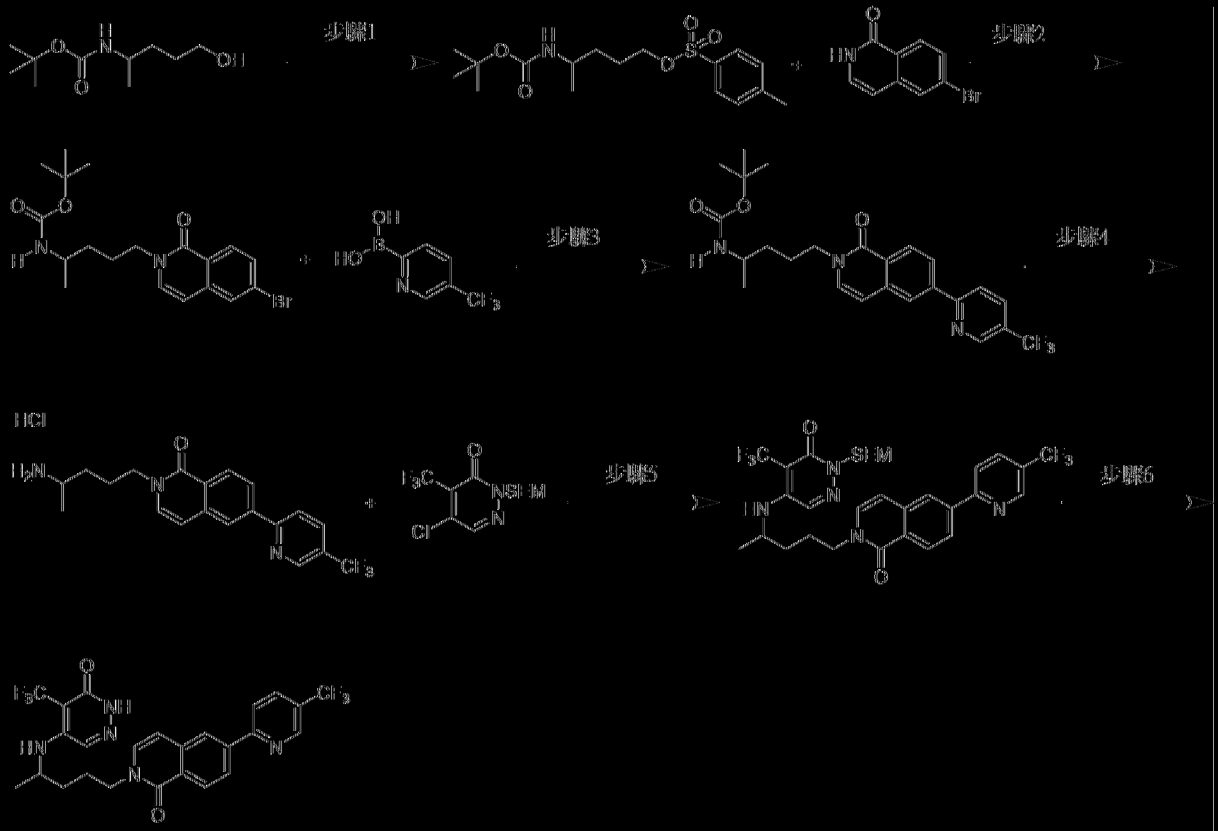




vi. 一般方案C



ii.合成實例實例1 2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮之製備



實例1

【0247】 **步驟1.**在0℃下向N-[(1S,3R)-3-羥基環戊基]胺甲酸三級丁酯(200 mg, 0.984 mmol)及三乙胺(199 mg, 1.97 mmol)於二氯甲烷(4.50 mL)中之攪拌溶液中，逐滴添加對甲苯磺醯氯(188 mg, 0.984 mmol)並將混合物溫熱至室溫並攪拌2h。在完成後，將混合物用水稀釋並用二氯甲烷萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，並在真空中濃縮，以給出粗製產物。將粗製殘餘物使用管柱層析法純化，用於己烷中之0至100% EtOAc洗提，以提供**4-(三級丁氧基羰基胺基)戊基4-甲基苯磺酸酯**。ES/MS: *m/z* 380.4 $[M+Na]^+$。

【0248】 **步驟2.**向6-溴-2H-異喹啉-1-酮(55.0 mg, 0.245 mmol)及4-(三級丁氧基羰基胺基)戊基4-甲基苯磺酸酯(102 mg, 0.285 mmol)於DMF (0.70 mL)中之混合物中，添加Cs_2CO_3 (160 mg, 0.491 mmol)並將反應在室溫下攪拌18 h。在完成後，將混合物用EtOAc稀釋，用水洗滌，用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，並在真空中濃縮，以給出粗製產物。將粗製殘餘物使用管柱層析法純化，用於己烷中之0至100% EtOAc洗提，以提供**N-[4-(6-溴-1-側氧基-2-異喹啉基)-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS: *m/z* 411.2 $[M+H]^+$。

【0249】 **步驟3.**將N-[4-(6-溴-1-側氧基-2-異喹啉基)-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯(106 mg, 0.259 mmol)、[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]硼酸(148 mg, 0.777 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (21.4 mg, 0.026 mmol)、及KOAc (76.2 mg, 0.777 mmol)於二噁烷(2.0 mL)及水(0.30 mL)中之溶液，用氮氣吹掃5分鐘，並在90℃下加熱18小時。在冷卻後，將混合物通過Celite®墊過濾，在真空中濃縮，以給出粗製產物。將粗製殘餘物使用管柱層析法純化，用於己烷中之0至100% EtOAc洗提，

以提供**N-[1-甲基-4-[1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2-異喹啉基]丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS: *m/z* 476.6 $[M+H]^+$。

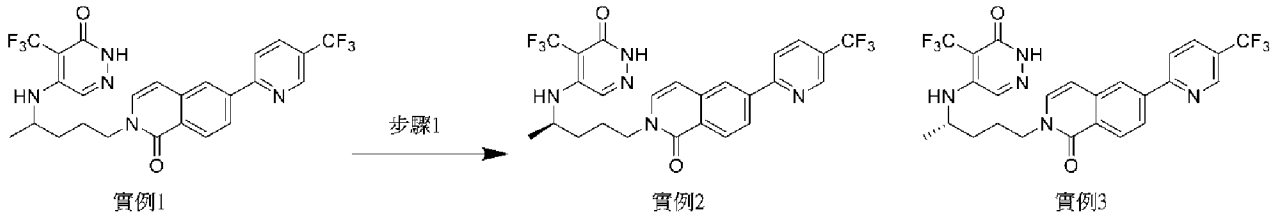
【0250】 **步驟4.**在室溫下向N-[1-甲基-4-[1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2-異喹啉基]丁基]胺甲酸三級丁酯(54.2 mg, 0.114 mmol)於二氯甲烷(1.10 mL)中之溶液中，添加三氟乙酸(0.19 mL, 5.70 mmol)並將混合物攪拌1hr。在完成後，將溶劑在減壓下移除，以提供**2-(4-胺基戊基)-6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]異喹啉-1-酮鹽酸鹽**。ES/MS: *m/z* 376.3 $[M+H]^+$。

【0251】 **步驟5.**將2-(4-胺基戊基)-6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]異喹啉-1-酮鹽酸鹽(47 mg, 0.11 mmol)、5-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒咿-3-酮(45 mg, 0.14 mmol)、及*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.10 mL, 0.57 mmol)於DMF (2.0 mL)中之混合物，在80℃下加熱15分鐘。在完成後，將反應用EtOAc稀釋，用水洗滌，用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，並在真空中濃縮，以給出粗製產物。將粗製殘餘物使用管柱層析法純化，用於己烷中之0至100% EtOAc洗提，以提供**2-[4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒咿-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]異喹啉-1-酮**。ES/MS: *m/z* 668.1 $[M+H]^+$。

【0252】 **步驟6.**在室溫下向2-[4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒咿-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]異喹啉-1-酮(59.6 mg, 0.084 mmol)於二氯甲烷(1.0 mL)中之溶液中，添加三氟乙酸(0.078 mL, 1.02 mmol)並將混合物攪拌45分鐘。將過量三氟乙酸及溶劑在減壓下移除，並將殘餘物溶解於MeOH (1.0 mL)中。向此添加乙二胺(0.057 mL, 0.84 mmol)，且將所得混合物在室溫下攪拌1 h。在完成後，將混合物在真空中濃縮且經由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**2-[4-[[6-側氧基-**

5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]異喹啉-1-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 – 8.33 (m, 3H), 8.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 – 6.75 (m, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.03 – 3.96 (m, 3H), 1.77 – 1.63 (m, 3H), 1.52 (s, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。ES/MS m/z = 538.1 $[M+H]^+$。

實例2及實例3 2-[(4R)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]異喹啉-1-酮及2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]異喹啉-1-酮之製備

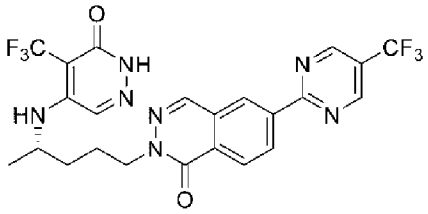


【0253】 **步驟1.**將實例2及實例3經由掌性SFC（AD-H，5 μm，21×250 mm管柱；35% EtOH作為共溶劑；100巴；40℃）分離。第一洗提峰係指定為(*R*)-構形（**實例2**），且第二洗提峰係指定為(*S*)-構形（**實例3**）。最終化合物不含TFA。

【0254】 **實例2**：1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 – 8.33 (m, 3H), 8.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 – 6.75 (m, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.03 – 3.96 (m, 3H), 1.77 – 1.63 (m, 3H), 1.52 (s, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。ES/MS *m/z* : 538.1 $[M+H]^+$。

【0255】 **實例3**：1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 – 8.33 (m, 3H), 8.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 – 6.75 (m, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.03 – 3.96 (m, 3H), 1.77 – 1.63 (m, 3H), 1.52 (s, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 538.1 $[M+H]^+$。

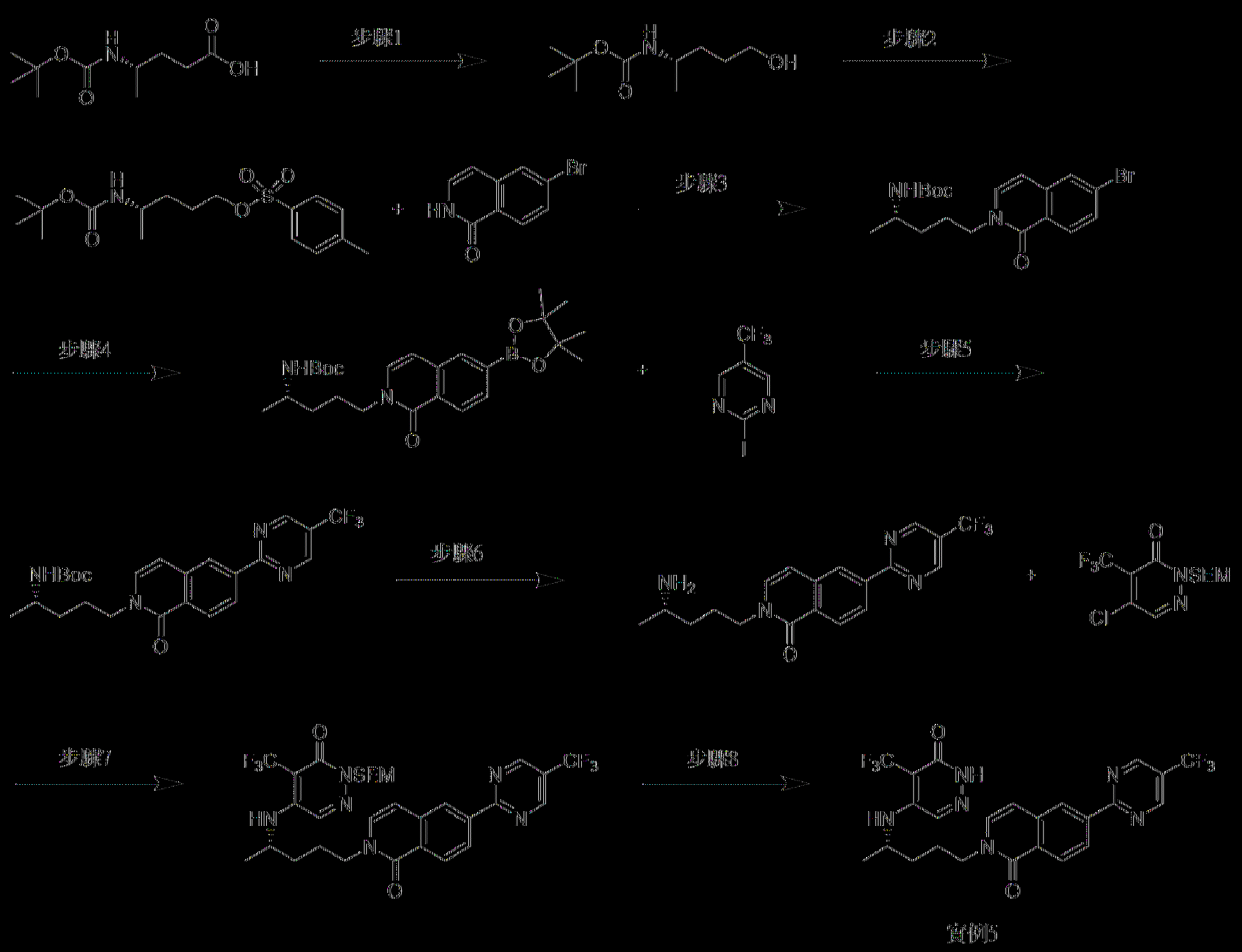
實例4：2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒呾-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]呔呾-1-酮



實例4

【0256】 如實例1中所述，使用6-溴-2H-呔呾-1-酮代替6-溴異喹啉-1(2H)-酮，合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 9.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.85 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.35 (dd, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.75 – 1.64 (m, 1H), 1.55 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 540.1 $[M+H]^+$。

實例5 2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒呾-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮之製備



實例5

[0257] 步驟1.在小瓶中放置於THF (44.4 mL)中之(4S)-4-(三級丁氧基羰基胺基)戊酸(1000 mg, 4.6 mmol)及三乙胺(0.642 mL, 4.6 mmol)。將混合物冷卻至0℃並置於氮氣氣氛下。向此溶液中添加氯甲酸乙酯(0.44 mL, 4.6 mmol)並將反應在0℃下攪拌30分鐘。接著將混合物過濾以移除沈澱之三乙胺鹽酸鹽。將含有混合酸酐之濾液緩慢添加至維持在10℃的硼氫化鈉(522 mg, 13.8 mmol)於20% THF水溶液(10.0 mL)中之攪拌懸浮液中。在將混合物攪拌30分鐘之後，用1N HCl將其酸化至pH約4。接著將混合物用EtOAc萃取，用2M NaOH溶液洗滌，用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出N-[(1S)-4-羥基-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯。ES/MS: *m/z* 204.498 [M+H]。

【0258】 **步驟2.**在小瓶中放置於DCM (10.1 mL)中之N-[(1S)-4-羥基-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯(450 mg, 2.21 mmol)及三乙胺(0.62 mL, 4.43 mmol)。將混合物冷卻至0℃並添加*p*-甲苯磺醯氯(422 mg, 2.21 mmol)。在將混合物溫熱至室溫並攪拌2 h之後，將其用水淬滅並用EtOAc (x3)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**[(4S)-4-(三級丁氧基羰基胺基)戊基]4-甲基苯磺酸酯**。ES/MS *m/z:* 358.551 [M+H]。

【0259】 **步驟3.**在小瓶中放置於DMF (3.7 mL)中之6-溴-2H-異喹啉-1-酮(175 mg, 0.94 mmol)、[(4S)-4-(三級丁氧基羰基胺基)戊基]4-甲基苯磺酸酯(335 mg, 0.94 mmol)、及碳酸銫。在將混合物在室溫下攪拌16 h之後，將其用水淬滅並用EtOAc (x3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**N-[(1S)-4-(6-溴-1-側氧基-2-異喹啉基)-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS *m/z*: 411.125 [M+H]。

【0260】 **步驟4.**在小瓶中放置於二噁烷(3.19 mL)中之N-[(1S)-4-(6-溴-1-側氧基-2-異喹啉基)-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯(314 mg, 0.77 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(63 mg, 0.077 mmol)、乙酸鉀、(226 mg, 2.30 mmol)、及雙(頻哪醇)二硼(292 mg, 1.15 mmol)。將混合物加熱至100℃達1 hr。在完成後，將反應用水淬滅並用EtOAc萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，通過矽藻土過濾，並濃縮，以給出**N-[(1S)-1-甲基-4-[1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2-異喹啉基]丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS: *m/z* 457.26 [M+H]。

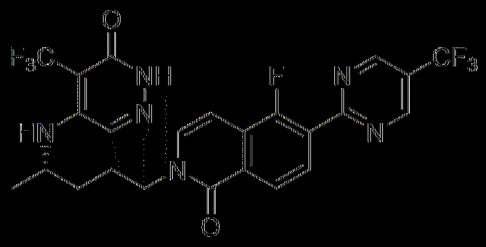
【0261】 **步驟5.**在小瓶中放置於二噁烷(3.5 mL)中之N-[(1S)-1-甲基-4-[1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2-異喹啉基]丁基]胺甲酸三級丁酯(175 mg, 0.38 mmol)、2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶(158 mg, 0.575 mmol)、[1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (12.5 mg, 0.019 mmol)、及2M碳酸鈉水溶液(0.58 mL, 1.15 mmol)。將混合物加熱至80℃達2 h，並接著用水淬滅並用EtOAc (x3)萃取。將合併之有機層用水洗滌，用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以提供**N-[(1S)-1-甲基-4-[1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS: *m/z* 477.247 [M+H]。

【0262】 **步驟6.**在小瓶中放置於DCM (2.2 mL)中之N-[(1S)-1-甲基-4-[1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]丁基]胺甲酸三級丁酯(120 mg, 0.25 mmol)及三氟乙酸(0.19 mL, 2.5 mmol)，並將混合物攪拌1 h，且在真空下濃縮，以給出**2-[(4S)-4-胺基戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。ES/MS: *m/z* 377.702 [M+H]。

【0263】 **步驟7.**在小瓶中放置於DMF (0.71 mL)中之5-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-3-酮(123 mg, 0.38 mmol)、2-[(4S)-4-胺基戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(94 mg, 0.25 mmol)、及*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.22 mL, 1.25 mmol)。將混合物加熱至80℃並攪拌1 hr。在完成後，將反應用水淬滅並用EtOAc (x3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。ES/MS *m/z:* 669.33 [M+H]。

[0264] 步驟8.在小瓶中放置於DCM (10.7 mL)中之2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡啶-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(163 mg, 0.24 mmol)及三氟乙酸(0.16 mL, 2.4 mmol)。將混合物攪拌1 hr且接著在真空下濃縮。將所得粗製產物溶解於甲醇(4.0 mL)中且添加乙二胺(0.16 mL, 2.44 mmol)，並將混合物攪拌15分鐘，接著在真空下濃縮。將所得粗製產物藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.43 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.36 (dq, J = 6.8, 3.3 Hz, 1H), 4.03 – 3.96 (m, 3H), 1.86 – 1.62 (m, 3H), 1.52 (dq, J = 13.2, 6.3 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z* : 539.062。

實例6：6-(2-(3-側氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)吡啶-1-基)丙基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-3(2H)-酮

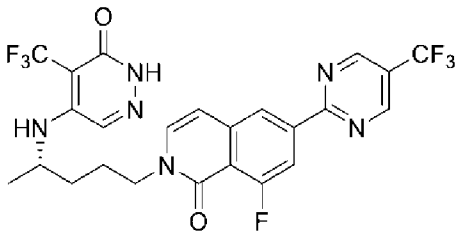


實例6

[0265] 如實例5中所述合成標題化合物，使用6-溴-5-氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴異喹啉-1(2H)-酮，以給出5-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮。1H NMR

(400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.26 – 8.10 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 8.4, 7.4 Hz, 3H), 1.71 (ddt, J = 21.7, 13.9, 6.6 Hz, 3H), 1.51 (dq, J = 12.9, 6.1 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z:* 557.002。

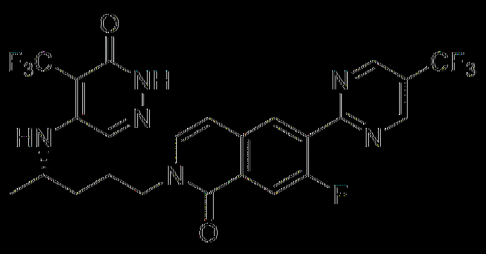
實例7：8-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吋-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮



實例7

【0266】 如實例5中所述合成標題化合物，使用6-溴-8-氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴異喹啉-1(2H)-酮，以給出**8-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吋-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.45 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.07 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.8, 3.9 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.70 (tq, J = 15.1, 7.8, 7.0 Hz, 3H), 1.51 (dq, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 557.041。

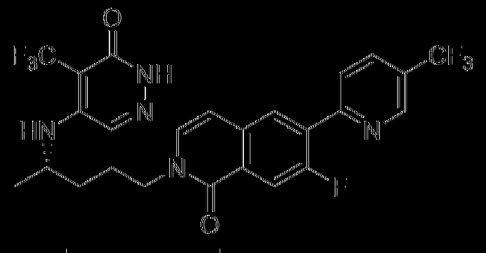
實例8：7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吋-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮



實例8

[0267] 如實例5中所述合成標題化合物，使用6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴異喹啉-1(2H)-酮，以給出7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-基胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.36 (dq, J = 7.1, 3.5 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.71 (ddt, J = 21.7, 13.8, 6.5 Hz, 3H), 1.52 (tt, J = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 557.0。

實例9：7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-基胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]異喹啉-1-酮

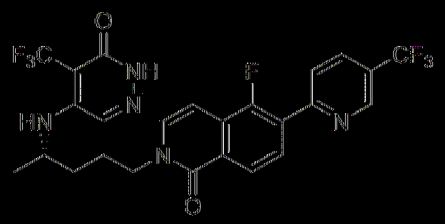


實例9

[0268] 如實例5中所述合成標題化合物，使用2-溴-5-(三氟甲基)吡啶代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，以給出7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嘧

吡-4-基]胺基}-6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]異喹啉-1-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.35 (dq, J = 7.0, 3.3 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.71 (dtq, J = 22.4, 15.2, 6.9 Hz, 3H), 1.51 (tt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 556.0。

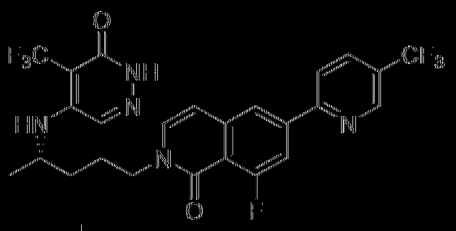
實例10：5-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]-6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]異喹啉-1-酮



實例10

[0269] 如實例51中所述合成標題化合物，使用6-溴-5-氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮，以給出5-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]-6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]異喹啉-1-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 9.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.5, 3.8 Hz, 2H), 8.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.36 (dq, J = 7.0, 3.4 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 6.7 Hz, 3H), 1.72 (dddd, J = 22.5, 15.2, 10.8, 6.4 Hz, 3H), 1.53 (tt, J = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 556.0。

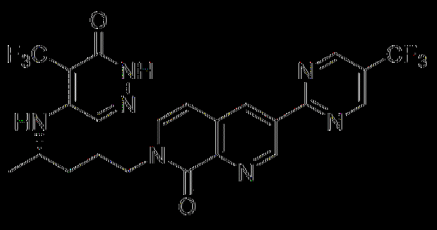
實例11：8-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]異喹啉-1-酮



實例11

[0270] 如實例5中所述合成標題化合物，使用6-溴-8-氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮，以給出8-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]異喹啉-1-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.19 - 9.05 (m, 1H), 8.46 - 8.34 (m, 2H), 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 13.2, 1.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 6.36 (dt, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.81 - 1.59 (m, 3H), 1.51 (dq, J = 12.6, 6.5 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 556.235。

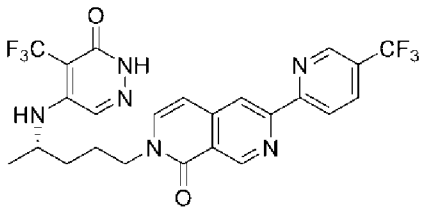
實例12：7-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]胺基]戊基]-3-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-1,7-萘啶-8-酮



實例12

【0271】 如實例5中所述合成標題化合物，使用3-溴-7H-1,7-萘啶-8-酮代替6-溴-2H-異喹啉-1-酮，及使用2-溴-5-(三氟甲基)嘧啶代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.49 (s, 2H), 9.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.41 – 6.31 (m, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 3H), 1.82 – 1.63 (m, 3H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: m/z 540.0 $[M+H]^+$。

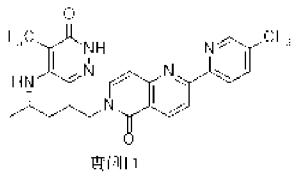
實例13：2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吋-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,7-萘啶-1-酮



實例13

【0272】 如實例1中所述合成標題化合物，使用6-溴-2H-2,7-萘啶-1-酮代替6-溴-2H-異喹啉-1-酮及[(4S)-4-(三級丁氧基羰基胺基)戊基]4-甲基苯磺酸酯。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.41 – 6.30 (m, 1H), 4.07 – 3.93 (m, 3H), 1.81 – 1.60 (m, 3H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 539.0 $[M+H]^+$。

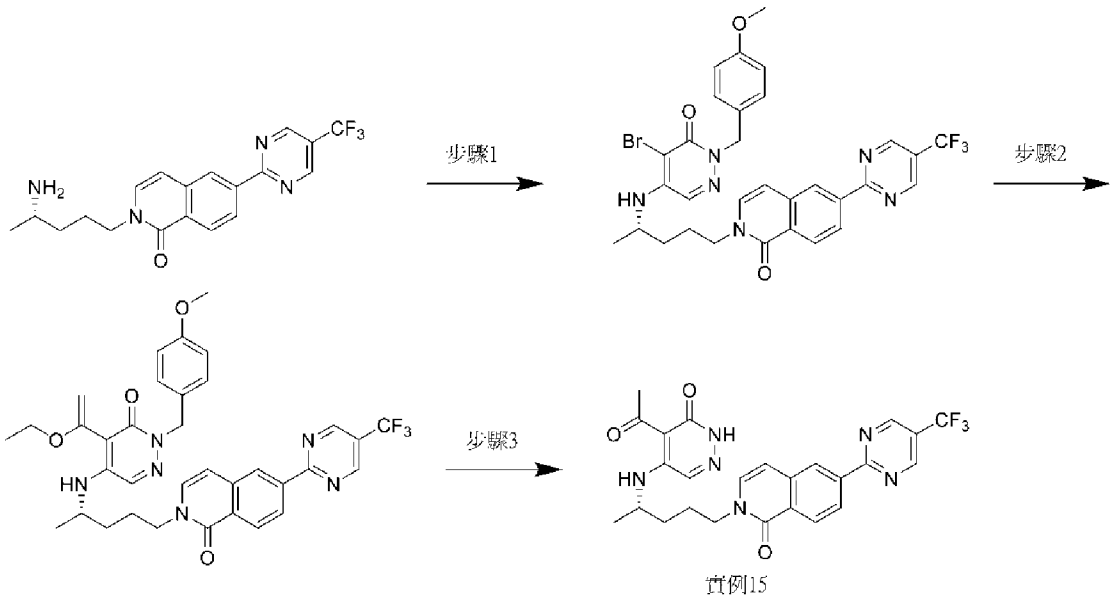
實例14：2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,7-萘啶-1-酮



【0273】 如實例1中所述合成標題化合物，使用2-溴-6H-1,6-萘啶-5-酮代替6-溴-2H-異喹啉-1-酮及[(4S)-4-(三級丁氧基羰基胺基)戊基]4-甲基苯磺酸酯。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.78 – 8.68 (m, 2H), 8.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.48 – 8.40 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.07 – 3.93 (m, 3H), 1.81 – 1.62 (m, 3H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 539.1 $[M+H]^+$。

實例15 (S)-2-(4-((5-乙醯基-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮之製備



實例15

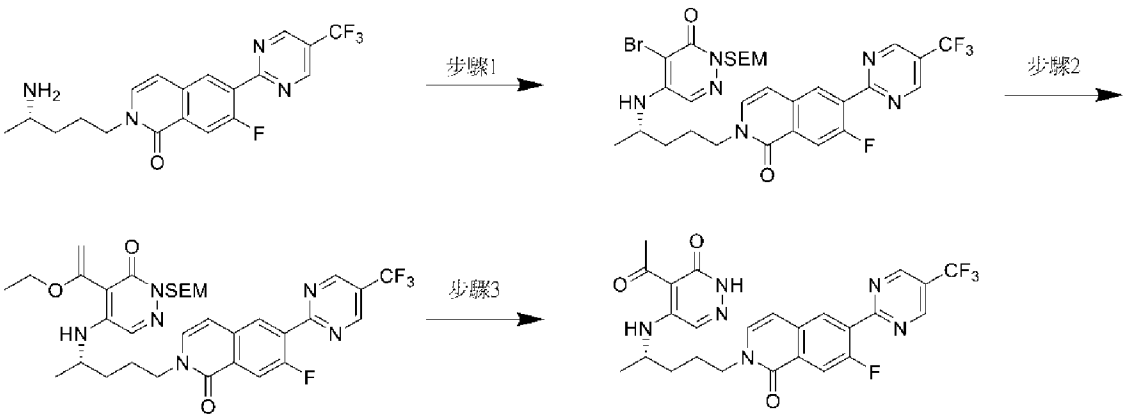
【0274】 **步驟1.**在小瓶中放置於DMF (2.5 mL)中之2-[(4S)-4-胺基戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(200 mg, 0.53 mmol)、4-溴-5-氯-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒呯-3(2H)-酮(175 mg, 0.53 mmol)、及DIPEA (0.47 mL, 2.7 mmol)。將混合物在110℃下攪拌16 hr之後，將其裝載至矽膠預裝匣上並藉由快速層析法（100% DCM至100% EtOAc，接著100% DCM至100% MeOH）純化，以給出**2-[(4S)-4-[[5-溴-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-側氧基-嗒呯-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。ES/MS *m/z* : 669.2 $[M+H]^+$。

【0275】 **步驟2.**在微波反應小瓶中放置(S)-2-(4-((5-溴-6-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒呯-4-基)胺基)戊基)-7-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(100 mg, 0.15 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(108 mg, 0.30 mmol)、肆(三苯膦)鈀(17 mg, 0.015 mmol)、及二噁烷(1.5 mL)。將混合物音波處理20秒，用氮氣吹掃5分鐘，並在微波反應器中在130℃下加熱1 hr。接著將反應通過Celite®墊過濾，在真空中濃縮，且無需進一步純化即用於下一步驟中。

【0276】 **步驟3.**依照實例5之步驟8中所述之程序合成標題化合物，使用2-[(4S)-4-[(5-乙醯基-6-側氧基-1H-嗒呯-4-基)胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮代替(S)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-((三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒呯-4-基)胺基)戊基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 9.15 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.99 (dt, J = 19.4, 6.7 Hz, 3H), 2.48 (s,

3H), 1.94 – 1.72 (m, 2H), 1.61 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 513.2 $[M+H]^+$。

實例16 (S)-2-(4-((5-乙醯基-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮之製備



實例16

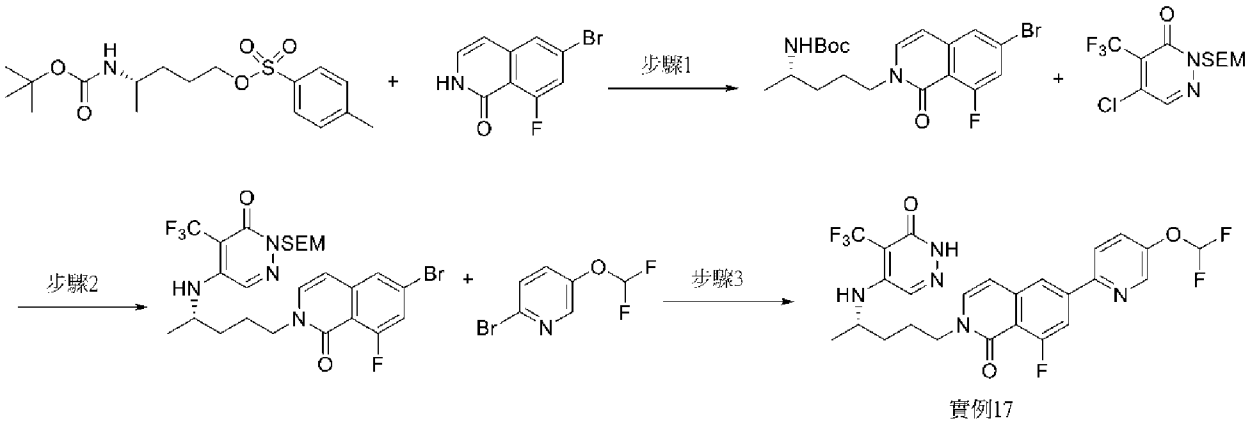
【0277】 **步驟1.**在小瓶中放置於ACN (2.0 mL)中之(*S*)-2-(4-胺基戊基)-7-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(117 mg, 0.30 mmol)、4-溴-5-氯-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒吡-3(2H)-酮(202 mg, 0.59 mmol)、及DIPEA (0.52 mL, 3.0 mmol)。將混合物在110℃下攪拌16 hr之後，將其裝載至矽膠預裝匣上並藉由快速層析法（100% DCM至100% EtOAc，接著100% DCM至100% MeOH）純化，以給出**(S)-2-(4-((5-溴-6-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮**。ES/MS m/z: 697.3 $[M+H]^+$。

【0278】 **步驟2.**在微波反應小瓶中放置(S)-2-(4-((5-溴-6-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶

-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(6.0 mg, 0.0086 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(35 mg, 0.095 mmol)、肆(三苯膦)鈀(4.0 mg, 0.0036 mmol)、及二噁烷(1.0 mL)。將混合物音波處理20秒，用N_2吹掃5分鐘，並置於微波反應器中，並在130℃下攪拌1.5 hr。將混合物通過Celite®墊過濾，在真空中濃縮，以提供**(*S*)-2-(4-((5-(1-乙氧基乙烯基)-6-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒呾-4-基)胺基)戊基)-7-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。**

【0279】 **步驟3.**依照實例5之步驟8中所述之程序合成標題化合物，使用(*S*)-2-(4-((5-(1-乙氧基乙烯基)-6-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒呾-4-基)胺基)戊基)-7-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮代替(S)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-((三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒呾-4-基)胺基)戊基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.28 (s, 1H), 10.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 – 7.50 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 4.04 (m, 3H), 3.46 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.63 – 1.48 (m, 2H), 1.20 (m, 3H), 0.89 (m, 1H)。ES/MS *m/z* : 531.2 $[M+H]^+$。

實例17：(*S*)-6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-8-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒呾-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮之製備



實例17

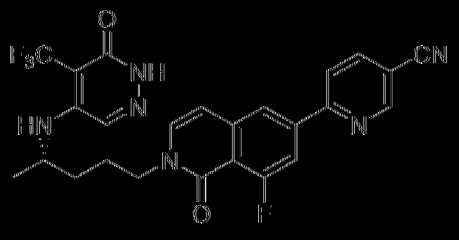
【0280】 **步驟1.**在小瓶中放置於DMF (14.0 mL)中之6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮(1.00 g, 4.13 mmol)、[(4*S*)-4-(三級丁氧基羰基胺基)戊基]4-甲基苯磺酸酯(1.77 g, 4.96 mmol)、及碳酸銫(2.69 g, 8.26 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌16 hr之後，將其用水淬滅並用EtOAc (x3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**N-[(1S)-4-(6-溴-8-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS *m/z*: 429.1 $[M+2+H]^{++}$。

【0281】 **步驟2.**在小瓶中放置於DCM (14.0 mL)中之N-[(1S)-4-(6-溴-8-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯(591 mg, 1.38 mmol)及三氟乙酸(1.06 mL, 13.8 mmol)。在將混合物攪拌1 hr之後，將其在真空下濃縮。接著向相同小瓶中添加於DMF (7.00 mL)中之5-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒咔-3-酮(682 mg, 2.07 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(1.20 mL, 6.92 mmol)。將混合物加熱至80℃且攪拌1 hr，並接著用水淬滅並用EtOAc (x3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**6-溴-8-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三**

氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒咿-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮。ES/MS *m/z*: 621.105 $[M+H]^+$。

【0282】 **步驟3.**在小瓶中放置於二噁烷(3.00 mL)中之6-溴-8-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒咿-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮(165 mg, 0.267 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(44 mg, 0.054 mmol)、乙酸鉀(79 mg, 0.80 mmol)、及雙(頻哪醇)二硼(101 mg, 0.40 mmol)。將混合物加熱至80℃並攪拌1 hr，接著添加2 M碳酸鈉水溶液(0.25 mL, 0.495 mmol)及2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶(55.4 mg, 0.248 mmol)。接著將反應在80℃下額外攪拌一小時。在完成後，將混合物通過Celite®過濾並在真空下濃縮。接著向粗製產物中添加三氟乙酸(1.65 mL)，並將混合物在室溫下攪拌1 hr並在真空下濃縮。將所得產物溶解於甲醇(4.0 mL)中且添加乙二胺(0.16 mL, 2.44 mmol)並攪拌15分鐘，接著在真空下濃縮。將粗製產物藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**6-[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]-8-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒咿-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.27 – 8.21 (m, 1H), 8.21 – 8.17 (m, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.62 – 7.23 (m, 1H), 6.77 – 6.67 (m, 1H), 6.38 – 6.30 (m, 1H), 4.02 – 3.90 (m, 3H), 1.78 – 1.44 (m, 4H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 554.2 105 $[M+H]^+$。

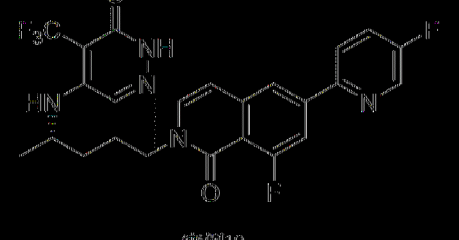
實例18：(*S*)-6-(8-氟-1-側氧基-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒咿-4-基)胺基)戊基)-1,2-二氫異喹啉-6-基)菸鹼甲腈



實例18

[0283] 如實例17中所述，使用2-溴-5-氟吡啶代替2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶，合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.21 - 9.11 (m, 1H), 8.55 - 8.47 (m, 1H), 8.43 - 8.35 (m, 1H), 8.34 - 8.30 (m, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.88 - 6.60 (m, 1H), 6.45 - 6.18 (m, 1H), 4.18 - 3.88 (m, 5H), 1.89 - 1.39 (m, 4H), 1.20 - 1.12 (m, 3H)。ES/MS m/z: 513.3 [M+H]+。

實例19：(S)-8-氟-6-(5-氟吡啶-2-基)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮

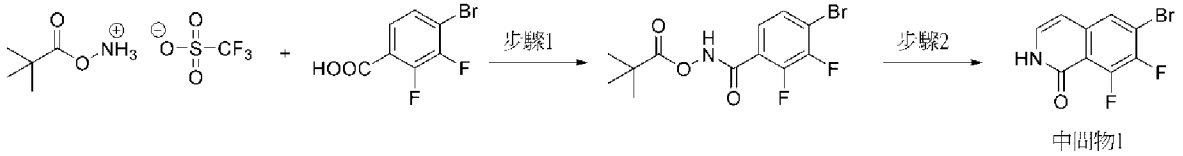


實例19

[0284] 如實例17中所述，使用2-溴-5-氟吡啶代替2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶，合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 1H), 8.18 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.97 - 7.83 (m, 3H),

7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 – 6.65 (m, 1H), 6.44 – 6.27 (m, 1H), 4.05 – 3.86 (m, 4H), 1.82 – 1.43 (m, 5H), 1.32 – 1.06 (m, 3H)。ES/MS *m/z*: 506.2 $[M+H]^+$。

中間物1 6-溴-7,8-二氟異喹啉-1(2H)-酮之製備

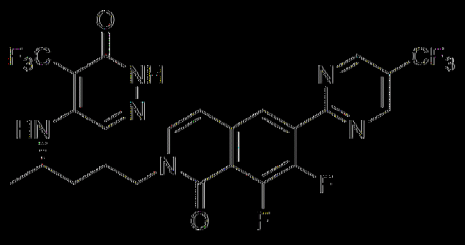


中間物1

【0285】 步驟1.向小瓶中添加於DMF (11.0 mL)中之4-溴-2,3-二氟-苯甲酸(1.03 g, 4.36 mmol)、胺基2,2-二甲基丙酸酯；三氟甲磺酸(1.17 g, 4.36 mmol)、HATU (1.74 g, 4.58 mmol)、及N,N-二異丙基乙基胺(2.28 mL, 13.1 mmol)。將反應在25℃下攪拌1小時並接著用水淬滅並用EtOAc (x3)萃取。將有機層乾燥($MgSO_4$)並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**4-溴-2,3-二氟-N-(三甲基乙醯基氧基)苯甲醯胺**。ES/MS *m/z*: 337.907 $[M+H]^{++}$。

【0286】 **步驟2.**向小瓶中添加於甲醇(7.00 mL)中之[(4-溴-2,3-二氟-苯甲醯基)胺基]2,2-二甲基丙酸酯(459 mg, 1.37 mmol)、乙酸乙烯酯(0.252 mL, 2.73 mmol)、乙酸鈀(131 mg, 0.683 mmol)、及(五甲基環戊二烯基)二氯化銥(III)二聚體(65 mg, 0.137 mmol)。將反應在45℃下攪拌8小時，接著在真空下濃縮，以給出**6-溴-7,8-二氟異喹啉-1(2H)-酮**，直接用於烷化步驟。ES/MS *m/z* : 261.890 $[M+H]^{++}$。

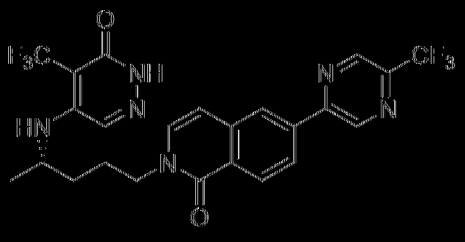
實例20：(S)-8-氟-6-(5-氟吡啶-2-基)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮



實例20

[0287] 如實例17中所述，使用2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶代替2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶，用2-溴-7,8-二氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮，合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.56 – 9.44 (m, 2H), 8.31 – 8.17 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 – 6.75 (m, 1H), 6.40 – 6.29 (m, 1H), 4.07 – 3.89 (m, 3H), 1.77 – 1.45 (m, 5H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 575.3 [M+H]+。

實例21：7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-基]胺基]-6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]異喹啉-1-酮



實例21

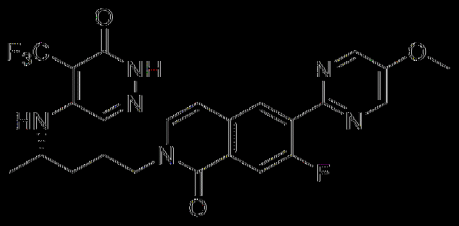
[0288] 如實例5中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0289] 步驟3.使用6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮代替6-溴-2H-異喹啉-1-酮。

|0290| 步驟4.使反應進行18小時而非1小時。將反應通過Celite®過濾且濾液直接用於下一步驟。

|0291| 步驟5.使用2-溴-5-(三氟甲基)吡啶代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，並省略水性後處理。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.34 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 - 6.31 (m, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 3H), 1.81 - 1.59 (m, 3H), 1.56 - 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 557.3 [M+H]+。

實例22：(S)-7-氟-6-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮之製備



實例22

|0292| 如實例5中所述合成標題化合物，但有以下變化：

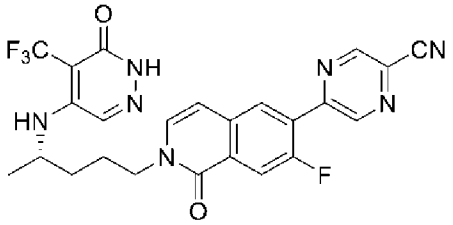
|0293| 步驟3.使用6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮代替6-溴-2H-異喹啉-1-酮。

|0294| 步驟4.將反應攪拌3小時而非1小時。將反應通過Celite®過濾並將濾液直接用於下一步驟。

|0295| 步驟5.使用2-溴-5-甲氧基嘧啶代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，並省略水性後處理。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 7.91 (t, J = 5.7

Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.12 (dt, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 4.35 – 4.26 (m, 4H), 4.04 – 3.94 (m, 3H), 1.80 – 1.58 (m, 3H), 1.55 – 1.42 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 545.3 $[M+H]^+$。

實例23：(*S*)-5-(7-氟-1-側氧基-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒呯-4-基)胺基)戊基)-1,2-二氫異喹啉-6-基)吡呯-2-甲腈



實例23

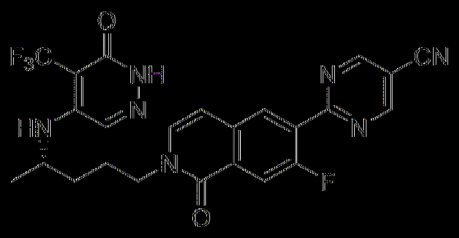
【0296】 如實例5中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0297】 **步驟3**.使用6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮代替6-溴-2H-異喹啉-1-酮。

【0298】 **步驟4**.使反應進行3小時而非1小時。將反應通過Celite®過濾且濾液直接用於下一步驟。

【0299】 **步驟5**.使用5-溴吡呯-2-甲腈代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，並省略水性後處理。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.32 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.38 – 6.30 (m, 1H), 4.04 – 3.91 (m, 3H), 1.80 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.45 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 514.3 $[M+H]^+$。

實例24：(S)-2-(7-氟-1-側氧基-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊基)-1,2-二氫異喹啉-6-基)嘧啶-5-甲腈



實例24

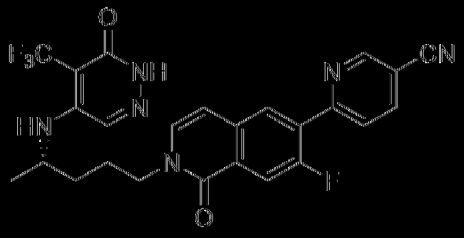
[0300] 如實例5中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0301] 步驟3.使用6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮代替6-溴-2H-異喹啉-1-酮。

[0302] 步驟4.使反應進行3小時而非1小時。將反應通過Celite®過濾且濾液直接用於下一步驟。

[0303] 步驟5.使用2-溴嘧啶-5-甲腈代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，並省略水性後處理。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.40 - 6.31 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 3H), 1.84 - 1.59 (m, 3H), 1.51 (dt, J = 18.8, 6.2 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 513.3 $[M+H]^+$。

實例25：(S)-6-(7-氟-1-側氧基-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊基)-1,2-二氫異喹啉-6-基)菸鹼甲腈



實例25

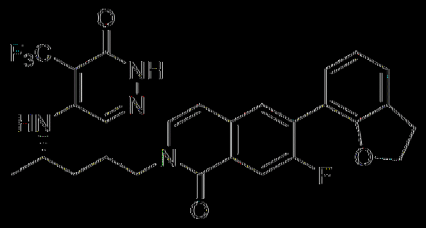
[0304] 如實例5中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0305] 步驟3.使用6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮代替6-溴-2H-異喹啉-1-酮。

[0306] 步驟4.使反應進行3小時而非1小時。將反應通過Celite®過濾且濾液直接用於下一步驟。

[0307] 步驟5.使用6-溴吡啶-3-甲腈代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，並省略水性後處理。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.22 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.12 – 8.08 (m, 1H), 8.03 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.04 – 3.91 (m, 3H), 1.82 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.45 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 513.3 [M+H]+。

實例26：(S)-6-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮



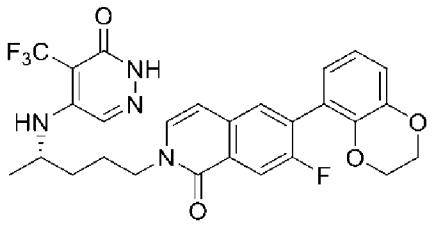
實例26

【0308】 如實例1中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0309】 **步驟1.**使用6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮代替6-溴-2H-異喹啉-1-酮。

【0310】 **步驟2.**使用2,3-二氫苯并呋喃-7-基硼酸代替[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]硼酸。

實例27：(S)-6-(2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-5-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒呯-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮



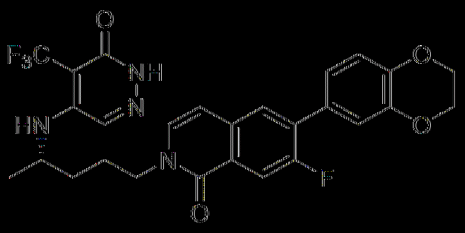
實例27

【0311】 如實例1中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0312】 **步驟2.**使用6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮代替6-溴-2H-異喹啉-1-酮。

【0313】 **步驟3.**使用2,3-二氫-1,4-苯并戴奧辛-5-基硼酸代替[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]硼酸。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 2H), 7.71 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.40 – 6.30 (m, 1H), 4.31 – 4.18 (m, 4H), 4.04 – 3.93 (m, 3H), 1.82 – 1.58 (m, 3H), 1.57 – 1.43 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 545.3 $[M+H]^+$。

實例28：(S)-6-(2,3-二氫苯并[b][1,4]氧雜𠯿-6-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮



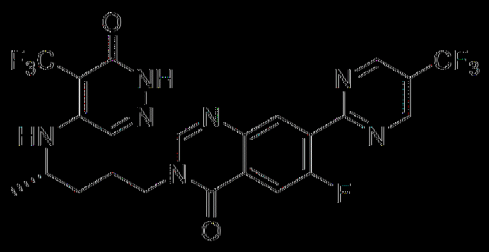
實例28

[0314] 如實例1中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0315] 步驟2.使用6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮代替6-溴-2H-異喹啉-1-酮。

[0316] 步驟3.使用2-(2,3-二氫-1,4-苯并氧雜𠯿-6-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替5-(三氟甲基)-2-吡啶基硼酸。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 7.91 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.12 (dt, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 4.35 – 4.26 (m, 4H), 4.04 – 3.94 (m, 3H), 1.80 – 1.58 (m, 3H), 1.55 – 1.42 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 545.3 $[M+H]^+$。

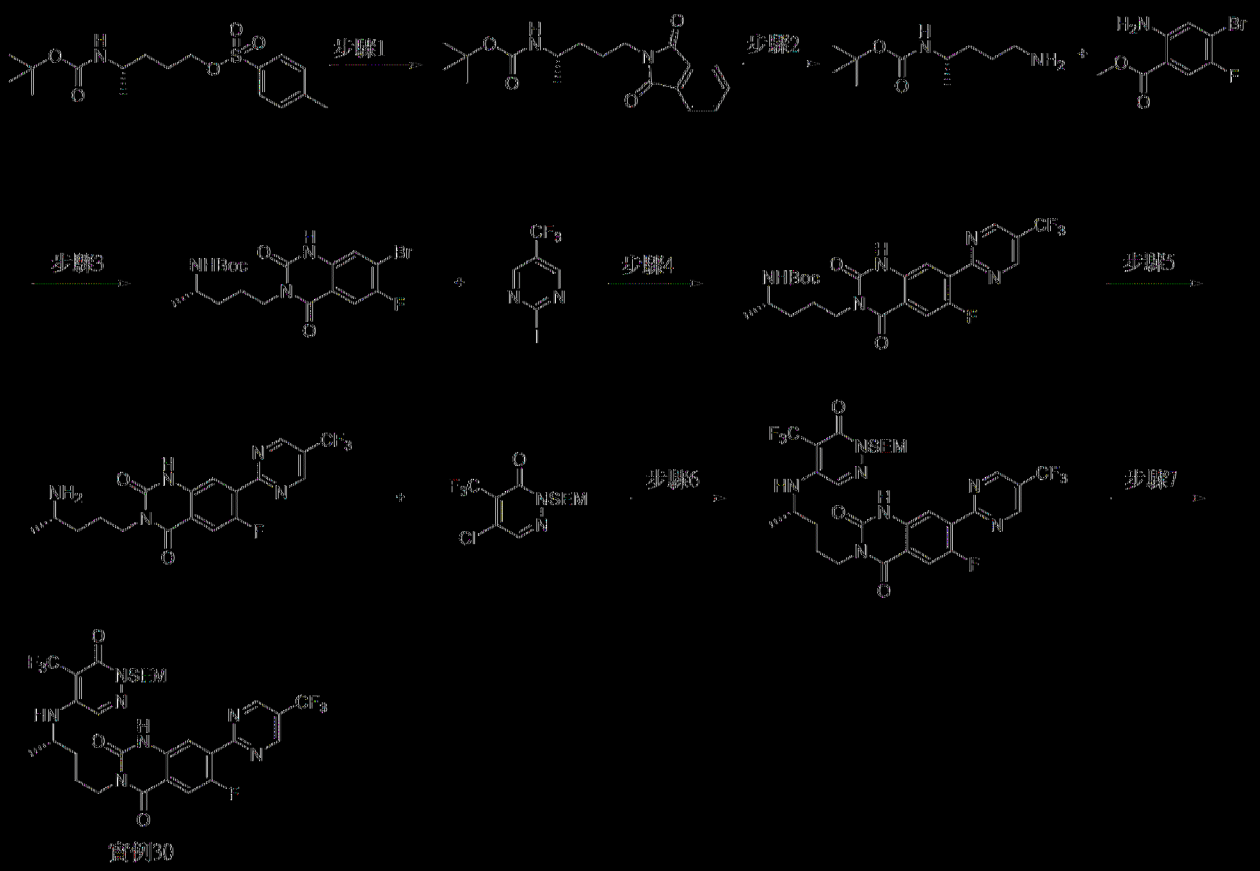
實例29：(S)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊基)-7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮



實例29

[0317] 如實例51中所述，使用7-溴-6-氟-1H-吡咯并[4-]嘧啶-4-酮代替6-溴-3-碘-1(2H)-酮，合成標題化合物，以給出呈白色固體之(S)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)-7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-5-基)-4(3H)-喹唑啉酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.41 - 6.26 (m, 1H), 4.11 - 3.88 (m, 3H), 1.83 - 1.62 (m, 3H), 1.62 - 1.42 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 558.20 [M+H]+。

實例30 6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-2,4-二氫吡啶-4-基]胺基]-7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]喹唑啉-4-酮之製備



[0318] 步驟1.將鄰苯二甲醛中胺鈉鹽(0.995 g, 5.37 mmol)添加至(4*S*)-4-(二級丁氧羰基胺基)戊-4-烯酸甲酯(1.60 g, 4.48 mmol)於DMF (17.8 mL)中之溶液中，並將所得溶液加熱至80°C達2.5 hr。接著將反應混合物用水(ca. 100 mL)稀釋，且藉由過濾收集所得白色沈澱物，以提供*N*-[(1*S*)-4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-1-甲基-丁基胺甲酸二級丁酯。ES/MS *m/z*: 333.08 [M+H]$^+$。

[0319] 步驟2.將肼(0.378 mL, 12.0 mmol)緩慢添加至*N*-[(1*S*)-4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-1-甲基-丁基胺甲酸二級丁酯(0.8 g, 2.41 mmol)於EtOH (11.0 mL)中之溶液中，並將所得溶液加熱至80°C達45 min，此時大量白色沈澱物之形成阻礙了攪拌。接著將懸浮液用MeOH (10.0 mL)及大量過量之Et_2O稀

釋，並藉由過濾移除白色沈澱物。將濾液在真空中濃縮，以提供**(S)-(5-胺基戊-2-基)胺甲酸三級丁酯**。ES/MS *m/z*: 203.15 $[M+H]^+$。

【0320】 **步驟3.**將三乙胺(1.75 mL, 12.6 mmol)添加至三光氣(0.822 g, 2.77 mmol)及2-胺基-4-溴-5-氟-苯甲酸甲酯(624 mg, 2.52 mmol)於DCM (20.0 mL)中之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌2 hr，接著添加*N* -[(1S)-4-胺基-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯(390 mg, 1.93 mmol)於DCM (20.0 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌3.5 hr，接著添加NaOMe（1.67 mL，25%於MeOH中，7.29 mmol）。在室溫下額外攪拌30分鐘之後，將反應混合物倒入飽和NH_4Cl水溶液中，用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，並在真空中濃縮。向粗製油狀物中添加DCM (2.00 mL)及PhMe (20 mL)，並藉由過濾收集所得白色沈澱物，以提供**N-[(1S)-4-(7-溴-6-氟-2,4-二側氧基-1H-喹唑啉-3-基)-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS *m/z*: 444.033 $[M+H]^+$。

【0321】 **步驟4.**將二噁烷(5.00 mL)添加至裝有*N* -[(1S)-4-(7-溴-6-氟-2,4-二側氧基-1H-喹唑啉-3-基)-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯(124 mg, 0.279 mmol)、乙酸鉀(82 mg, 0.837 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(106 mg, 0.419 mmol)、及(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)-二氯化鈀(II) (20.4 mg, 0.028 mmol)之小瓶中。將所得懸浮液用氮氣噴氣5分鐘，接著加熱至80℃達16 hr。接著向反應混合物中添加2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶(153 mg, 0.558 mmol)及Na_2CO_3（0.419 mL，2N於H_2O中，0.837 mmol），接著將所得溶液加熱至80℃達2 hr，接著冷卻至室溫，通過Celite®墊過濾，在真空中濃縮，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以**提供*N* -[(1S)-4-[6-氟-2,4-二側氧基-7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-1H-喹唑啉-3-基]-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS *m/z*: 512.11 $[M+H]^+$。

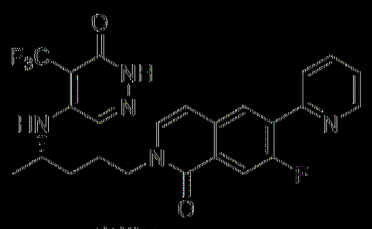
【0322】 **步驟5.**在小瓶中放置於DCM (10.0 mL)中之*N* -[(1S)-4-[6-氟-2,4-二側氧基-7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-1H-喹唑啉-3-基]-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯(135 mg, 0.264 mmol)及三氟乙酸(2.00 mL)。在使混合物攪拌1 hr之後，將其在真空下濃縮，以給出**3-[(4S)-4-胺基戊基]-6-氟-7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-1H-喹唑啉-2,4-二酮**。ES/MS *m/z*: 412.119 $[M+H]^+$。

【0323】 **步驟6.**在小瓶中放置於DMF (10.0 mL)中之5-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-3-酮(138 mg, 0.419 mmol)、3-[(4S)-4-胺基戊基]-6-氟-7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-1H-喹唑啉-2,4-二酮(115 mg, 0.279 mmol)、及*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.486 mL, 2.79 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌16 h之後，將其用水淬滅並用EtOAc萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-1H-喹唑啉-2,4-二酮**。ES/MS *m/z:* 704.29 $[M+H]^+$。

【0324】 **步驟7.**在小瓶中放置於DCM (10.0 mL)中之6-氟-3-[(4*S*)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-1H-喹唑啉-2,4-二酮(136 mg, 0.193 mmol)及三氟乙酸(1.48 mL, 19.3 mmol)。在使混合物攪拌1 hr之後，將其在真空中濃縮。將所得粗製產物溶解於甲醇(5.00 mL)中，並添加乙二胺(0.258 mL, 3.86 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌10分鐘，接著在真空中濃縮。將所得粗製產物藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-2,4H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-1H-**

啉啉啉 2,4(1H,3H)-二酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 11.68 (s, 1H), 9.48 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.98 – 7.88 (m, 2H), 7.81 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 6.41 – 6.28 (m, 1H), 4.03 – 3.95 (m, 1H), 3.92 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.76 – 1.56 (m, 3H), 1.59 – 1.47 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*：574.20 [M+H]+。

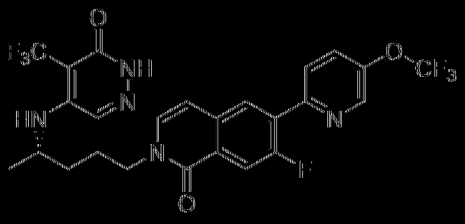
實例31：7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]胺基]戊基]-6-(2-吡啶基)異喹啉-1-酮



實例31

[0325] 如實例5中所述，使用2-溴吡啶代替6-溴異喹啉-1(2H)-酮，合成標題化合物，以給出呈灰白色固體之7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]胺基]戊基]-6-(2-吡啶基)異喹啉-1-酮(15 mg, 48%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.78 (ddd, J = 4.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 2H), 7.94 – 7.86 (m, 2H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 6.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.6, 3.7 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 1.71 (ddq, J = 24.2, 15.8, 8.8, 7.7 Hz, 3H), 1.50 (dq, J = 12.9, 6.7, 6.3 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*：488.2 [M+H]+。

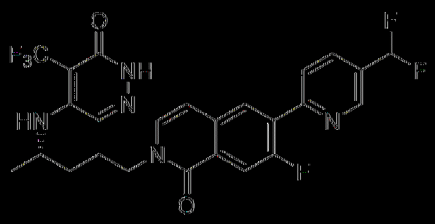
實例32：7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]異喹啉-1-酮



| 實例32 |

[0326] 如實例8中所述合成標題化合物，使用2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，以給出7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-基胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]異吲哚-1-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.8, 0.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.13 – 7.97 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.70 (ddt, J = 24.5, 15.7, 7.3 Hz, 3H), 1.55 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*：572.2 $[M+H]^+$。

實例33：6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-基胺基]戊基]異吲哚-1-酮

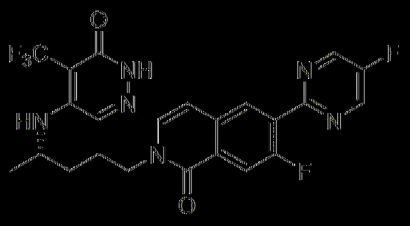


實例33

[0327] 如實例8中所述，使用2-溴-5-(三氟甲基)吡啶代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，合成標題化合物，以給出6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-基胺基]戊基]異吲哚-1-酮。^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.98 (p, J = 1.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.20 (ddd, J = 8.3, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 8.07 – 7.99 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dq, J = 6.7, 3.3 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 6.4 Hz, 3H), 1.82 – 1.58 (m, 3H), 1.51 (dt, J = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*：538.2 [M+H]$^+$。

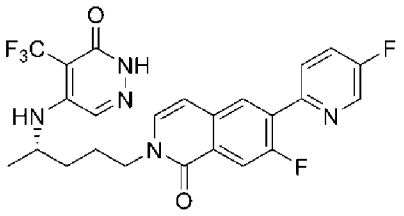
實例34：7-氟-6-(5-氟嘧啶-2-基)-2-[(4S)-4-[(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)胺基]戊基]異喹啉-1-酮



實例34

[0328] 如實例8中所述，使用2-溴-5-氟嘧啶代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，合成標題化合物，以給出7-氟-6-(5-氟嘧啶-2-基)-2-[(4S)-4-[(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)胺基]戊基]異喹啉-1-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.11 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 8.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 1.71 (dtd, J = 22.2, 14.8, 13.7, 7.1 Hz, 3H), 1.50 (dq, J = 12.9, 6.3 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*：507.2 [M+H]$^+$。

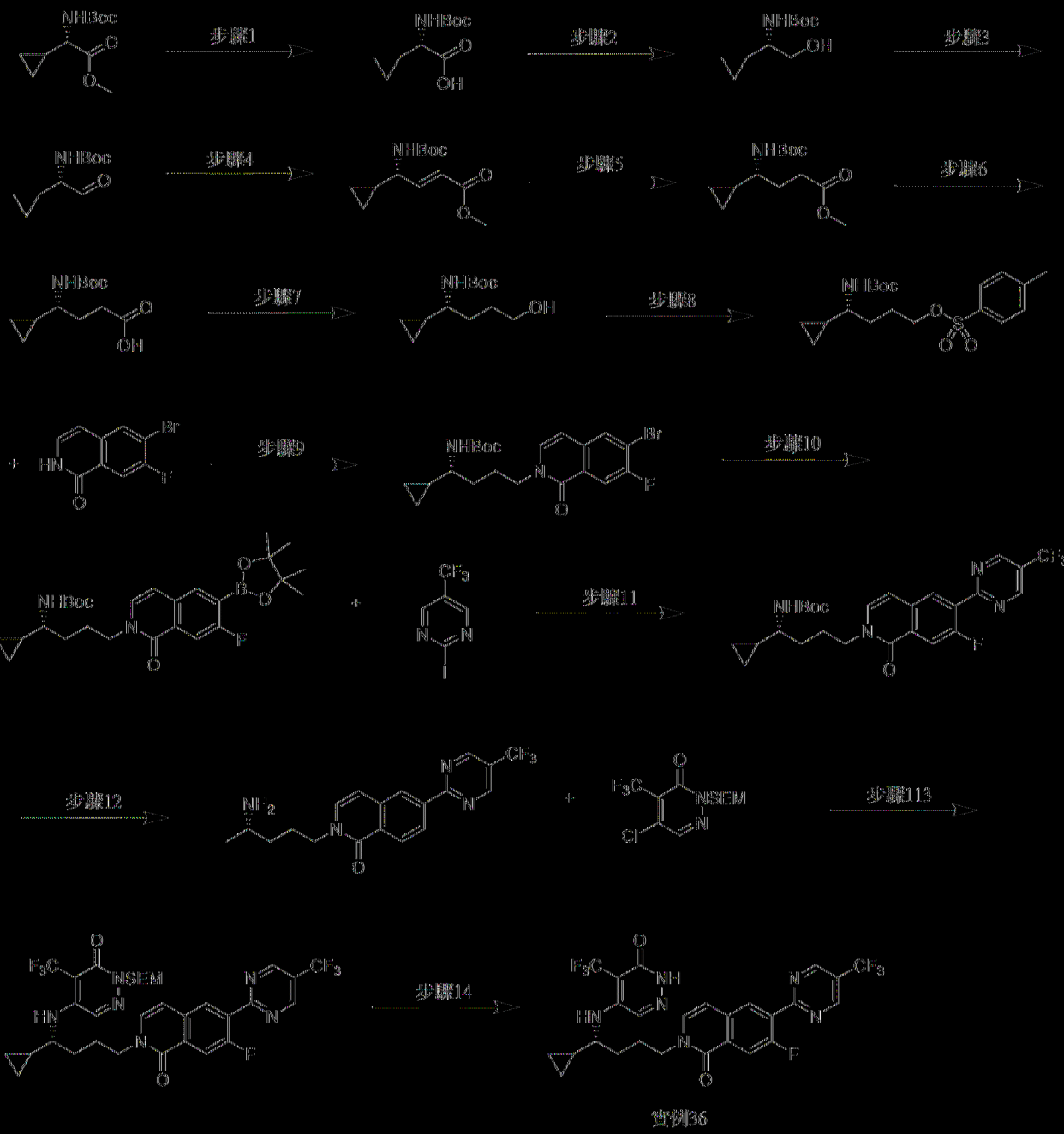
實例35：7-氟-6-(5-氟-2-吡啶基)-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒呯-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮



實例35

【0329】 如實例8中所述，使用2-溴-5-氟-吡啶代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，合成標題化合物，以給出**7-氟-6-(5-氟-2-吡啶基)-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒呯-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.05 – 7.87 (m, 4H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.46 – 6.22 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 1.69 (ddp, J = 22.3, 15.6, 6.7 Hz, 3H), 1.50 (dq, J = 13.0, 6.2 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z* : 506.2 $[M+H]^+$。

實例36：2-[(4*R*)-4-環丙基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒呯-4-基]胺基]丁基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮



實例36

[0330] 步驟1.在小瓶中放置於DMF (17 mL)中之(2*S*) 2-(三級丁氧羰基胺基) 2-環丙基乙酸甲酯(500 mg, 2.18 mmol)及1N氫氧化鋰溶液(aq.)(5.45 mL, 5.45 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4 h。在完成後，將反應用乙酸乙酯稀釋，用1 N HCl溶液(aq.)洗滌，用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥且濃縮，以給出(2*S*) 2-(三級丁氧羰基胺基) 2-環丙基乙酸。ES/MS *m/z* 159.701 [M+三級丁基]。

【0331】 **步驟2.**在小瓶中放置(2S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-環丙基-乙酸(468 mg, 2.17 mmol)、三乙胺(0.303 mL, 2.17 mmol)、及THF (21.0 mL)。將混合物冷卻至0℃並置於氮氣氣氛下。向此溶液中添加氯甲酸乙酯(0.208 mL, 2.17 mmol)且在0℃下攪拌30 min。接著將反應過濾以移除沈澱之三乙胺鹽酸鹽。將含有混合酸酐之濾液緩慢添加至維持在10℃的硼氫化鈉(247 mg, 6.52 mmol)於20% THF水溶液(10.0 mL)中之攪拌懸浮液中。在將混合物攪拌30分鐘之後，用1N HCl將其酸化至pH約4。接著將混合物用EtOAc (x3)萃取，用2M NaOH溶液洗滌，用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**N-[(1S)-1-環丙基-2-羥基-乙基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS: *m/z* 145.8 [M-三級丁基]$^-$。

【0332】 **步驟3.**在小瓶中放置於DCM (16.0 mL)中之N-[(1S)-1-環丙基-2-羥基-乙基]胺甲酸三級丁酯(378 mg, 1.88 mmol)。將混合物冷卻至0℃，並添加戴斯馬丁高碘烷(1590 mg, 3.76 mmol)。將反應溫熱至室溫且攪拌1 h。在完全轉化後，將反應混合物用DCM稀釋，用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥且濃縮，以給出**N-[(1S)-1-環丙基-2-側氧基-乙基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS: *m/z* 143.8 [M-三級丁基]$^-$。

【0333】 **步驟4.**在小瓶中放置於THF (15.0 mL)中之*N* -[(1S)-1-環丙基-2-側氧基-乙基]胺甲酸三級丁酯(374 mg, 1.88 mmol)及(三苯基正膦亞基)乙酸甲酯(941 mg, 2.82 mmol)。將反應在室溫下攪拌12 h，在真空中濃縮，並經由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**(E,4S)-4-(三級丁氧基羰基胺基)-4-環丙基-丁-2-烯酸甲酯**。ES/MS: *m/z* 278.2 [M+Na]$^+$。

【0334】 **步驟5.**在壓力小瓶中放置於THF:H_2O (1:1, 12.9 mL)中之(E,4S)-4-(三級丁氧基羰基胺基)-4-環丙基-丁-2-烯酸甲酯(255 mg, 0.999 mmol)、對甲苯磺醯肼(2790 mg, 15 mmol)、及乙酸鈉三水合物(2718 mg, 20 mmol)。將混合物加熱至80℃且攪拌8 h。在完全轉化後，將反應用EtOAc稀釋，用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，並經由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**(4R)-4-(三級丁氧基羰基胺基)-4-環丙基-丁酸甲酯**。ES/MS: *m/z* 257.6 $[M+H]^+$。

【0335】 **步驟6.**在小瓶中放置於THF (7.06 mL)中之(4R)-4-(三級丁氧基羰基胺基)-4-環丙基-丁酸甲酯(233 mg, 0.905 mmol)及1N氫氧化鋰溶液(aq.)(2.26 mL, 2.26 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4 h。在完全轉化後，將反應用乙酸乙酯稀釋，用1N HCl溶液(aq.)洗滌，用鹽水洗滌，將有機層以Na_2SO_4乾燥且濃縮，以給出**(4*R*)-4-(三級丁氧基羰基胺基)-4-環丙基-丁酸**。ES/MS *m/z* 187.761 [M-三級丁基]$^-$。

【0336】 **步驟7.**在小瓶中放置於THF (8.73 mL)中之(4*R*)-4-(三級丁氧基羰基胺基)-4-環丙基-丁酸(220 mg, 0.904 mmol)及三乙胺(0.126 mL, 0.904 mmol)。將混合物冷卻至0℃並置於氮氣氣氛下。向此溶液中添加氯甲酸乙酯(0.087 mL, 0.904 mmol)。在將混合物在0℃下攪拌30 min之後，將其過濾以移除沈澱之三乙胺鹽酸鹽。將含有混合酸酐之濾液緩慢添加至維持在10℃的硼氫化鈉(103 mg, 2.71 mmol)於20% THF水溶液(10.0 mL)中之攪拌懸浮液中。在將混合物攪拌30分鐘之後，用1N HCl將其酸化至pH約4。接著將混合物用EtOAc萃取，用2M NaOH溶液洗滌，用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並藉由快速層析法（100%

已烷至100% EtOAc）純化，以給出**N-[(1R)-1-環丙基-4-羥基-丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS: *m/z* 229.6 $[M+H]^+$。

【0337】 **步驟8.**在小瓶中放置於DCM (3.85 mL)中之N-[(1R)-1-環丙基-4-羥基-丁基]胺甲酸三級丁酯(193 mg, 0.842 mmol)及三乙胺(0.235 mL, 1.68 mmol)。將混合物冷卻至0℃並添加*p*-甲苯磺醯氯(160 mg, 0.842 mmol)。將混合物溫熱至室溫並攪拌2 h，接著用水淬滅並用EtOAc (x3)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並藉由快速層析法（100%已烷至100% EtOAc）純化，以給出**[(4R)-4-(三級丁氧基羰基胺基)-4-環丙基-丁基]4-甲基苯磺酸酯。** ES/MS *m/z:* 406.1 $[M+Na]^+$。

【0338】 **步驟9.**在小瓶中放置於DMF (2.20 mL)中之6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮(110 mg, 0.454 mmol)、[(4R)-4-(三級丁氧基羰基胺基)-4-環丙基-丁基]4-甲基苯磺酸酯(209 mg, 0.545 mmol)、及碳酸銫(296 mg, 0.909 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌16 h，將其用水淬滅並用EtOAc (x3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並藉由快速層析法（100%已烷至100% EtOAc）純化，以給出**N-[(1R)-4-(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)-1-環丙基-丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS *m/z*: 455.0 $[M+H]^+$。

【0339】 **步驟10.**在小瓶中放置於二噁烷(1.70 mL)中之N-[(1R)-4-(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)-1-環丙基-丁基]胺甲酸三級丁酯(181 mg, 0.399 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(33 mg, 0.0399 mmol)、乙酸鉀、(118 mg, 1.2 mmol)、及雙(頻哪醇)二硼(152 mg, 0.599 mmol)。將混合物加熱至100℃且攪拌1 h。在完成後，將反應用水淬滅並用EtOAc (x3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，通過

Celite®過濾，並濃縮，以給出**N-[(1R)-1-環丙基-4-[7-氟-1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2-異喹啉基]丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS: *m/z* 501.3 $[M+H]^+$。

【0340】 **步驟11.**在小瓶中放置於二噁烷(3.61 mL)中之N-[(1R)-1-環丙基-4-[7-氟-1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2-異喹啉基]丁基]胺甲酸三級丁酯(200 mg, 0.4 mmol)、2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶(164 mg, 0.6 mmol)、[1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (13 mg, 0.02 mmol)、及2M碳酸鈉水溶液(0.6 mL, 1.2 mmol)。在將混合物加熱至80℃且攪拌2 h之後，將其用水淬滅並用EtOAc (x3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**N-[(1R)-1-環丙基-4-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS: *m/z* 521.2 $[M+H]^+$。

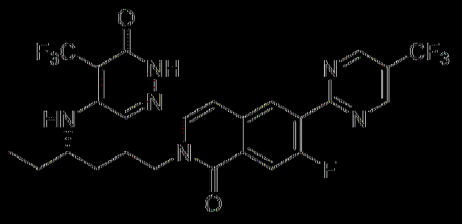
【0341】 **步驟12.**在小瓶中放置於DCM (3.30 mL)中之*N* -[(1R)-1-環丙基-4-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]丁基]胺甲酸三級丁酯(196 mg, 0.377 mmol)及三氟乙酸(0.288 mL, 3.77 mmol)。在使混合物攪拌1 h之後，將其在真空下濃縮，以給出**2-[(4*R*)-4-胺基-4-環丙基-丁基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。ES/MS: *m/z* 421.1 $[M+H]^+$。

【0342】 **步驟13.**在小瓶中放置於DMF (1.10 mL)中之5-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-3-酮(185 mg, 0.564 mmol)、2-[(4R)-4-胺基-4-環丙基-丁基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(158 mg, 0.376 mmol)、及*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.327 mL, 1.88 mmol)。在將混合物加熱至80℃且攪拌1 h之後，將其用水淬滅並用EtOAc (x3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水

洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**2-[(4R)-4-環丙基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-4-基]胺基]丁基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。ES/MS *m/z:* 713.3 $[M+H]^+$。

【0343】 **步驟14.**在小瓶中放置於DCM (10.4 mL)中之2-[(4*R*)-4-環丙基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-4-基]胺基]丁基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(169 mg, 0.237 mmol)及三氟乙酸(0.181 mL, 2.7 mmol)。在使混合物攪拌1 h之後，將其在真空下濃縮。將所得粗製產物溶解於甲醇(4.0 mL)中，並添加乙二胺(0.159 mL, 2.437 mmol)。將混合物攪拌15分鐘並在真空下濃縮。將所得粗製產物藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**2-[(4R)-4-環丙基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]丁基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 9.0, 3.8 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.36 (s, 1H), 1.72 (d, J = 40.1 Hz, 4H), 1.10 (tt, J = 8.2, 3.4 Hz, 1H), 0.50 (dp, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 0.38 (tt, J = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 0.25 (ddq, J = 18.6, 9.3, 4.6 Hz, 2H)。ES/MS *m/z* : 508.3 $[M+H]^+$。

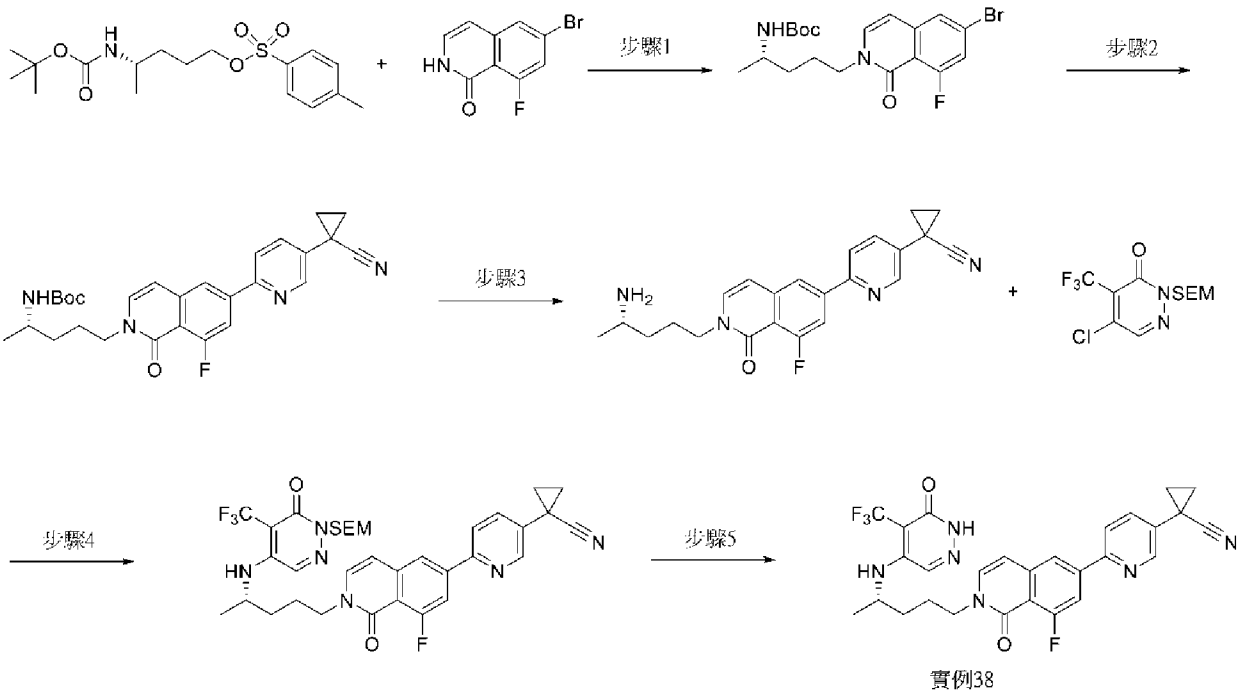
實例37：7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]己基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮



實例37

[0344] 如實例6中所述，使用*N*-[(1*S*)-1-甲醯基丙基]胺甲酸三級丁酯代替*N*-[(1*S*)-1-環丙基-2-側氧基乙基]胺甲酸三級丁酯，合成標題化合物，以給出7-氟-2-[(4*S*)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-基]胺基]-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異吲哚-1-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.48 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.83 – 1.66 (m, 2H), 1.57 (tt, J = 14.4, 8.0 Hz, 4H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*：571.3 [M+H]$^+$。

實例38：1-[6-[8-氟-1-側氧基-2-[(4*S*)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-基]胺基]戊基]-6-異吲哚基]-3-吡啶基]環丙甲腈



實例38

【0345】 **步驟1.**在小瓶中放置於DMF (9.76 mL)中之6-溴-8-氟-2H-異喹啉-1-酮(500 mg, 2.48 mmol)、[(4S)-4-(三級丁氧基羰基胺基)戊基]4-甲基苯磺酸酯(886 mg, 2.48 mmol)、及碳酸銫(1346 mg, 4.13 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌16 h，將其用水淬滅並用EtOAc (x3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，並經由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**N-[(1S)-4-(6-溴-8-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS *m/z*: 429.047 $[M+2+H]^{++}$。

【0346】 **步驟2.**在小瓶中放置於EtOH (3.9 mL)中之N-[(1S)-4-(6-溴-8-氟-1側氧基-2-異喹啉基)-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯(100 mg, 0.234 mmol)、四羥基二硼(62.9 mg, 0.702 mmol)、氯(2-二環己基磷基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (9.21 mg, 0.0117 mmol)、2-二環己基磷基-2',4',6'-三異丙基聯苯(11.2 mg, 0.0234 mmol)、及乙酸鉀(68.9 mg, 0.702 mmol)。將混合物用氮氣吹掃5分鐘，並在80℃下攪拌直至觀測到完全轉化為硼酸。在完全轉

化為硼酸後，添加1.8 M碳酸鉀水溶液(0.39 mL, 0.702 mmol)接著添加1-(6-溴-3-吡啶基)環丙甲腈(57.4 mg, 0.257 mmol)。將反應在80℃下攪拌3 h。在完成後，將其用EtOAc稀釋，用水洗滌，用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，濃縮並經由快速層析法（100%已烷至100% EtOAc）純化，以給出**N-[(1S)-4-[6-[5-(1-氰基環丙基)-2-吡啶基]-8-氟-1-側氧基-2-異喹啉基]-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS *m/z*: 491.249 $[M+H]^+$。

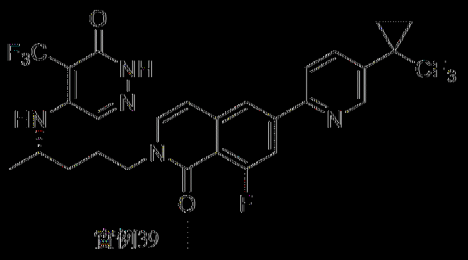
【0347】 **步驟3.**在小瓶中放置於DCM (0.89 mL)中之*N*-[(1S)-4-[6-[5-(1-氰基環丙基)-2-吡啶基]-8-氟-1-側氧基-2-異喹啉基]-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯(34 mg, 0.069 mmol)及三氟乙酸(0.053 mL, 0.69 mmol)。在使混合物攪拌1 h之後，將其在真空下濃縮，以給出**1-[6-[2-[(4S)-4-胺基戊基]-8-氟-1-側氧基-6-異喹啉基]-3-吡啶基]環丙甲腈**。ES/MS: *m/z* 391.1 $[M+H]^+$。

【0348】 **步驟4.**在小瓶中放置於DMF (2.04 mL)中之5-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-3-酮(34.1 mg, 0.104 mmol)、1-[6-[2-[(4S)-4-胺基戊基]-8-氟-1-側氧基-6-異喹啉基]-3-吡啶基]環丙甲腈(27 mg, 0.069 mmol)、及*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.06 mL, 0.35 mmol)。在將混合物加熱至80℃且攪拌1 h之後，將其用水淬滅並用EtOAc萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並藉由快速層析法（100%已烷至100% EtOAc）純化，以給出**1-[6-[8-氟-1-側氧基-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-4-基]胺基]戊基]-6-異喹啉基]-3-吡啶基]環丙甲腈**。ES/MS *m/z:* 683.4 $[M+H]^+$。

【0349】 **步驟5.**在小瓶中放置於DCM (2.2 mL)中之1-[6-[8-氟-1-側氧基-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-4-基]胺基]戊

基]-6-異喹啉基]-3-吡啶基]環內-1-腈(34 mg, 0.05 mmol)及三氟乙酸(0.038 mL, 0.5 mmol)。在使混合物攪拌1 h之後，將其在真空下濃縮。將所得粗製產物溶解於甲醇(4.0 mL)中，並添加乙二胺(0.033 mL, 0.5 mmol)。在使混合物攪拌15 min之後，將其在真空下濃縮。將所得油狀物藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供1-[6-[8-氟-1-側氧基-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]-6-異喹啉基]-3-吡啶基]環內-1-腈。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.73 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.34 – 8.08 (m, 2H), 8.02 – 7.81 (m, 3H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 6.36 (dt, J = 8.5, 3.5 Hz, 1H), 4.03 – 3.91 (m, 3H), 1.93 – 1.84 (m, 2H), 1.79 – 1.60 (m, 4H), 1.50 (dq, J = 12.7, 6.5 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*：553.3 [M+H]+。

實例39：8-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]-6-[6-[5-(三氟甲基)環內-2-吡啶基]異喹啉-1-酮

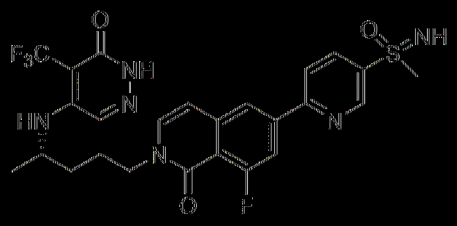


實例39

[0350] 如實例8中所述，使用2-氟-5-[1-(三氟甲基)環內-2-吡啶基]-3-(6-溴-3-吡啶基)環內-1-腈，合成標題化合物，以給出8-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]-6-[5-[1-(三氟甲基)環內-2-吡啶基]異喹啉-1-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.2 Hz,

1H), 8.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 13.3, 1.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 6.36 (dt, J = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 3.96 (dt, J = 13.2, 7.1 Hz, 3H), 1.69 (tt, J = 16.3, 7.4 Hz, 3H), 1.51 (dt, J = 11.4, 6.1 Hz, 1H), 1.43 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 1.31 – 1.25 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*：596.3 $[M+H]^+$。

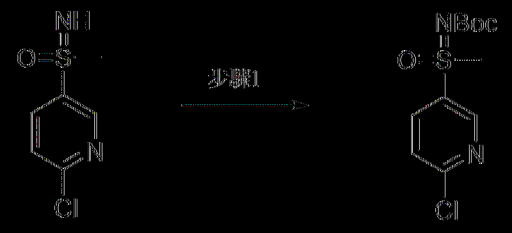
實例40：8-氟-6-[5-(甲基磺醯亞胺基)-2-吡啶基]-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮



實例40

[0351] 如實例8中所述，使用中間物2代替1-(6-溴-3-吡啶基)環內甲腈，合成標題化合物，以給出8-氟-6-[5-(甲基磺醯亞胺基)-2-吡啶基]-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮。NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.19 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 13.1, 1.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.68 (td, J = 13.8, 6.9 Hz, 3H), 1.51 (dt, J = 11.5, 6.2 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*：565.3 $[M+H]^+$。

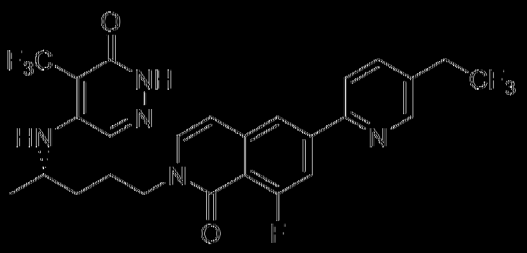
中間物2：N-[(6-氯-3-吡啶基)甲基-側氧基-λ⁶-硫烷基]胺甲酸三級丁酯之製備



中間物2

[0352] 步驟1.在小瓶中放置於THF (3.65 mL)中之(6-氯-3-吡啶基)-亞胺基-甲基-側氧基-λ⁶-硫烷(300 mg, 1.57 mmol)及1M三級丁醇鉀（THF溶液，1.89 mL，1.89 mmol）。將反應在室溫下攪拌30 min。在攪拌之後，添加二碳酸二-三級丁酯(687 mg, 3.15 mmol)。將反應攪拌4 h，用EtOAc稀釋，用水洗滌，用鹽水洗滌，以Na₂SO₄乾燥，並經由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出N-[(6-氯-3-吡啶基)-甲基-側氧基-λ⁶-亞氮硫基]胺甲酸三級丁酯。ES/MS *m/z*: 290.965 [M+H]⁺。

實例41：8-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(2,2,2-三氟乙基)-2-吡啶基]異喹啉-1-酮

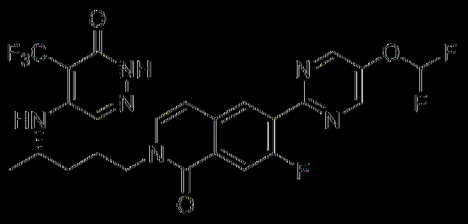


實例41

[0353] 如實例8中所述，使用2-氟-5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶代替1-(6-溴-3-吡啶基)環丙甲腈，合成標題化合物，以給出8-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(2,2,2-三氟乙基)-2-吡啶基]異喹啉-1-

酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 – 8.15 (m, 2H), 8.02 – 7.95 (m, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.95 (q, J = 9.4, 6.8 Hz, 3H), 3.84 (q, J = 11.5 Hz, 2H), 1.79 – 1.59 (m, 3H), 1.59 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*：570.3 [M+H]+。

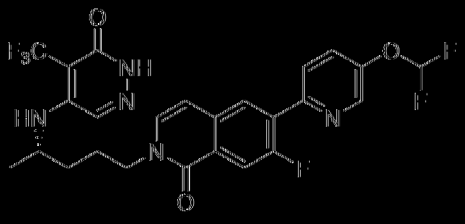
實例42：6-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒𠯿-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮



實例42

[0354] 如實例8中所述，使用2-氯-5-(二氟甲氧基)嘧啶代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，合成標題化合物，以給出6-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒𠯿-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70 – 7.29 (m, 2H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 1.83 – 1.62 (m, 3H), 1.52 (q, J = 5.2, 4.5 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*：555.3 [M+H]+。

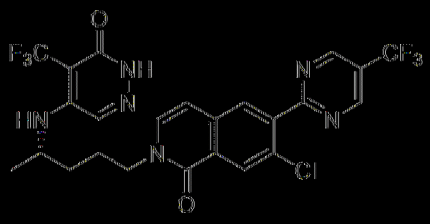
實例43：6-[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]-7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒𠯿-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮



實例43

[0355] 如實例8中所述，使用2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，合成標題化合物，以給出6-[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]-7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-基胺基]戊基]異喹啉-1-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.23 (m, 2H), 6.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.9, 3.7 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 1.85 – 1.58 (m, 3H), 1.56 – 1.38 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*：554.3 [M+H]+。

實例44：7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-基胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮之製備

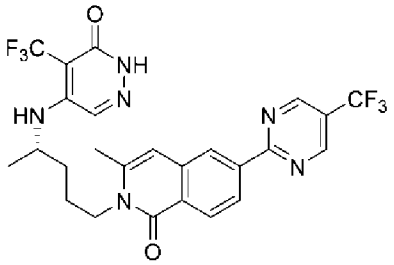


實例44

[0356] 如實例5中所述合成標題化合物，使用6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴異喹啉-1(2H)-酮，以給出7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-基胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮。1H NMR

(400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.53 – 9.48 (m, 3H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.41 – 6.30 (m, 1H), 4.06 – 3.93 (m, 3H), 1.80 – 1.61 (m, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z* : 573.3 $[M+H]^+$。

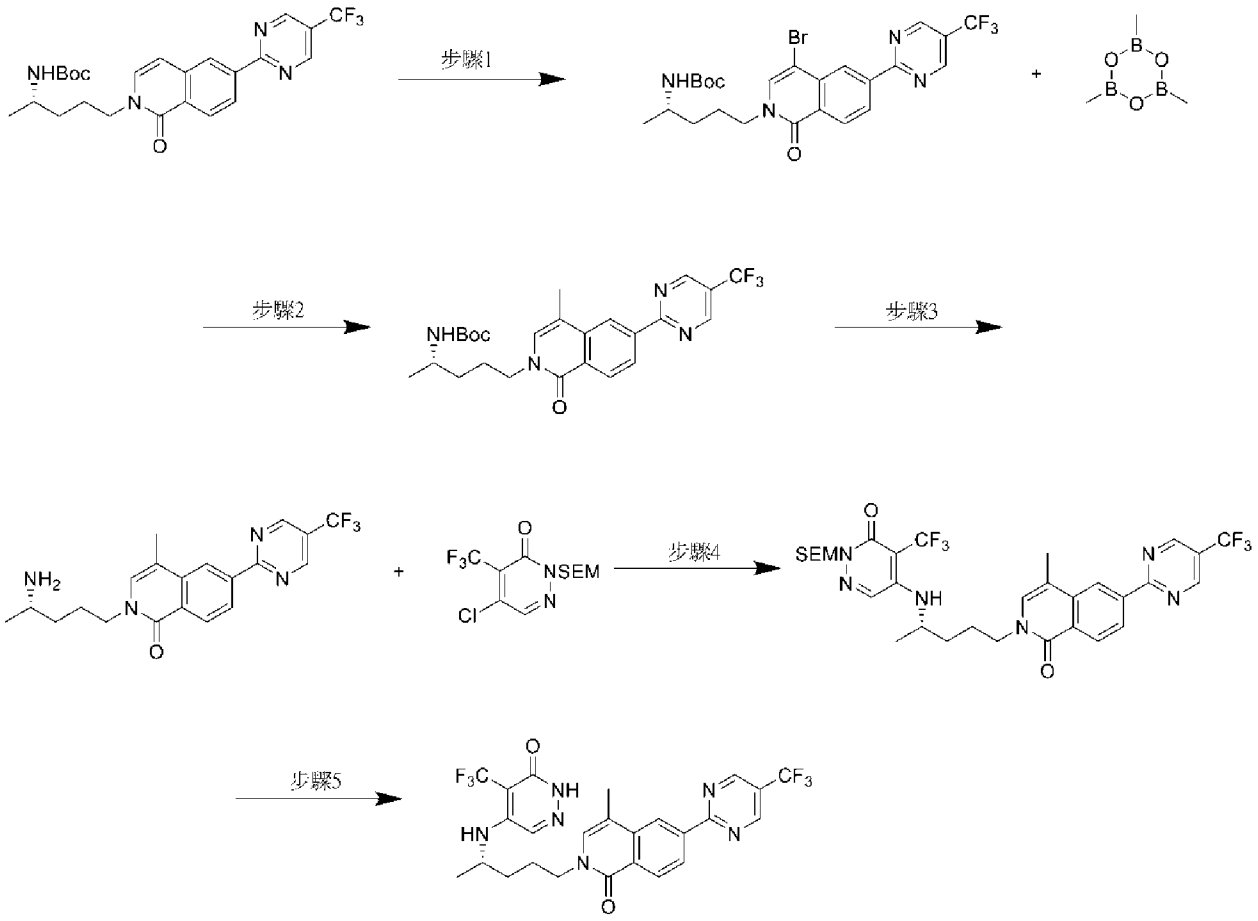
實例45：3-甲基-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮之製備



實例45

【0357】 如實例5中所述，使用6-溴-3-甲基異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴異喹啉-1(2H)-酮，合成標題化合物，以給出**3-甲基-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.42 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.44 – 6.37 (m, 1H), 4.13 – 3.95 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.80 – 1.54 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z* : 553.3 $[M+H]^+$。

實例46：4-甲基-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮之製備



實例46

【0358】 **步驟1.**將N-[(1S)-1-甲基-4-[1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]丁基]胺甲酸三級丁酯(300 mg, 0.60 mmol)溶解於THF (3.0 mL)中，並將溶液在環境溫度下攪拌。添加*N*-溴琥珀醯亞胺(160 mg, 0.9 mmol)並將反應攪拌1h。將溶劑在真空中移除且將殘餘物經由管柱層析法純化，用於己烷中之0至70% EtOAc洗提，以提供**N-[(1S)-4-[4-溴-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS: *m/z* 555.13/557.08 $[M+H]^+$。

【0359】 **步驟2.**向小瓶中裝入N-[(1S)-4-[4-溴-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯(102 mg, 0.17 mmol)及[1,1'-

雙(二-三級丁基磷基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (6.0 mg, 0.009 mmol)。將小瓶用乾燥氮氣吹掃，並裝入二噁烷(1.0 mL)、1.8 M碳酸鉀水溶液(0.19 mL, 0.35 mmol)、及三甲基硼氧烷三聚物(0.05 mL, 0.35 mmol)。接著將反應在100℃下攪拌16小時，之後用EtOAc稀釋，並通過矽藻土塞過濾。將濾液蒸發並使用管柱層析法純化兩次，先用於己烷中之0至70% EtOAc洗提，接著用於己烷中之0至35% MeCN洗提，以產出**N-[(1S)-1-甲基-4-[4-甲基-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS: *m/z* 491.2 $[M+H]^+$。

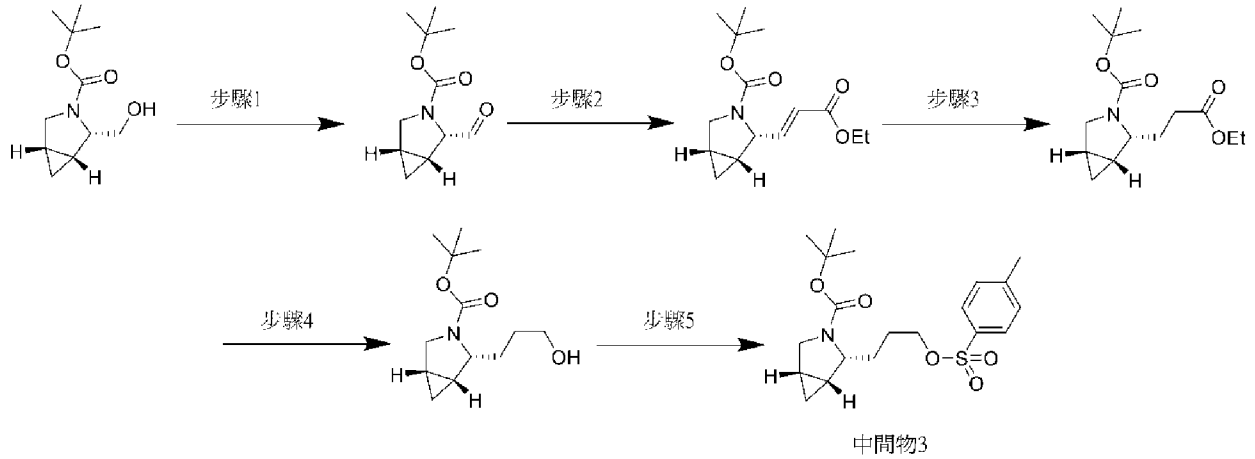
【0360】 **步驟3.**在小瓶中放置於DCM (2.0 mL)中之N-[(1S)-1-甲基-4-[4-甲基-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]丁基]胺甲酸三級丁酯(61 mg, 0.12 mmol)及三氟乙酸(0.09 mL, 1.2 mmol)。在使混合物攪拌1 h之後，將其在真空下濃縮，以給出**2-[(4S)-4-胺基戊基]-4-甲基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**，直接用於下一步驟。

【0361】 **步驟4.**在小瓶中放置於ACN (0.50 mL)中之5-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-3-酮(46 mg, 0.14 mmol)、2-[(4S)-4-胺基戊基]-4-甲基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(46 mg, 0.12 mmol)、及*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.13 mL, 0.73 mmol)。在將混合物加熱至60℃且攪拌18 h之後，將其用10%硫酸氫鉀水溶液淬滅並用EtOAc萃取。將合併之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾，且在真空中移除溶劑，以給出**4-甲基-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**，直接用於下一步驟。

【0362】 **步驟5.**在小瓶中放置於DCM (2.0 mL)中之4-甲基-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-4-基]胺基]戊基]-6-[5-

(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(80 mg, 0.12 mmol)及三氟乙酸(0.09 mL, 1.2 mmol)。在使混合物攪拌1 hr之後，將其在真空下濃縮。將所得油狀物溶解於甲醇(1.0 mL)中，並添加乙二胺(0.08 mL, 1.2 mmol)。在使混合物攪拌1 hr之後，將其在真空下濃縮。將所得粗製產物藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**4-甲基-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.45 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.42 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.40 – 6.32 (m, 1H), 4.06 – 3.92 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.81 – 1.61 (m, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z* : 553.3 $[M+H]^+$。

中間物3：(1R,2R,5S)-2-[3-(對甲苯磺醯基氧基)丙基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸三級丁酯之製備



中間物3

【0363】 步驟1.將(1R,2S,5S)-2-(羥甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸三級丁酯(750 mg, 3.5 mmol)溶解於DCM (18.0 mL)中，並將溶液在0℃下攪拌。添

加DMP (2.99 g, 7.0 mmol)並使反應溫熱至環境溫度且攪拌2.5 hr，此時添加飽和碳酸氫鈉水溶液。將混合物攪拌10分鐘，並經由過濾移除固體。接著將相分離，且將水層用DCM萃取兩次。將合併之有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾，並蒸發成白色固體。將粗製物藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**(1R,2S,5S)-2-甲醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸三級丁酯**。ES/MS *m/z*: 156.28 $[M-t\text{Bu}]^-$。

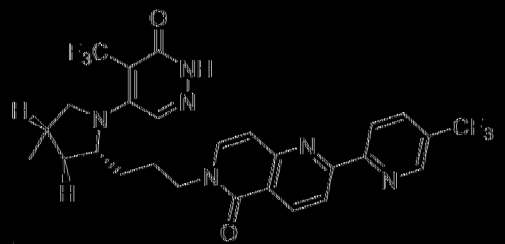
【0364】 **步驟2.**將(1R,2S,5S)-2-甲醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸三級丁酯(580 mg, 2.6 mmol)溶解於DCM (15.0 mL)中，並將溶液在環境溫度下攪拌。添加(三苯基正膦亞基)乙酸乙酯(1.37 g, 3.90 mmol)並將反應攪拌24 h，此時添加飽和氯化銨水溶液，並將混合物用DCM萃取三次。將合併之有機層以$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發以提供粗製產物。將粗製產物藉由快速層析法（100%己烷至70% EtOAc）純化，以給出**(1R,2R,5S)-2-[(E)-3-乙氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸三級丁酯**。ES/MS m/z: 282.12 $[M+H]^+$。

【0365】 **步驟3.**將(1R,2R,5S)-2-[(E)-3-乙氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸三級丁酯(710 mg, 2.4 mmol)及10% Pd/C（濕，70 mg）用氮氣小心沖洗，接著懸浮於EtOH (10.0 mL)中。將反應用氮氣吹掃，接著在環境溫度下在氫氣球下攪拌。在1.5 h之後，將反應用氮氣吹掃並通過Celite®塞過濾。將濾液蒸發以產出灰色油狀物。將粗製物藉由快速層析法（100%己烷至30% EtOAc）純化，以給出**(1R,2R,5S)-2-[(3-乙氧基-3-側氧基-丙基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸三級丁酯**。ES/MS *m/z*: 306.20 $[M+H+Na]^+$。

【0366】 **步驟4.**將(1R,2R,5S)-2-(3-乙氧基-3-側氧基-丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸三級丁酯(440 mg, 1.5 mmol)溶解於THF (8.0 mL)中，並添加MeOH (0.06 mL, 1.5 mmol)。接著將溶液冷卻至0℃，並緩慢添加硼氫化鋰(94.0 mg, 4.5 mmol)於THF (8.0 mL)中之懸浮液。將反應在環境溫度下攪拌4 h，此時添加額外部分的固體硼氫化鋰(160 mg, 7.4 mmol)。將反應額外攪拌16 h且接著藉由小心添加10%硫酸氫鉀水溶液淬滅。將混合物用EtOAc萃取三次，且將合併之有機層以$MgSO_4$乾燥。將有機層過濾且蒸發，並將粗製產物藉由快速層析法（100%己烷至60% EtOAc）純化，以給出**(1R,2R,5S)-2-(3-羥丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸三級丁酯**。ES/MS m/z: 242.10 $[M+H]^+$。

【0367】 **步驟5.**將(1R,2R,5S)-2-(3-羥丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸三級丁酯(170 mg, 0.70 mmol)溶解於DCM (5.0 mL)中，並用TEA (0.22 mL, 1.6 mmol)處理。將溶液冷卻至0℃，接著添加對甲苯磺醯氯(160 mg, 0.84 mmol)。將反應在環境溫度下攪拌20 h，此時添加10%硫酸氫鉀水溶液，並將混合物用DCM萃取三次。將合併之有機物用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發，以產出琥珀色油狀物。將粗製產物藉由快速層析法（100%己烷至60% EtOAc）純化，以給出**(1R,2R,5S)-2-[3-(對甲苯磺醯基氧基)丙基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸三級丁酯**。ES/MS m/z: 396.15 $[M+H]^+$。

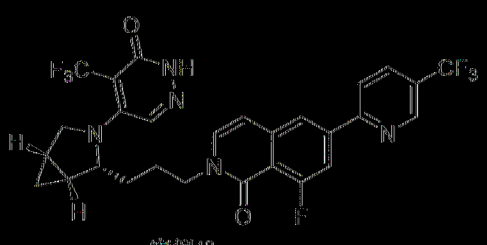
實例47：6-[3-[(1R,2R,5S)-3-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]丙基]-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-1,6 -嗪啶-5-酮之製備



實例47

[0368] 如實例1中所述，使用2-溴-6H-1,6-萘啶-5-酮代替6-溴-2H-異喹啉-1-酮，[(1R,2R,5S)-2-[3-(對甲苯磺醯基氧基)內基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸三級]酯代替4-(三級)氧基羰基胺基)戊基4-甲基苯磺酸酯（中間物3），合成標題化合物，以給出6-[3-[(1R,2R,5S)-3-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]內基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-1,6-萘啶-5-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.70 (s, 1H), 9.19 - 9.13 (m, 1H), 8.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.68 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 10.4, 4.6 Hz, 1H), 2.01 - 1.79 (m, 3H), 1.79 - 1.64 (m, 2H), 1.30 - 1.16 (m, 1H), 0.68 - 0.58 (m, 1H), 0.40 - 0.30 (m, 1H)。ES/MS *m/z*：577.3 [M+H]+。

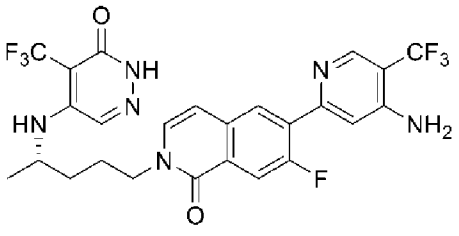
實例48：8-氟-2-[3-[(1R,2R,5S)-3-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基內基]-6-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基異喹啉-1-酮



實例48

【0369】 如實例8中所述，使用2-溴-5-(三氟甲基)吡啶代替1-(6-溴-3-吡啶基)環丙甲腈，且(1R,2R,5S)-2-[3-(對甲苯磺醯基氧基)丙基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸三級丁酯（**中間物3**）代替[(4S)-4-(三級丁氧基羰基胺基)戊基]4-甲基苯磺酸酯，合成標題化合物，以給出**8-氟-2-[3-[(1R,2R,5S)-3-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]丙基]-6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]異喹啉-1-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.70 (s, 1H), 9.12 (dt, J = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 8.45 – 8.36 (m, 2H), 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.01 – 7.89 (m, 2H), 7.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 4.31 (dt, J = 8.9, 3.9 Hz, 1H), 4.09 – 3.87 (m, 3H), 3.68 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 10.3, 4.5 Hz, 1H), 1.86 (tt, J = 8.0, 4.4 Hz, 2H), 1.70 (td, J = 9.0, 8.6, 4.6 Hz, 2H), 1.22 (qd, J = 10.5, 4.8 Hz, 1H), 0.63 (td, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 0.35 (q, J = 4.3 Hz, 1H)。ES/MS *m/z* : 594.3 $[M+H]^+$。

實例49：6-[4-胺基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5 (三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮

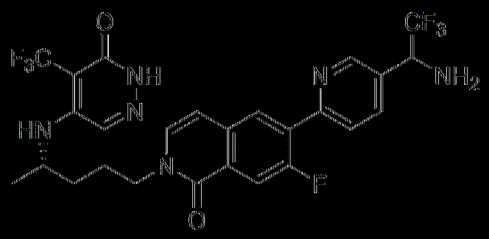


實例49

【0370】 如實例5中所述，使用6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴異喹啉-1(2H)-酮，且2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-胺代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，合成標

題化合物，以給出6-[4-胺基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基胺基]戊基]異喹啉-1-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.21 - 8.11 (m, 1H), 8.02 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 9.2, 3.9 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 1.84 - 1.41 (m, 5H), 1.18 (t, J = 6.4 Hz, 4H)。ES/MS: *m/z* 577.3 [M+H]+。

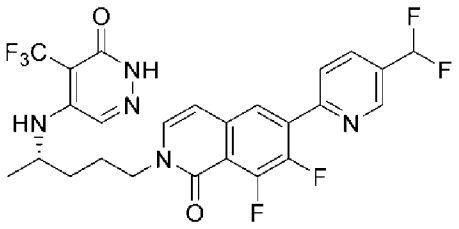
實例50：6-[5-(1-胺基-2,2,2-三氟-乙基)-2-吡啶基]-7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基胺基]戊基]異喹啉-1-酮



實例50

[0371] 如實例5中所述，使用6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴異喹啉-1(2H)-酮，用1-(6-氯-3-吡啶基)-2,2,2-三氟-乙胺代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，合成標題化合物，以給出6-[5-(1-胺基-2,2,2-三氟-乙基)-2-吡啶基]-7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基胺基]戊基]異喹啉-1-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 10.2, 7.0 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 1.83 - 1.41 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 585.3 [M+H]+。

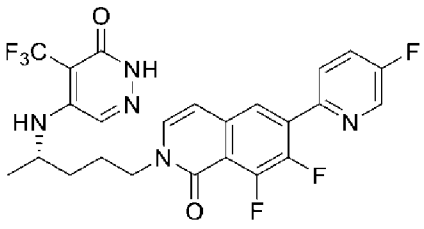
實例51 (S)-6-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒呾-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮



實例51

【0372】 如實例17中所述，2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶代替2-溴-5-(二氟甲基)吡啶，且2-溴-7,8-二氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮，合成標題化合物，以給出**(S)-6-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒呾-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.02 – 8.96 (m, 1H), 8.26 – 8.17 (m, 1H), 8.10 – 8.01 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.26 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 6.81 – 6.74 (m, 1H), 6.44 – 6.26 (m, 1H), 2.48-2.51 (m, 3H), 1.82 – 1.60 (m, 2H), 1.60 – 1.42 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 556.1 $[M+H]^+$。

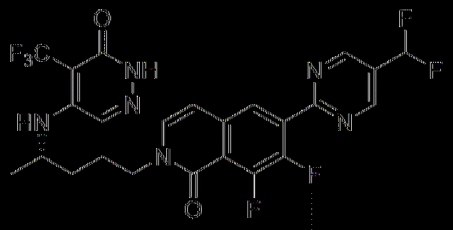
實例52 (S)-7,8-二氟-6-(5-氟吡啶-2-基)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒呾-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮



實例52

[0373] 如實例171中所述，使用2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶代替2-溴-5-氟吡啶，且2-溴-7,8-二氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮，合成標題化合物，以給出(S)-7,8-二氟-6-(5-氟吡啶-2-基)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ12.43 (s, 1H), 8.89 – 8.71 (m, 1H), 8.08 – 7.78 (m, 5H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 – 6.67 (m, 1H), 6.43 – 6.25 (m, 1H), 4.04 – 3.91 (m, 2H), 3.13 – 2.98 (m, 1H), 1.79 – 1.60 (m, 3H), 1.59 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 524.2 [M+H]+。

實例53 (S)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮

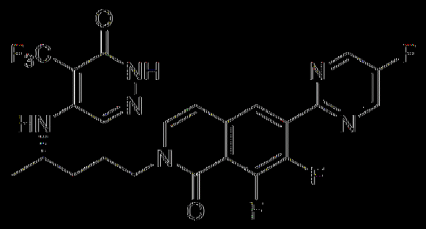


實例53

[0374] 如實例171中所述，使用2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶代替2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶，且2-溴-7,8-二氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮，合成標題化合物，以給出(S)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.35 – 9.20 (m, 2H), 8.25 – 8.17 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.31 (t, J = 54.7 Hz, 1H), 6.86 – 6.77 (m, 1H), 6.47 – 6.27 (m, 1H), 3.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.08 – 2.96 (m, 1H), 1.79 –

1.61 (m, 3H), 1.57 – 1.46 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 557.1 [M+H]$^+$。

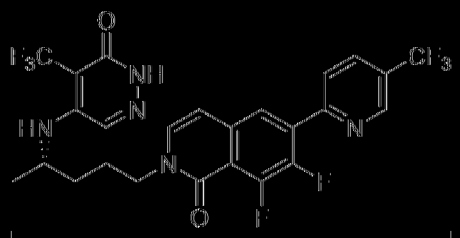
實例54 (S)-7,8-二氟-6-(5-氟嘧啶-2-基)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮



實例54

[0375] 如實例17中所述，使用2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶代替2-溴-5-氟嘧啶，且2-溴-7,8-二氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮，合成標題化合物，以給出(S)-7,8-二氟-6-(5-氟吡啶-2-基)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.15 – 8.10 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 – 6.74 (m, 1H), 6.40 – 6.27 (m, 1H), 4.04 – 3.90 (m, 2H), 3.06 – 2.97 (m, 1H), 1.79 – 1.60 (m, 3H), 1.51 (dt, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 523.5 [M+H]$^+$。

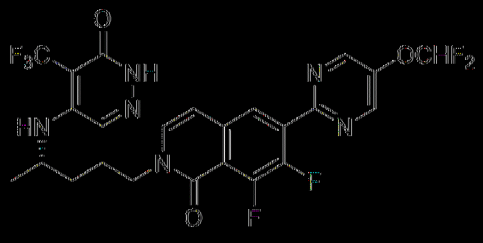
實例55 (S)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊基)-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮



實例55

[0376] 如實例171中所述，使用2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶代替2-溴-5-(三氟甲基)吡啶，且2-溴-7,8-二氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮，合成標題化合物，以給出56 (S)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊基)-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.24 – 9.09 (m, 1H), 8.49 – 8.38 (m, 1H), 8.18 – 8.11 (m, 1H), 8.09 – 8.02 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 6.82 – 6.71 (m, 1H), 6.41 – 6.26 (m, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 2H), 3.08 – 2.99 (m, 1H), 1.80 – 1.60 (m, 3H), 1.58 – 1.45 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 574.2, [M+H]+。

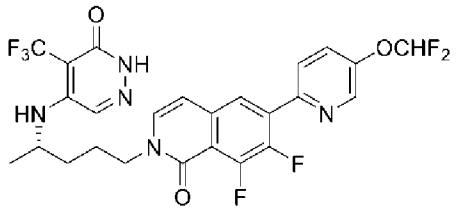
實例56 (S)-6-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮



實例56

【0377】 如實例17中所述，2-氯-5-(二氟甲氧基)嘧啶代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，且2-溴-7,8-二氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮，合成標題化合物，以給出**(S)-6-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.20 – 8.08 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.50 (t, J = 72.6 Hz, 1H), 6.83 – 6.73 (m, 1H), 6.40 – 6.29 (m, 1H), 4.04 – 3.90 (m, 3H), 1.78 – 1.59 (m, 3H), 1.58 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 573.3 $[M+H]^+$。

實例57：(S)-6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮

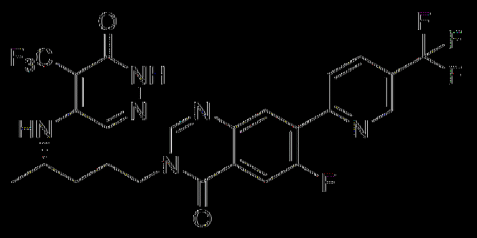


實例57

【0378】 如實例17中所述，使用2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶代替2-溴-5-(三氟甲基)吡啶，且2-溴-7,8-二氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮，合成標題化合物，以給出**(S)-6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.04 – 7.96 (m, 2H), 7.95 – 7.82 (m, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.44 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.81 –

6.65 (m, 1H), 6.48 – 6.22 (m, 1H), 4.10 – 3.80 (m, 3H), 1.79 – 1.59 (m, 3H), 1.57 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 572.3 [M+H]$^+$。

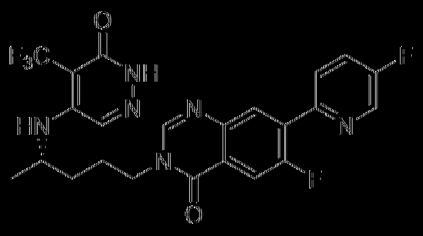
實例58：(S)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊基)-7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮



實例58

[0379] 如實例17中所述，使用2-溴-5-(三氟甲基)吡啶代替2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶，以7-溴-6-氟-1H-喹唑啉-4-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮，合成標題化合物，以給出(S)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊基)-7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.19 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.43 – 6.24 (m, 1H), 4.04 – 3.99 (m, 3H), 1.83 – 1.61 (m, 3H), 1.59 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 557.30 [M+H]$^+$。

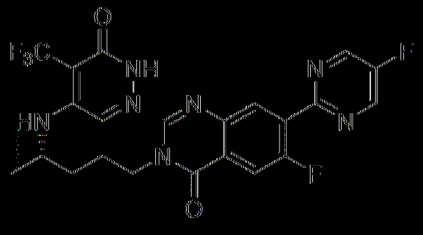
實例59：(S)-6-氟-7-(5-氟吡啶-2-基)-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊基)喹唑啉-4(3H)-酮



實例59

[0380] 如實例17中所述，使用2-溴-5-氟-吡啶代替2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶，用7-溴-6-氟-1H-喹唑啉-4-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮，合成標題化合物，以給出(S)-6-氟-7-(5-氟吡啶-2-基)-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊基)喹唑啉-4(3H)-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.00 (ddd, J = 8.9, 4.6, 1.8 Hz, 1H), 7.98 – 7.89 (m, 3H), 6.40 – 6.28 (m, 1H), 4.05 – 3.94 (m, 3H), 1.80 – 1.62 (m, 3H), 1.59 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 507.30 [M+H]+。

實例60：6-氟-7-(5-氟嘧啶-2-基)-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮

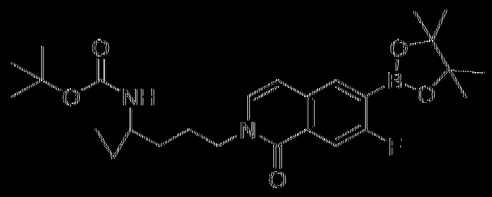


實例60

[0381] 如實例17中所述，使用2-溴-5-氟-嘧啶代替2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶，用7-溴-6-氟-1H-喹唑啉-4-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮，合成標題化合物，以給出6-氟-7-(5-氟嘧啶-2-基)-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-

1H-吡唑-4-基)胺基]及其鹽類-4-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.12 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.24 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.40 - 6.28 (m, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 3H), 1.84 - 1.62 (m, 3H), 1.59 - 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 508.20 [M+H]+。

中間物4：(1-(3-(7-氟-1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異喹啉-2(1H)-基)丙基)環丙基)胺甲酸三級丁酯之製備



中間物4

[0382] 如實例5中所述，使用(1-(3-溴丙基)環丙基)胺甲酸三級丁酯及6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮分別代替步驟2中之N-[(1S)-4-溴基-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯及步驟3中之6-溴異喹啉-1(2H)-酮，合成標題化合物，以給出(1-(3-(7-氟-1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異喹啉-2(1H)-基)丙基)環丙基)胺甲酸三級丁酯。ES/MS: m/z 487.2 [M+H]+。

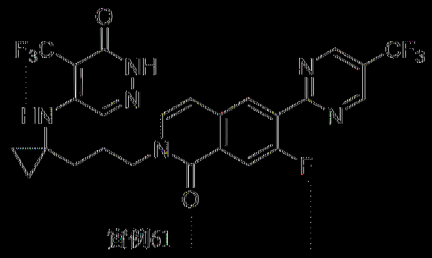
中間物5：(1-(3-(7-氟-1-側氧基-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-2(1H)-基)丙基)環丙基)胺甲酸三級丁酯之製備



中間物5

[0383] 在小瓶中放置於二噁烷(1.0 mL)及Na_2CO_3水溶液(2M, 0.3 mL)中之(1-(3-(7-氟-1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異喹啉-2(1H)-基)內基)環內基)胺甲酸三級丁酯(66 mg, 0.14 mmol)、2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶(37 mg, 0.20 mmol)、及$Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0.014 mmol)。將混合物音波處理20秒，用N_2吹掃20秒，且在110°C下攪拌16 h。在完成後，將混合物冷卻至室溫並在真空中濃縮。將粗製產物使用矽膠快速層析法（100%己烷至10% EtOAc）純化，以給出(1-(3-(7-氟-1-側氧基-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-2(1H)-基)內基)環內基)胺甲酸三級丁酯(45 mg, 66%)。ES/MS: m/z 507.2 $[M+H]^+$。

實例61：7-氟-2-(3-(1-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嘧啶-4-基)胺基)環內基)內基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮

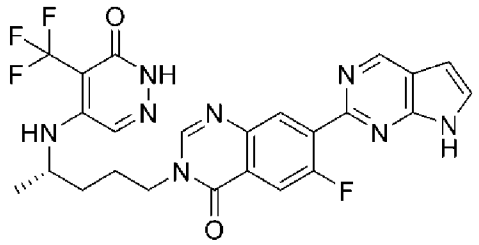


實例61

[0384] 如實例5中所述，使用(1-(3-(7-氟-1-側氧基-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-2(1H)-基)內基)環內基)胺甲酸三級丁酯代替N-[(1S)-1-甲基-4-[1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]丁基]胺甲酸三級丁酯，合成標題化合物，以給出7-氟-2-(3-(1-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嘧啶-4-基)胺基)環內基)內基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.54 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.24 – 7.92 (m,

2H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.92 – 1.33 (m, 4H), 0.85 (m, 4H)。ES/MS: m/z 569.1 $[M+H]^+$。

實例62：6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒呾-4-基]胺基]戊基]-7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)喹唑啉-4-酮



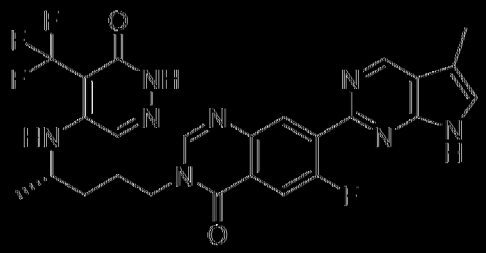
實例62

【0385】 如實例17中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0386】 **步驟1**.使用6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮代替6-溴-2H-異喹啉-1-酮。

【0387】 **步驟3**.在完成硼化步驟之後，使用2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，並添加20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.55 – 12.27 (m, 2H), 9.22 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.99 – 7.87 (m, 2H), 7.77 – 7.69 (m, 1H), 6.77 – 6.64 (m, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.07 – 3.92 (m, 3H), 1.85 – 1.62 (m, 3H), 1.60 – 1.43 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 529.2 $[M+H]^+$。

實例63：6-氟-7-(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒呾-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮



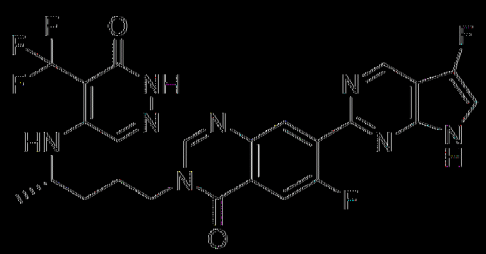
實例63

[0388] 如實例17中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0389] 步驟1.使用6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮代替6-溴-2H-異喹啉-1-酮。

[0390] 步驟3.在完成硼化步驟之後，使用2-氯-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶代替2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶，並添加20 mol%的CataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 12.15 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.07 – 7.81 (m, 2H), 7.55 – 7.40 (m, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.06 – 3.95 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.82 – 1.61 (m, 3H), 1.59 – 1.47 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 543.2, [M+H]$^+$。

實例64：6-氟-7-(5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-3-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]胺基]-2H-異喹啉-4-酮



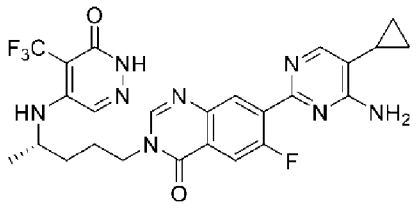
實例64

【0391】 如實例17中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0392】 **步驟1**.使用6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮代替6-溴-2H-異喹啉-1-酮。

【0393】 **步驟3**.在完成硼化步驟之後，使用-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，並添加20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 12.32 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.98 – 7.90 (m, 2H), 7.72 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 6.39 – 6.32 (m, 1H), 4.05 – 3.98 (m, 3H), 1.79 – 1.65 (m, 3H), 1.58 – 1.50 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 547.2 $[M+H]^{+}$。

實例65：7-(4-胺基-5-環丙基-嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮



實例65

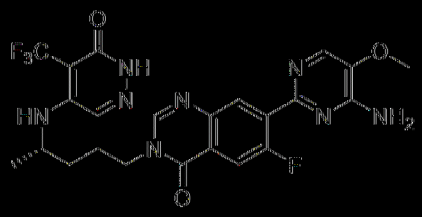
【0394】 如實例17中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0395】 **步驟1**.使用6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮代替6-溴-2H-異喹啉-1-酮。

【0396】 **步驟3**.在完成硼化步驟之後，使用2-氯-5-環丙基-嘧啶-4-胺代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，並添加20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水

溶液（1.9當量）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.13 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.38 - 6.27 (m, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 1.81 - 1.63 (m, 4H), 1.60 - 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.02 - 0.94 (m, 2H), 0.84 - 0.69 (m, 2H)。ES/MS *m/z*: 545.2 [M+H]$^+$。

實例66：7-(4-胺基-5-甲氧基-嘧啶-2-基)-6-氟-3-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-4H-吡啶-4-基]胺基]-2,4-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮



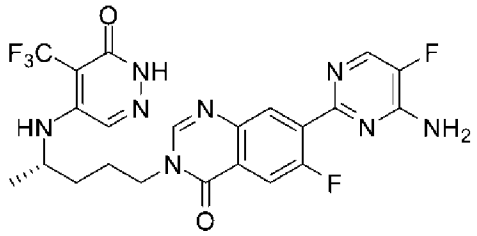
實例66

|0397| 如實例17中所述合成標題化合物，但有以下變化：

|0398| 步驟1.使用6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮代替6-溴-2H-異喹啉-1-酮。

|0399| 步驟3.在完成前述步驟之後，使用2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-胺代替2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶，並添加20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.40 - 6.28 (m, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.91 - 1.62 (m, 3H), 1.61 - 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 535.2 [M+H]$^+$。

實例67：7-(4-胺基-5-氟-嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮



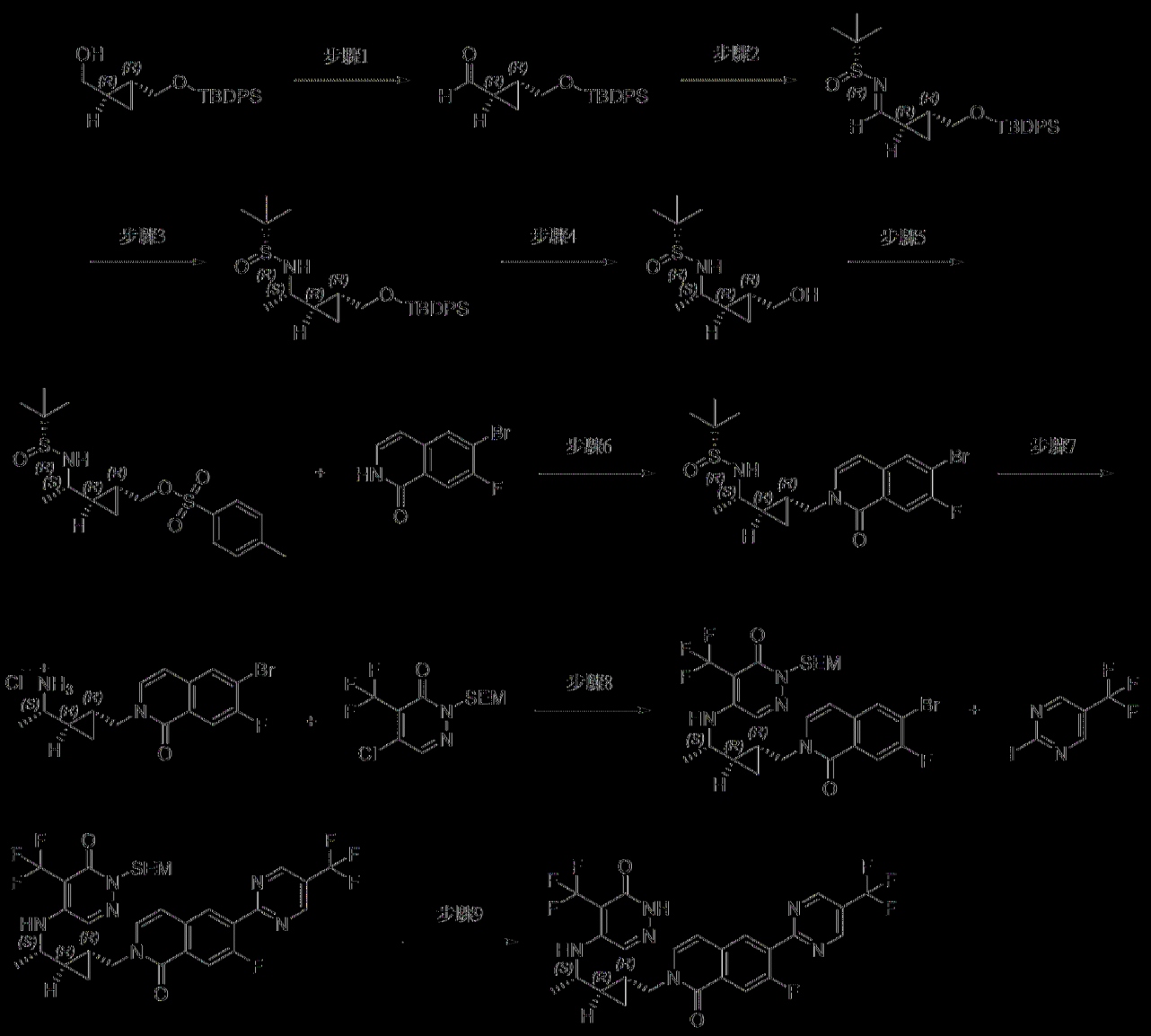
實例67

【0400】 如實例17中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0401】 **步驟1**.使用6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮代替6-溴-2H-異喹啉-1-酮。

【0402】 **步驟3**.在完成硼化步驟之後，使用2-氯-5-氟-嘧啶-4-胺代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，並添加20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.03 – 3.97 (m, 2H), 1.84 – 1.60 (m, 3H), 1.59 – 1.42 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 523.2 $[M+H]^{+}$。

實例68：7-氟-2-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]乙基]環丙基]甲基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮之製備



實例68

[0403] 步驟1.在0℃下向[(1*R*,2*R*)-2-[[三級丁基(二苯基)矽基]氧基]環內基]甲醇(2.08 g, 6.11 mmol)及碳酸鈉(646 mg, 7.33 mmol)於二氯甲烷(61.0 mL)中之攪拌溶液中，添加戴斯馬丁高碘烷(3.11 g, 7.33 mmol)，並將混合物溫熱至室溫並攪拌2 hr。在完成後，將混合物通過Celite®過濾並在真空中濃縮，以給出粗製產物。將粗製殘餘物使用管柱層析法純化，用於己烷中之0至100% EtOAc洗提，以提供(1R,2R)-2-[[三級丁基(二苯基)矽基]氧基]環內基甲醛。ES/MS: *m/z* 339.4 [M+H]+。

【0404】 **步驟2.**向(1*R*,2*R*)-2-[[三級丁基(二苯基)矽基]氧基甲基]環丙烷甲醛(2.15 g, 6.36 mmol)及無水硫酸銅(4.06 g, 25.5 mmol)於二氯甲烷(61.0 mL)中之攪拌溶液中，添加(*R*)-2-甲基丙烷-2-磺醯胺(1.16 g, 9.54 mmol)且將混合物攪拌18 h。在完成後，將混合物通過Celite®過濾並在真空中濃縮，以給出粗製產物。將粗製殘餘物使用管柱層析法純化，用於己烷中之0至100% EtOAc洗提，以提供**(NE,R)-N-[[(1R,2R)-2-[[三級丁基(二苯基)矽基]氧基甲基]環丙基]亞甲基]-2-甲基-丙烷-2-磺醯胺**ES/MS: *m/z* 447.1 $[M+H]^+$。

【0405】 **步驟3.**向冷卻至-78℃之(NE,R)-N-[[(1R,2R)-2-[[三級丁基(二苯基)矽基]氧基甲基]環丙基]亞甲基]-2-甲基-丙烷-2-磺醯胺(2.59 g, 5.87 mmol)於二氯甲烷(28.0 mL)中之混合物中，添加於乙醚(2.15 ml, 6.46 mmol)中之3.0 M甲基溴化鎂。將溶液在-78℃下攪拌1 hr，接著溫熱至室溫且額外攪拌2 hr。將反應混合物藉由添加飽和氯化銨水溶液淬滅並用二氯甲烷萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥並在真空中濃縮，以給出粗製產物**(R)-N-[(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[三級丁基(二苯基)矽基]氧基甲基]環丙基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-磺醯胺**ES/MS: *m/z* 458.2 $[M+H]^+$。

【0406】 **步驟4.**向(*R*)-*N*-[(1*S*)-1-[(1*R*,2*R*)-2-[[三級丁基(二苯基)矽基]氧基甲基]環丙基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-磺醯胺(2.75 g, 6.01 mmol)於四氫呋喃中之攪拌溶液中，添加1.0 M四丁基氟化銨(10.5 ml, 10.5 mmol)，並將混合物攪拌2 hr。在完成後，將反應混合物倒入飽和氯化銨水溶液中並用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥並在真空中濃縮，以給出粗製產物**(R)-N-[(1S)-1-[(1R,2R)-2-(羥甲基)環丙基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-磺醯胺**ES/MS: *m/z* 220.4 $[M+H]^+$。

【0407】 **步驟5.**在0℃下向(R)-N-[(1S)-1-[(1R,2R)-2-(羥甲基)環丙基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-磺醯胺(345 mg, 1.57 mmol)及三乙胺(477 mg, 4.72 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之攪拌溶液中，添加對甲苯磺醯氯(480 mg, 2.52 mmol)，並將混合物溫熱至室溫且攪拌18 hr。在完成後，將混合物用水稀釋並用二氯甲烷萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥並在真空中濃縮，以給出粗製產物。將粗製殘餘物使用管柱層析法純化，用於DCM中之0至20% MeOH洗提，以提供**[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[[(R)-三級丁基磺醯基]胺基]乙基]環丙基]甲基4-甲基苯磺酸酯**ES/MS: *m/z* 374.4 $[M+H]^+$。

【0408】 **步驟6.**向6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮(95.7 mg, 0.396 mmol)及[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[[(R)-三級丁基磺醯基]胺基]乙基]環丙基]甲基4-甲基苯磺酸酯(98.5 mg, 0.264 mmol)於DMF (7.0 mL)中之混合物中，添加Cs_2CO_3 (172 mg, 0.527 mmol)，並將反應在室溫下攪拌18 hr。在完成後，將混合物用EtOAc稀釋，用水洗滌，用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，並在真空中濃縮，以給出粗製產物。將粗製殘餘物使用管柱層析法純化，用於DCM中之0至20% MeOH洗提，以提供**(R)-N-[(1S)-1-[(1R,2R)-2-[(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)甲基]環丙基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-磺醯胺**ES/MS: *m/z* 444.9 $[M+H]^+$。

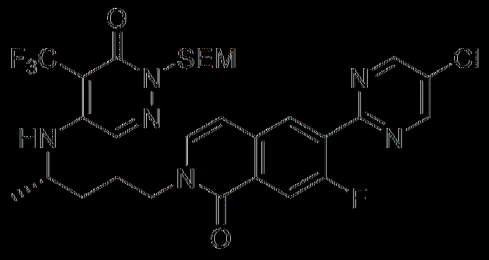
【0409】 **步驟7.**在室溫下向(*R*)-N-[(1*S*)-1-[(1*R*,2*R*)-2-[(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)甲基]環丙基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-磺醯胺(93.8 mg, 0.212 mmol)於甲醇(2.50 mL)中之溶液中，添加4.0 M氯化氫於二噁烷中之溶液(0.212 mL, 0.846 mmol)，並將混合物攪拌10 min。在完成後，將溶劑在減壓下移除，以提供**2-(((1R,2R)-2-((*S*)-1-胺基乙基)環丙基)甲基)-6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮鹽酸鹽**。ES/MS: *m/z* 340.9 $[M+H]^+$。

【0410】 **步驟8.**將2-(((1R,2R)-2-((S)-1-胺基乙基)環丙基)甲基)-6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮鹽酸鹽(79.5 mg, 2.12 mmol)、5-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-3-酮(186 mg, 0.565 mmol)、及*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.435 mL, 2.50 mmol)於DMF (2.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌4hr。在完成後，將反應用EtOAc稀釋，用水洗滌，用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，並在真空中濃縮，以給出粗製產物。將粗製殘餘物使用管柱層析法純化，用於己烷中之0至100% EtOAc洗提，以提供**6-溴-7-氟-2-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]乙基]環丙基]甲基]異喹啉-1-酮**。ES/MS: *m/z* 633.0 $[M+H]^+$。

【0411】 **步驟9.**在小瓶中放置於二噁烷(1.84 mL)中之6-溴-7-氟-2-[[(1*R*,2*R*)-2-[(1S)-1-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]甲基]異喹啉-1-酮(123 mg, 0.195 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(16.1 mg, 0.0195 mmol)、乙酸鉀(57.3 mg, 0.584 mmol)、及雙(頻哪醇)二硼(74.2 mg, 0.292 mmol)。將混合物加熱至80℃並攪拌16 hr，接著添加2 M碳酸鈉水溶液(0.21 mL, 0.427 mmol)及2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶(80.1 mg, 0.292 mmol)。接著將反應在80℃下額外攪拌一小時。在完成後，將混合物通過Celite®過濾且在真空下濃縮，以提供粗製產物，接著將其溶解在三氟乙酸(1.5 mL)於二氯甲烷(5 ml)之溶液中，並在室溫下攪拌1 hr。在完成後，將反應在真空下濃縮且將所得產物溶解於甲醇(5.0 mL)中並添加乙二胺(0.16 mL, 2.42 mmol)且攪拌15分鐘，接著在真空下濃縮。將粗製產物藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**7-氟-2-[[(1*R*,2*R*)-2-[(1S)-1-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]乙基]環丙基]甲**

基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.28 (s, 1H), 9.60 – 9.31 (m, 2H), 8.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.49 – 6.18 (m, 2H), 3.68 – 3.57 (m, 1H), 3.47 – 3.34 (m, 1H), 1.44 – 1.27 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.75 – 0.62 (m, 1H), 0.58 – 0.45 (m, 1H)。ES/MS: *m/z* 569.1 [M+H]$^+$。

中間物6：6-(5-氯嘧啶-2-基)-7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡啶-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮之製備



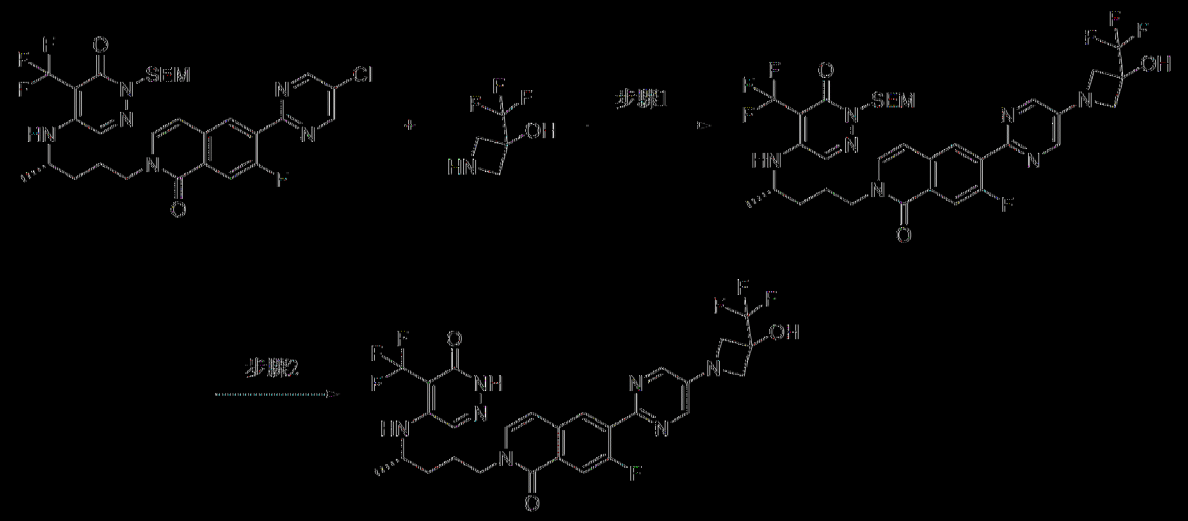
中間物6

[0412] 如實例17中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0413] 步驟1.使用6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮代替6-溴-2H-異喹啉-1-酮。

[0414] 步驟3.在完成前述步驟之後，使用5-氯-2-碘-嘧啶代替2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶，並添加20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。

實例69：7-氟-6-[5-[3-羥基-3-(三氟甲基)吖丁-1-基]嘧啶-2-基]-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮之製備



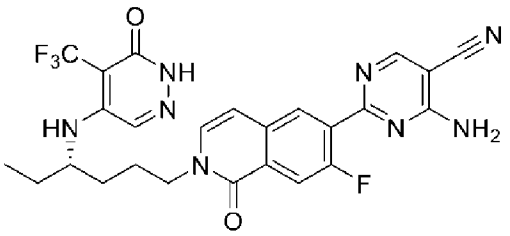
實例69

[0415] 步驟1.在小瓶中放置於甲苯(2.00 mL)中之6-(5-氯嘧啶-2-基)-7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嘧啶-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮中間物6 (73 mg, 0.115 mmol)、RuPhos Pd G4 (9.5 mg, 0.0112 mmol)、碳酸銫(146 mg, 0.447 mmol)、及3-(三氟甲基)吖呾-3-醇鹽酸鹽(21.8 mg, 0.123 mmol)。將混合物加熱至70℃並攪拌16 hr。在完成後，將混合物通過Celite®過濾且在真空下濃縮，以提供粗製產物，接著將其使用管柱層析法純化，用於己烷中之0至100% EtOAc洗提，以提供7-氟-6-[5-[3-羥基-3-(三氟甲基)吖呾-1-基]嘧啶-2-基]-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嘧啶-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮。ES/MS: *m/z* 758.2 [M+H]+。

[0416] 步驟2.在含有7-氟-6-[5-[3-羥基-3-(三氟甲基)吖呾-1-基]嘧啶-2-基]-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嘧啶-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮(20.5 mg, 0.0271 mmol)之小瓶中，添加三氟乙酸(1.5 mL)於二氯甲烷(5 ml)中之溶液，將其在室溫下攪拌1 hr。在完成後，將混合物在真空下濃縮且將所得產物溶解於甲醇(5.0 mL)中並添加乙二胺(0.06 mL, 0.947 mmol)

且攪拌15分鐘，接著在真空下濃縮。將粗製產物藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**7-氟-6-[5-[3-羥基-3-(三氟甲基)吖咀-1-基]嘧啶-2-基]-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.01 – 7.86 (m, 2H), 7.56 – 7.36 (m, 2H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.43 – 6.21 (m, 1H), 4.42 – 4.34 (m, 3H), 4.11 – 4.03 (m, 2H), 3.98 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.88 – 1.58 (m, 3H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 628.1 $[M+H]^+$。

實例70：4-胺基-2-[7-氟-1-側氧基-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]己基]-6-異喹啉基]嘧啶-5-甲腈



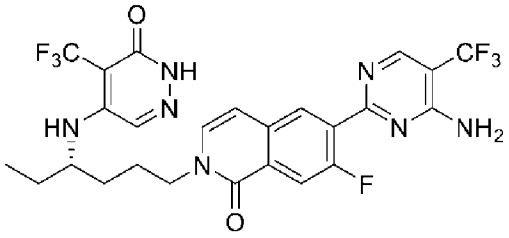
實例 70

【0417】　如實例37中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0418】　**步驟5.**使用4-胺基-2-氯-嘧啶-5-甲腈代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，並使用20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）以提供**4-胺基-2-[7-氟-1-側氧基-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]己基]-6-異喹啉基]嘧啶-5-甲腈**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.03 – 7.84 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H),

6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 8.9, 3.9 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.85 – 1.39 (m, 4H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 543.3 $[M+H]^+$。

實例71：6-[4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]己基]異喹啉-1-酮

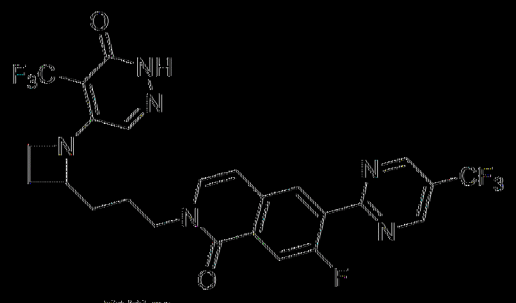


實例 71

【0419】 如實例37中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0420】 **步驟5.**使用2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，並使用20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）以提供**6-[4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]己基]異喹啉-1-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.06 – 7.85 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.87 – 1.41 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 586.3 $[M+H]^+$。

實例72：7-氟-2-[3-[[1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]吖啶-2-基]甲基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮



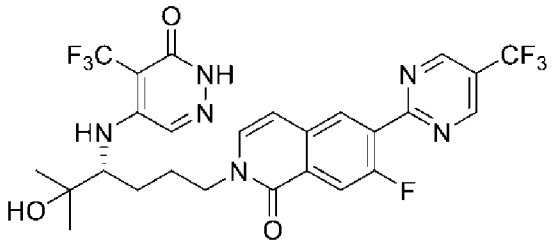
實例72

[0421] 如實例51中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0422] 步驟1.使用3-(1-三級丁氧羰基吖啶-2-基)丙酸代替(4S)-4-(三級丁氧羰基胺基)戊酸。

[0423] 步驟5.使用20 mol %的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）以給出7-氟-2-[3-[[1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]吖啶-2-基]甲基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 9.48 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.43 - 4.20 (m, 1H), 4.19 - 3.82 (m, 3H), 2.06 - 1.63 (m, 6H)。ES/MS: *m/z* 569.3 [M+H]$^+$。

實例73：7-氟-2-[(4R)-5-羥基-5-甲基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]胺基]-2-[6-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮



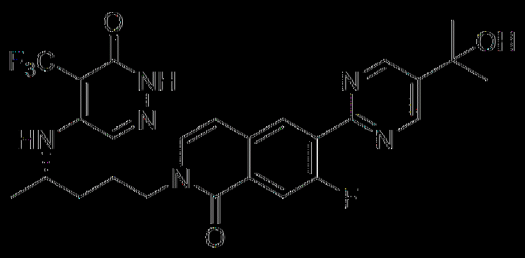
實例 73

【0424】 如實例36中所述合成標題化合物，開始於步驟2，具有以下變化：

【0425】 **步驟2.**使用N-[(1R)-2-羥基-1-(羥甲基)-2-甲基-丙基]胺甲酸三級丁酯代替(2S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-環丙基-乙酸。

【0426】 **步驟11.**在完成硼化步驟之後，添加20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量），以給出**7-氟-2-[(4R)-5-羥基-5-甲基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]己基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.43 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.10 – 7.91 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.02 (dt, J = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 4.00 (tt, J = 9.5, 4.6 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 1.87 – 1.63 (m, 3H), 1.56 (dd, J = 14.4, 9.1 Hz, 1H), 1.09 (d, J = 16.6 Hz, 6H)。ES/MS: *m/z* 601.3 $[M+H]^{+}$。

實例74：7-氟-6-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)嘧啶-2-基]-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮

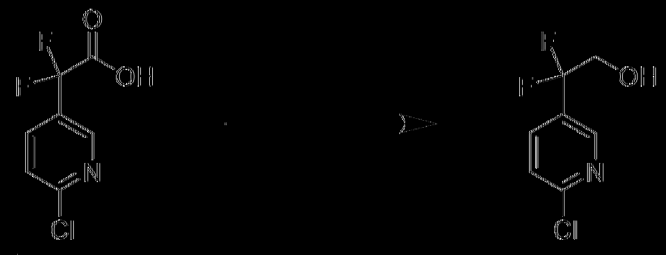


實例 74

[0427] 如實例9中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0428] 步驟5.在完成側化步驟後，使用2-(2-氯嘧啶-5-基)丙-2-醇代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，並添加20 mol%的tBuXPhos Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量），以給出7-氟-6-(5-(1-羥基-1-甲基乙基)嘧啶-2-基)-2-((4S)-4-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-吡啶-3-基胺基)吡咯啶-1-羰基)異喹啉-1-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.9 Hz, 3H), 1.80 – 1.60 (m, 3H), 1.55 (s, 7H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 547.3 $[M+H]^+$。

中間物7：2-(6-氯-3-吡啶基)-2,2-二氟乙醇之製備

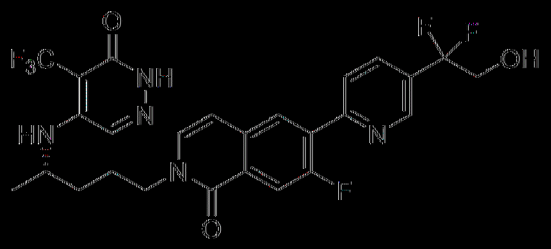


中間物7

[0429] 在N_2氣氛下在0℃下向2-(6-氯-3-吡啶基)-2,2-二氟乙酸(565 mg, 2.72 mmol)及三乙胺(0.379 mL, 2.72 mmol)於THF (26.3 mL)中之攪拌溶液中，

添加氫甲酸乙酯(0.261 mL, 2.72 mmol)。使溶液在0℃下攪拌30 min，接著過濾以移除沈澱之三乙胺鹽酸鹽。將含有混合酸酐之濾液緩慢添加至NaBH4 (309 mg, 8.17 mmol)於20% THF/水溶液(10.0 mL)中之攪拌懸浮液中，維持在10℃下且使其攪拌30 min，接著用1N HCl水溶液酸化至pH約4。將混合物用EtOAc萃取，用2 M NaOH溶液洗滌，用鹽水洗滌，以Na2SO4乾燥並濃縮。將粗製殘餘物使用管柱層析法純化，用於己烷中之0至100% EtOAc洗提，以提供2-(6-氯-3-吡啶基)-2,2-二氟乙醇。ES/MS *m/z*: 193.97 [M+H]+。

實例75：6-[5-(1,1-二氟-2-羥基乙基)-2-吡啶基]-7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮



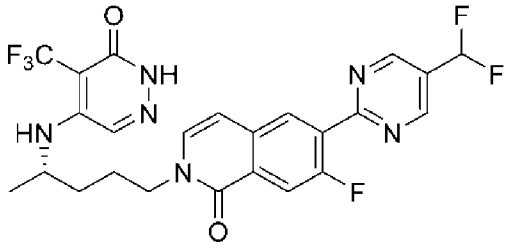
實例75

[0430] 如實例9中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0431] 步驟5.使用2-(6-氯-3-吡啶基)-2,2-二氟乙醇代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，並在完成偶化步驟後添加20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量），以給出6-[5-(1,1-二氟-2-羥基乙基)-2-吡啶基]-7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.95 - 8.88 (m, 1H), 8.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H),

6.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.11 – 3.87 (m, 6H), 1.69 (d, J = 26.8 Hz, 3H), 1.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 568.3 $[M+H]^+$。

實例76：6-[5-(二氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮

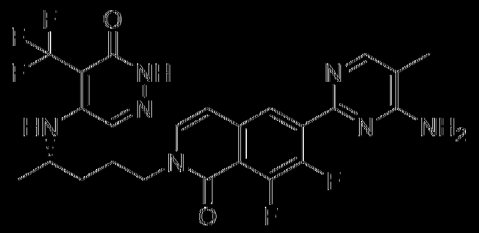


實例 76

【0432】 如實例9中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0433】 **步驟5.**使用2-氯-5-(二氟甲基)嘧啶代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，且使用cataCXium Pd G4代替[1,1'-雙(二-三級丁基磷基)二茂鐵]二氯化鈀(II)，以給出**6-[5-(二氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.01 – 7.86 (m, 2H), 7.56 – 7.36 (m, 2H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.43 – 6.21 (m, 1H), 4.42 – 4.34 (m, 3H), 4.11 – 4.03 (m, 2H), 3.98 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.88 – 1.58 (m, 3H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 539.1 $[M+H]^+$。

實例77：(*S*)-6-(4-胺基-5-甲基嘧啶-2-基)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮



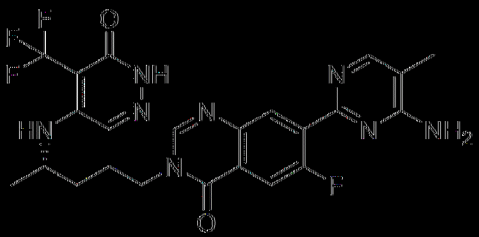
實例77

[0434] 如實例171中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0435] 步驟1.使用2-溴-7,8-二氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氟異喹啉-1-酮。

[0436] 步驟3.使用2-氯-5-甲基嘧啶-4-胺代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，並在合成制化步驟後添加20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 – 7.89 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.03 – 3.88 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.79 – 1.59 (m, 3H), 1.53 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 536.3 [M+H]$^+$。

實例78：(S)-7-(4-胺基-5-甲基嘧啶-2-基)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊基)喹唑啉-4(3H)-酮



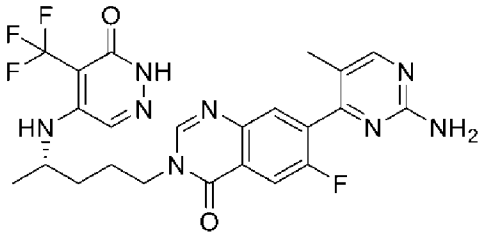
實例78

【0437】 如實例17中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0438】 **步驟1**.使用7-溴-6-氟-1H-喹唑啉-4-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮。

【0439】 **步驟3**.使用2-氯-5-甲基嘧啶-4-胺代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，並在完成硼化步驟後添加20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.42 – 6.26 (m, 2H), 4.07 – 3.89 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.83 – 1.64 (m, 3H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 4H)。ES/MS: *m/z* 519.3 $[M+H]^+$。

實例79：(*S*)-7-(2-胺基-5-甲基嘧啶-4-基)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)戊基)喹唑啉-4(3H)-酮



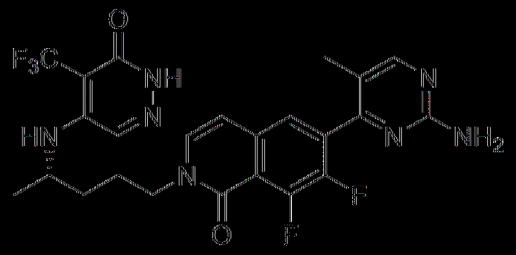
實例 79

【0440】 如實例17中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0441】 **步驟1**.使用7-溴-6-氟-1H-喹唑啉-4-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮。

|0442| 步驟3.使用4-溴-5-甲基嘧啶-2-胺代替2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶，並在合成製作步驟後添加20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.39 - 6.31 (m, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.82 - 1.60 (m, 3H), 1.60 - 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 519.3 [M+H]$^+$。

實例80：(S)-6-(2-胺基-5-甲基嘧啶-4-基)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮



實例80

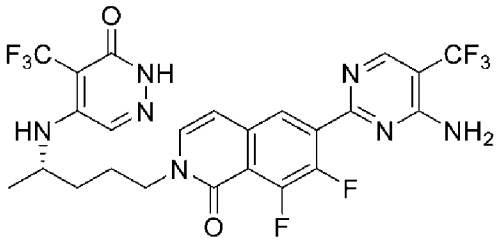
|0443| 如實例17中所述合成標題化合物，但有以下變化：

|0444| 步驟1.使用2-溴-7,8-二氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮。

|0445| 步驟3.使用4-溴-5-甲基嘧啶-2-胺代替2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶，並在合成製作步驟後添加20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.3 Hz, 1H),

6.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.02 – 3.90 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.77 – 1.62 (m, 3H), 1.57 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 536.3 $[M+H]^+$。

實例81：(*S*)-6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮



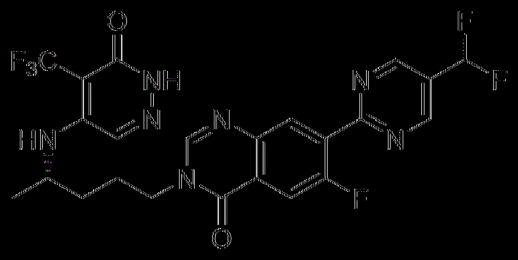
實例81

【0446】 如實例17中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0447】 **步驟1**.使用2-溴-7,8-二氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮。

【0448】 **步驟3**.使用2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，並在完成硼化步驟後添加20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.71 – 8.60 (m, 1H), 8.06 – 7.95 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 – 6.68 (m, 1H), 6.42 – 6.26 (m, 1H), 4.06 – 3.86 (m, 3H), 1.80 – 1.60 (m, 3H), 1.59 – 1.45 (m, 1H), 1.21 – 1.14 (m, 3H)。ES/MS: *m/z* 590.3 $[M+H]^+$。

實例82：(*S*)-7-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)戊基)喹唑啉-4(3H)-酮



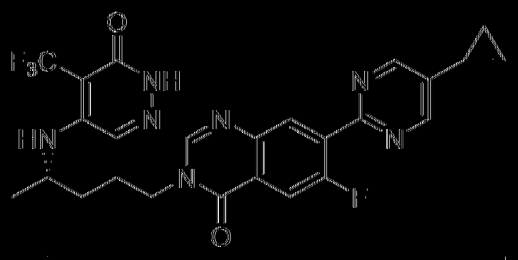
實例82

[0449] 如實例171中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0450] 步驟1.使用7-溴-6-氟-1H-吡啶-4-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮。

[0451] 步驟3.使用2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶代替2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶，並在完成硼化步驟後添加20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.31 (t, J = 54.7 Hz, 1H), 6.43 – 6.27 (m, 1H), 4.07 – 3.91 (m, 3H), 1.82 – 1.62 (m, 3H), 1.59 – 1.48 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 540.3 [M+H]$^+$。

實例83：(S)-7-(5-環丙基嘧啶-2-基)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)丁基)喹唑啉-4(3H)-酮



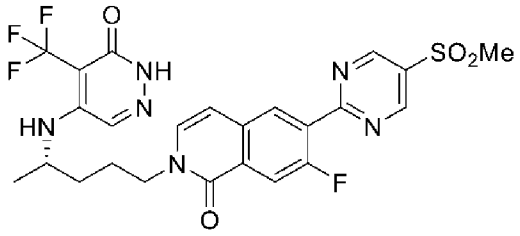
實例83

[0452] 如實例171中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0453】 **步驟1**.使用7-溴-6-氟-1H-喹唑啉-4-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮。

【0454】 **步驟3**.使用2-溴-5-環丙基嘧啶代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，並在完成硼化步驟後添加20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.82 – 1.61 (m, 3H), 1.59 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.15 – 1.08 (m, 2H), 1.00 – 0.92 (m, 2H)。ES/MS: *m/z* 530.3 $[M+H]^+$。

實例84：(S)-7-氟-6-(5-(甲基磺醯基)嘧啶-2-基)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒𠯿-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮



實例84

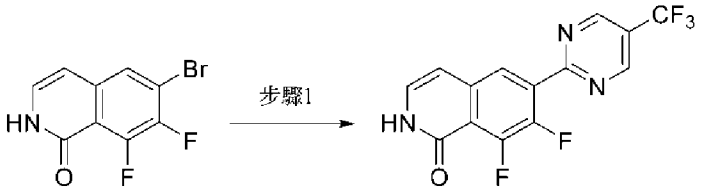
【0455】 如實例17中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0456】 **步驟1**.使用6-溴-7-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮

【0457】 **步驟3**.使用2-氯-5-(甲基磺醯基)嘧啶代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，並在完成硼化步驟後添加20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液

（1.9當量）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.46 (s, 2H), 8.46 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.43 – 6.27 (m, 1H), 4.05 – 3.97 (m, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.80 – 1.59 (m, 3H), 1.58 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 567.3 $[M+H]^+$。

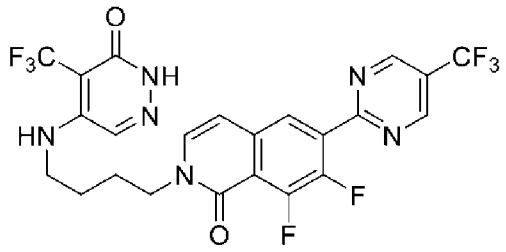
中間物8：7,8-二氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮之製備



中間物8

【0458】　步驟1.向小瓶中添加6-溴-7,8-二氟異喹啉-1(2H)-酮(1.00 g, 3.85 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(1.47 g, 5.77 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(314 mg, 0.385 mmol)、乙酸鉀(1.13 g, 11.5 mmol)、及1,4-二噁烷(39.0 mL)。將反應在90℃下攪拌1 hr，冷卻至室溫，且接著添加2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶(0.983 g, 3.59 mmol)、cataCXium Pd G4 (0.533 g, 0.72 mmol)、及碳酸鈉水溶液(5.38 mL, 2.0 M)。將反應在90℃下攪拌1 hr，冷卻，並在玻璃漏斗上過濾，以給出**7,8-二氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮**，其足夠純以用於下一步驟。ES/MS m/z: 327.93 $[M+H]^+$。

實例85：7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)丁基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮



實例85

【0459】 如實例1中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0460】 **步驟1.**省略

【0461】 **步驟2.**使用7,8-二氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮（**中間物8**）代替6-溴-7-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮，且使用4-((三級丁氧基羰基)胺基)丁基4-甲基苯磺酸酯代替4-(三級丁氧基羰基胺基)戊基4-甲基苯磺酸酯

【0462】 **步驟3.**省略

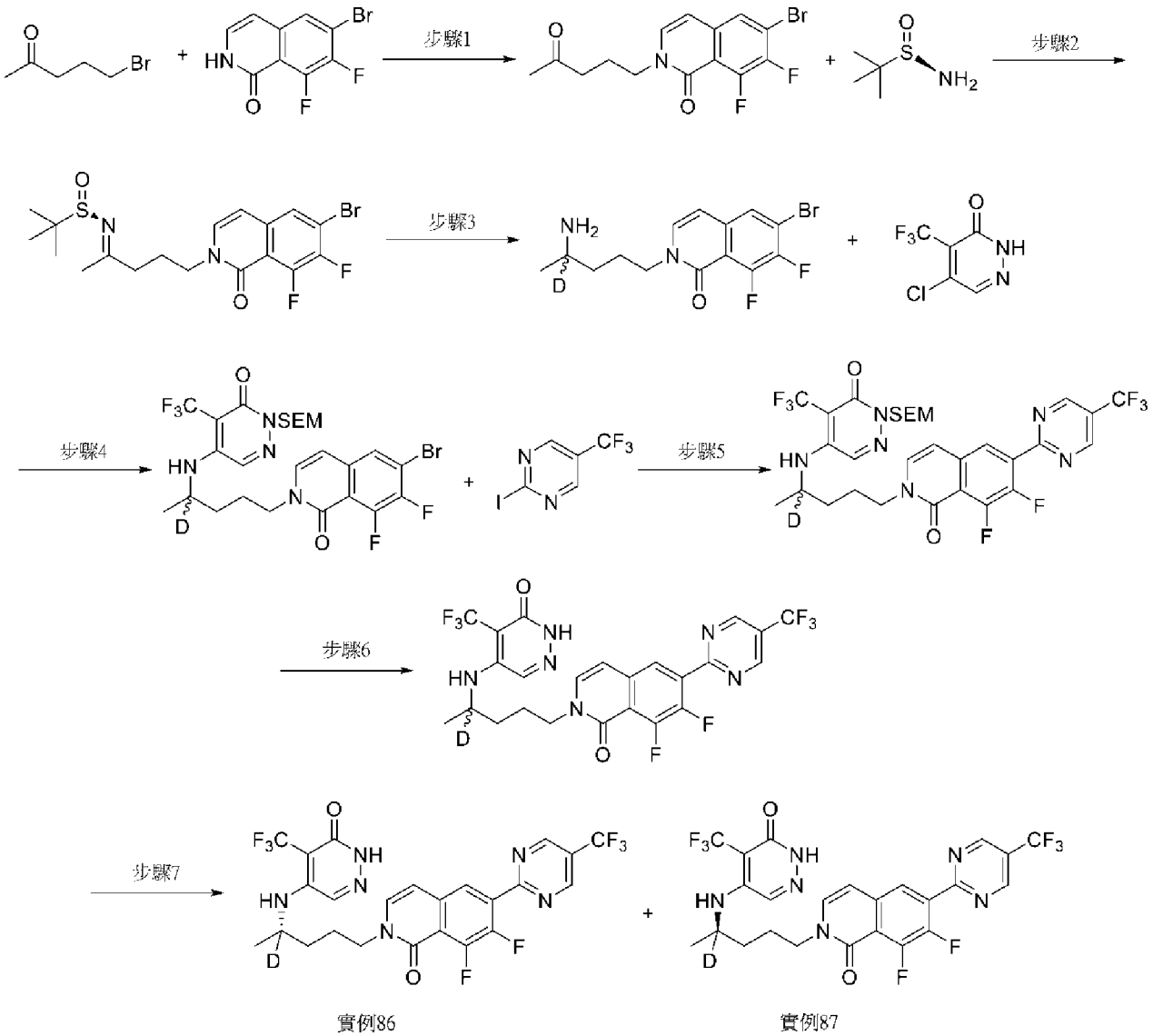
【0463】 **步驟4.**使用(4-(7,8-二氟-1-側氧基-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-2(1H)-基)丁基)胺甲酸三級丁酯代替N-[1-甲基-4-[1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2-異喹啉基]丁基]胺甲酸三級丁酯

【0464】 **步驟5.**使用2-(4-胺基丁基)-7,8-二氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮鹽酸鹽代替2-(4-胺基戊基)-6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]異喹啉-1-酮鹽酸鹽。

【0465】 **步驟6.**使用7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)丁基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮，代替2-[4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]異喹啉-1-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.51 (s, 2H), 8.30 – 8.18 (m, 1H), 7.89 (s, 1H),

7.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 1H), 6.87 – 6.77 (m, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 3H), 1.78 – 1.65 (m, 3H), 1.63 – 1.48 (m, 3H)。ES/MS: *m/z* 561.2 $[M+H]^+$。

實例86及實例87：(*S*)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基-4-d)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮及(*R*)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基-4-d)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮



實例86　　實例87

【0466】 **步驟1.**在小瓶中放置於DMF (40.0 mL)中之6-溴-7,8-二氟-2H-異喹啉-1-酮(2.00 g, 7.69 mmol)、5-溴-戊-2-酮(1.52 g, 9.23 mmol)、及碳酸銫(5.01 g, 15.4 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌16 h之後，將其用水淬滅並用EtOAc (x3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**6-溴-7,8-二氟-2-(4-氧基戊基)異喹啉-1-酮**。ES/MS *m/z*: 343.886 [M+H]。

【0467】 **步驟2.**在小瓶中放置6-溴-7,8-二氟-2H-異喹啉-1-酮(685 mg, 1.99 mmol)、(*S*)-(-)-2-甲基-2-丙烷磺醯胺(265 mg, 2.19 mmol)、乙醇鈦(IV) (0.835 mL, 3.98 mmol)、及THF (20.0 mL)。將混合物加熱至65℃達8 h，之後將其用水淬滅並用EtOAc (x3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，且藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**(*S*)-N-[4-(6-溴-7,8-二氟-1-側氧基-2-異喹啉基)-1-甲基-亞丁基]-2-甲基-丙烷-2-磺醯胺**。ES/MS *m/z*: 446.985 [M+H]。

【0468】 **步驟3.**在小瓶中放置(*S*)-N-[4-(6-溴-7,8-二氟-1-側氧基-2-異喹啉基)-1-甲基-亞丁基]-2-甲基-丙烷-2-磺醯胺(300 mg, 0.671 mmol)及甲醇(6.70 mL)。將反應混合物冷卻至0℃，接著以一份添加硼氘化鈉(28.1 mg, 0.671 mmol)。將反應攪拌直至藉由LCMS完成，接著用飽和氯化銨溶液淬滅並用EtOAc (x3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，並濃縮。添加HCl（4N於二噁烷中，0.671 mmol）之溶液並攪拌1 h並濃縮，以給出**2-(4-胺基-4-氘基-戊基)-6-溴-7,8-二氟-異喹啉-1-酮**。ES/MS *m/z*: 345.937 [M+H]。

【0469】 **步驟4.**在小瓶中放置於DMF (7.00 mL)中之2-(4-胺基-4-氘基-戊基)-6-溴-7,8-二氟-異喹啉-1-酮(232 mg, 0.670 mmol)、5-氯-4-(三氟甲基)-2-(2 -三

甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-3-酮(331 mg, 1.01 mmol)、及*N,N*-二異丙基乙胺(0.584 mL, 3.35 mmol)。將混合物加熱至80℃且攪拌1 hr，並接著用水淬滅且EtOAc (x3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(MgSO4)，並藉由快速層析法（100%已烷至100% EtOAc）純化，以給出**6-溴-2-[4-氘基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7,8-二氟-異喹啉-1-酮**。ES/MS *m/z*: 638.061 [M+H]。

【0470】　**步驟5.**在小瓶中放置於二噁烷(3.0 mL)中之6-溴-2-[4-氘基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7,8-二氟-異喹啉-1-酮(171 mg, 0.268 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(43.7 mg, 0.054 mmol)、乙酸鉀(78.8 mg, 0.803 mmol)、及雙(頻哪醇)二硼(102 mg, 0.402 mmol)。將混合物加熱至80℃且攪拌1 h，冷卻，接著添加2 M碳酸鈉水溶液(0.403 mL, 0.805 mmol)、cataCXium Pd G4 (39.8 mg, 0.054 mmol)、及2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶(110 mg, 0.403 mmol)。接著將反應在80℃下額外攪拌一小時。在完成後，將混合物通過Celite®過濾且在真空下濃縮，接著藉由快速層析法（100%已烷至100% EtOAc）純化，以給出**2-[4-氘基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7,8-二氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。ES/MS *m/z*: 706.137 [M+H]。

【0471】　**步驟6.**在小瓶中放置2-[4-氘基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7,8-二氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(135 mg, 0.191 mmol)、三氟乙酸(0.366 mL, 4.78 mmol)、及二氯甲烷(5.0 mL)。將反應攪拌直至如LCMS所指示完成，濃縮，且藉由快速層析法（100% DCM至100% MeCN）純化，以給出**7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲**

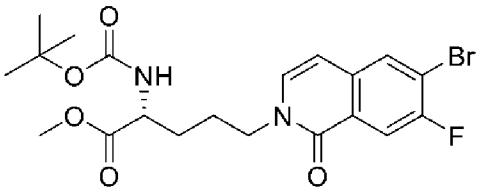
基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基-4-d)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。ES/MS *m/z*: 576.2 [M+H]。

【0472】 **步驟7.**將實例86及實例87經由掌性SFC（AD-H，5 um，21×250 mm管柱；40% EtOH作為共溶劑；100巴；40℃）分離。第一洗提峰係指定為(S)-構形（實例2），且第二洗提峰係指定為(R)-構形（實例3）。最終化合物不含TFA。

【0473】 **實例86**：2-[(4R)-4-氘基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7,8-二氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.57 – 9.42 (m, 2H), 8.26 – 8.21 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 – 6.78 (m, 1H), 6.35 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 2H), 1.80 – 1.60 (m, 3H), 1.57 – 1.43 (m, 1H), 1.17 (s, 3H)。ES/MS: *m/z* 576.2 $[M+H]^+$。

【0474】 **實例87**：2-[(4S)-4-氘基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7,8-二氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.57 – 9.42 (m, 2H), 8.26 – 8.21 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 – 6.78 (m, 1H), 6.35 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 2H), 1.80 – 1.60 (m, 3H), 1.57 – 1.43 (m, 1H), 1.17 (s, 3H)。ES/MS: *m/z* 576.2 $[M+H]^+$。

中間物9：(2R)-5-(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)戊酸甲酯之製備



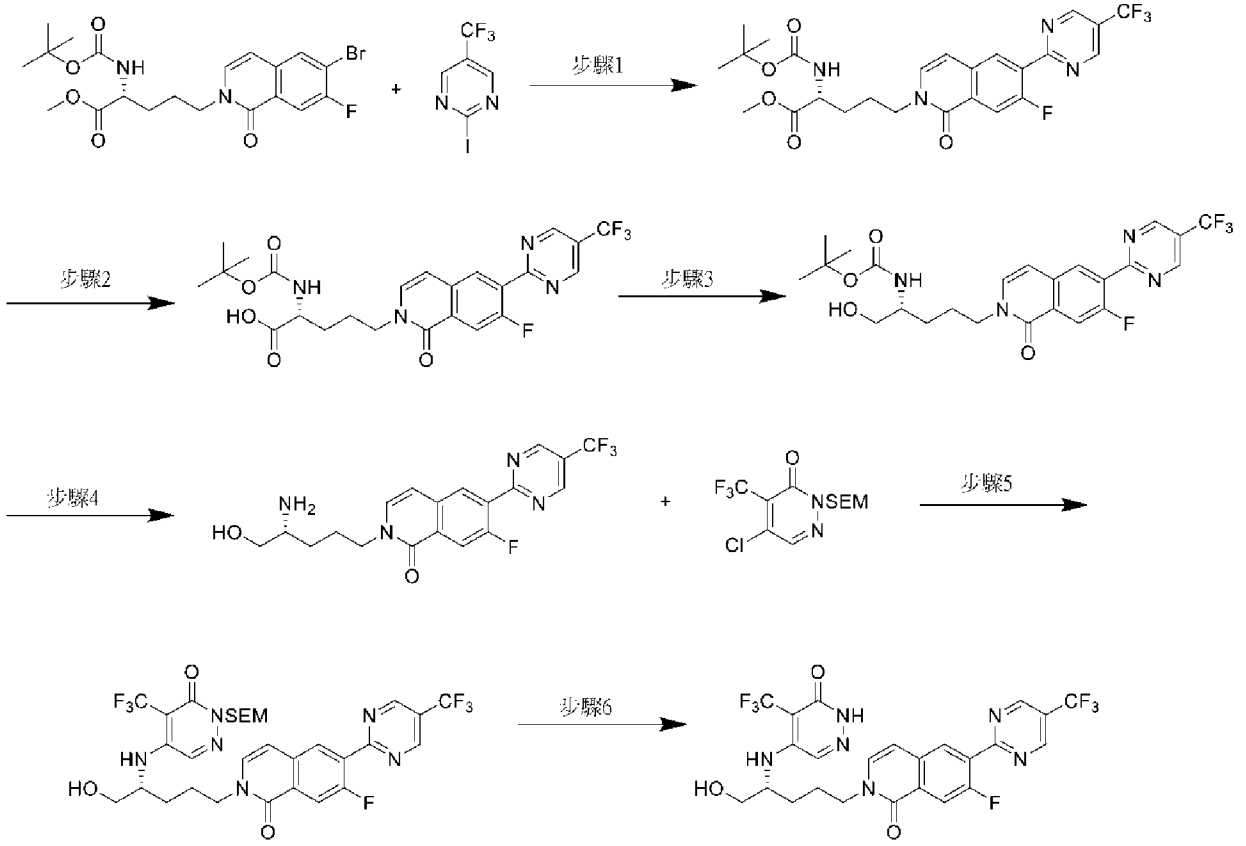
中間物9

【0475】 如實例5之步驟1至3中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0476】 **步驟1**.(4*R*)-4-(三級丁氧基羰基胺基)-5-甲氧基-5-側氧基-戊酸係用作起始材料。

【0477】 **步驟3.**使用6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮代替6-溴-2H-異喹啉-1-酮。ES/MS m/z: 470.2 $[M+H]^+$。

實例88：7-氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮之製備



實例88

【0478】 **步驟1.**在小瓶中放置於二噁烷(14.0 mL)中之(2R)-5-(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)戊酸甲酯(782 mg, 1.6 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(58 mg, 0.07 mmol)、乙酸鉀、(464 mg, 4.7 mmol)、及雙(頻哪醇)二硼(1.2 g, 4.7 mmol)。將混合物用乾燥氮氣鼓泡，且在100℃下攪拌18 hr，此時LC/MS指示溴化物之完全轉化。將反應冷卻至環境溫度，並添加2 M碳酸鈉水溶液(2.4 mL, 4.7 mmol)、2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶(518 mg, 1.9 mmol)、及CataCXIum Pd G4 (59 mg, 0.079 mmol)。將混合物用乾燥氮氣鼓泡且在80℃下攪拌1 hr，之後添加額外的2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶(108 mg, 0.39 mmol)。在80℃下攪拌2 hr。接著將反應冷卻，用EtOAc稀釋，並通過Celite®塞過濾。將揮發物在真空中蒸發，並將殘餘物經由快速層析法

（100%已烷至100% EtOAc）純化，以給出**(2R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-5-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]戊酸甲酯**。ES/MS *m/z*: 539.2 $[M+H]^+$。

【0479】 **步驟2.**將(2R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-5-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]戊酸甲酯(758 mg, 1.1 mmol)溶解於THF (5.0 mL)、MeOH (2.0 mL)、及水(1.0 mL)中。將其在環境溫度下快速攪拌且用氫氧化鋰(33 mg, 1.4 mmol)處理。在90分鐘之後，LC/MS指示部分轉化並添加額外的氫氧化鋰(17 mg, 0.70 mmol)。將反應額外攪拌90分鐘，接著用10% $KHSO_4$水溶液淬滅，並用EtOAc萃取3x。將有機物用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發以產出**(2*R*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-5-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]戊酸，**其直接用於下一步驟。

【0480】 **步驟3.**將(2*R*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-5-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]戊酸(319 mg, 0.55 mmol)溶解於THF (6.4 mL)中，並用TEA (0.15 mL, 1.1 mmol)處理。接著將溶液冷卻至0℃並快速攪拌。添加氯甲酸異丁酯(85 μL, 0.66 mmol)且將反應維持在0℃下達30分鐘，此時濾出沈澱之固體並用最少的THF沖洗。將濾液緩慢添加至保持在0℃的硼氫化鈉(41 mg, 1.1 mmol)於THF (6.4 mL)及水(3.2 mL)中之快速攪拌混合物中。將反應在0℃下再攪拌一小時，接著用10% $KHSO_4$水溶液淬滅，並用EtOAc萃取3x。將有機物以$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發以產出粗製材料，其經由快速管柱層析法（100%已烷至100% EtOAc）純化，以給出**N-[(1R)-4-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]-1-(羥甲基)丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS *m/z*: 511.1 $[M+H]^+$。

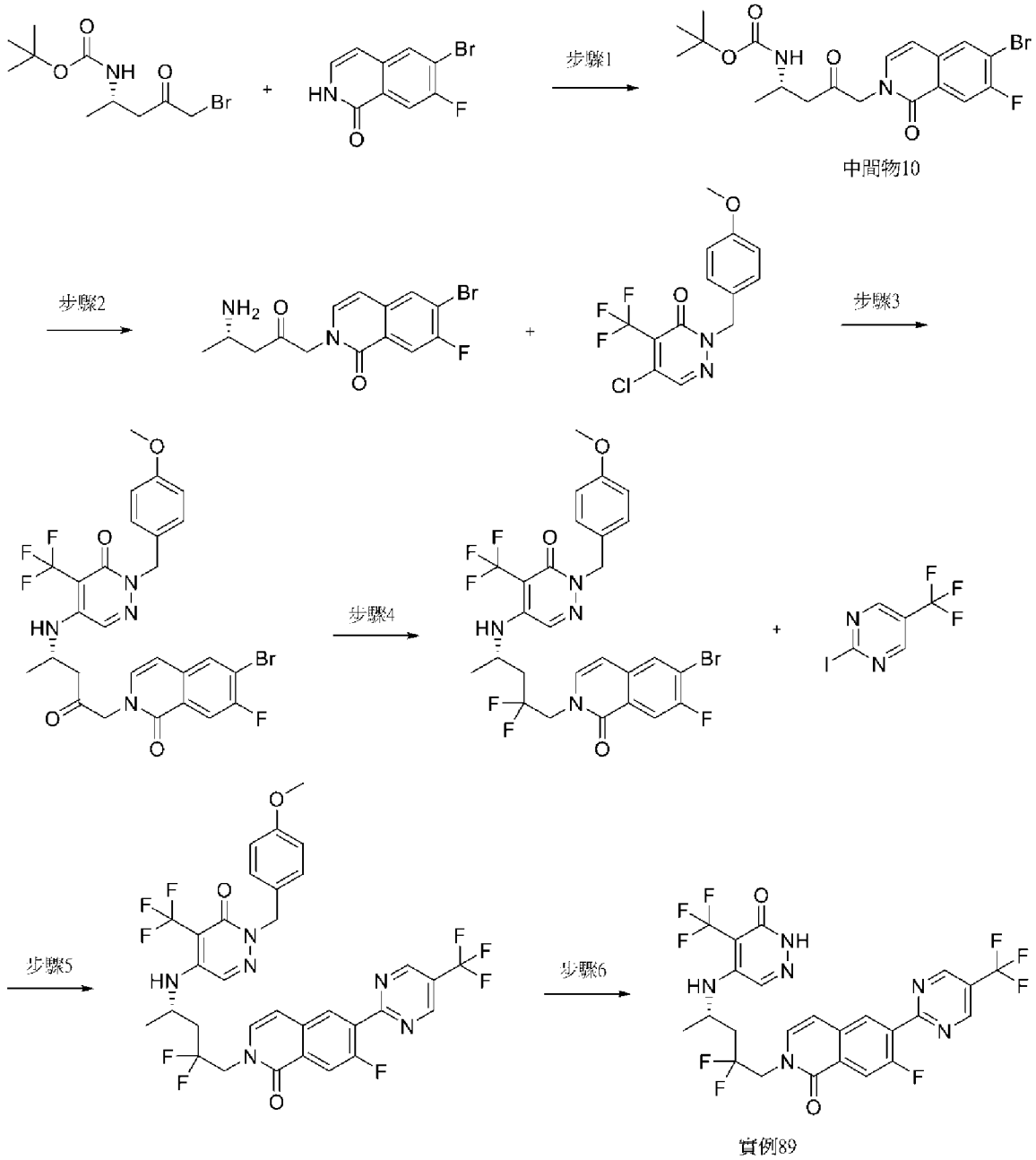
【0481】 **步驟4.**將N-[(1R)-4-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]-1-(羥甲基)丁基]胺甲酸三級丁酯(124 mg, 0.22 mmol)溶解於DCM (2.0 mL)中，並在環境溫度下攪拌。添加TFA (0.17 mL, 2.2 mmol)並將反應攪拌90分鐘，之後在真空中移除揮發物。此給出**粗製2-[(4*R*)-4-胺基-5-羥基-戊基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**，假設定量產率，直接進入下一步驟。

【0482】 **步驟5.**將2-[(4R)-4-胺基-5-羥基-戊基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(90 mg, 0.22 mmol)及5-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-3-酮(79 mg, 0.24 mmol)溶解於ACN (2.0 mL)中，並用DIPEA (0.38 mL, 2.2 mmol)處理。接著將反應在60℃下攪拌1小時，之後冷卻。添加10% $KHSO_4$水溶液並將混合物用EtOAc萃取3×。將有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，並蒸發以產出粗製材料，其經由快速管柱層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**7-氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。ES/MS *m/z*: 703.2 $[M+H]^+$。

【0483】 **步驟6.**將7-氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(65 mg, 0.093 mmol)溶解於DCM (2.0 mL)中，並在環境溫度下攪拌。添加TFA (71 µL, 0.93 mmol)，且將反應攪拌1小時，之後蒸發至乾。接著將殘餘物溶解於MeOH (1.0 mL)中且用乙二胺(62 µL, 0.93 mmol)處理。在30分鐘之後，將反應蒸發，並將殘餘物經由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**7-氟-2-[(4*R*)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。1H NMR (400 MHz,

DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.30 – 6.22 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.96 – 3.87 (m, 1H), 3.46 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 1.83 – 1.69 (m, 2H), 1.63 – 1.54 (m, 2H)。ES/MS *m/z*: 573.3 $[M+H]^+$。

實例89：2-[(4S)-2,2-二氟-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7-二氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮之製備



【0484】 **步驟1.**在小瓶中放置於DMF (20.0 mL)中之6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮(900 mg, 3.72 mmol)、N-[(1S)-4-溴-1-甲基-3-側氧基-丁基]胺甲酸三級丁酯(1.04 g, 3.72 mmol)、及碳酸銫(2.42 g, 7.44 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌16 hr之後，將其通過矽藻土墊過濾並濃縮。藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**中間物10**，**N-[(1S)-4-(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)-1-甲基-3-側氧基-丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS m/z: 442.9 $[M+H]^+$。

【0485】 **步驟2.**在小瓶中放置**中間物10** (982 mg, 2.23 mmol)、三氟乙酸(4.40 mL)、及DCM (4.40 mL)。將混合物在室溫下攪拌2小時，之後濃縮以給出**2-[(4S)-4-胺基-2-側氧基-戊基]-6-溴-7-氟-異喹啉-1-酮**。ES/MS *m/z*: 342.8 $[M+H]^+$。p

【0486】 **步驟3.**在小瓶中放置2-[(4S)-4-胺基-2-側氧基-戊基]-6-溴-7-氟-異喹啉-1-酮(759 mg, 2.22 mmol)、5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(三氟甲基)嗒吡-3-酮(1.06 g, 3.34 mmol)、三乙胺(1.55 mL, 11.1 mmol)、及DMF (8.80 mL)。將混合物加熱至85℃並攪拌3小時，之後濃縮。藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**6-溴-7-氟-2-[(4S)-4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)嗒吡-4-基]胺基]-2-側氧基-戊基]異喹啉-1-酮**。ES/MS m/z: 624.9 $[M+H]^+$。

【0487】 **步驟4.**在0℃下在小瓶中放置於DCM (1.6 mL)中之6-溴-7-氟-2-[(4S)-4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)嗒吡-4-基]胺基]-2-側氧基-戊基]異喹啉-1-酮(100 mg, 0.16 mmol)、及二乙胺基三氟化硫(0.06 mL, 0.48 mmol)。在攪拌整夜之後，將反應冷卻至0℃，並逐滴添加二乙胺基三氟化硫

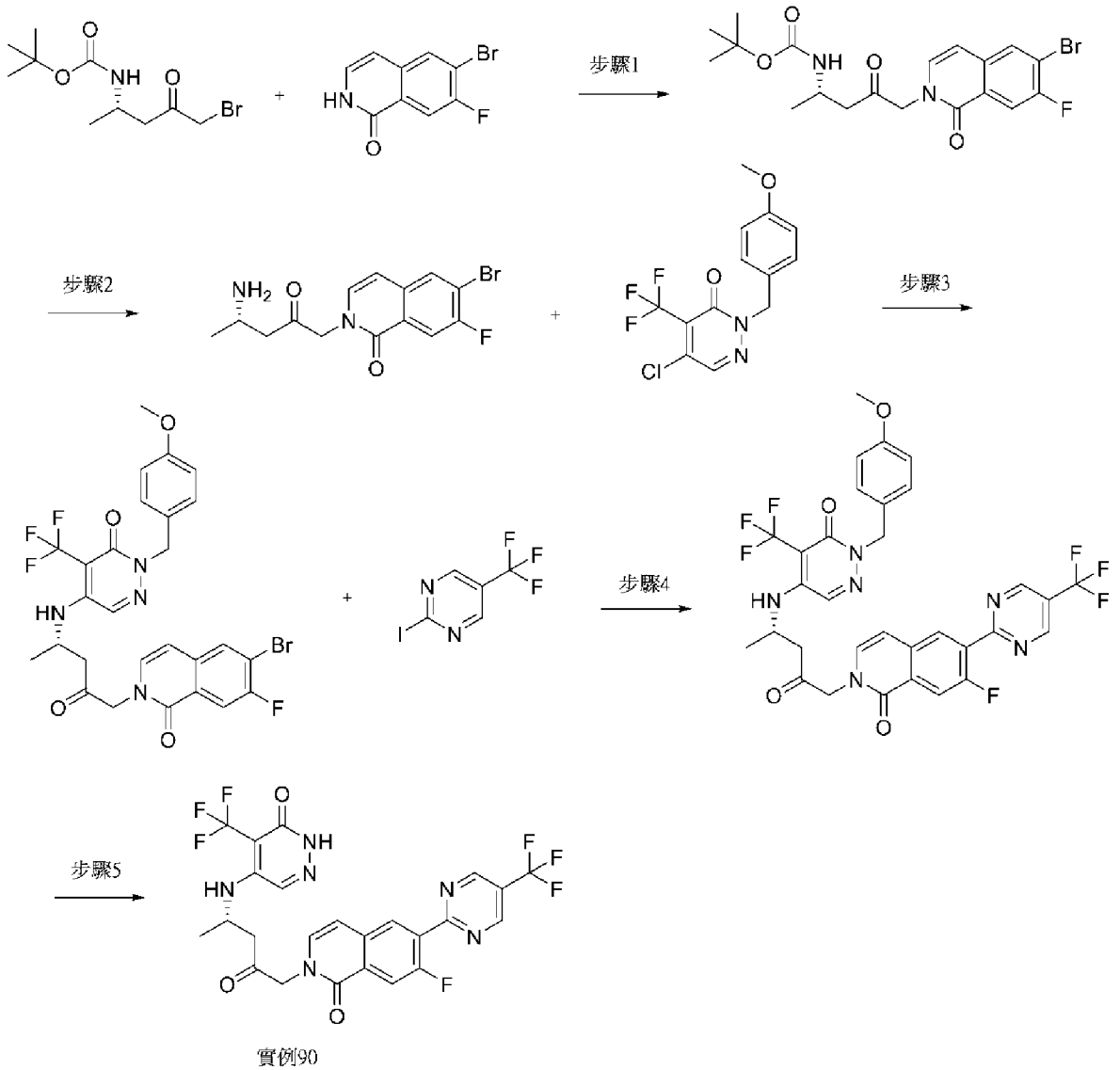
(0.11 mL, 0.80 mmol)。在1小時之後，將反應加熱至40℃。在攪拌整夜之後，將反應藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**6-溴-2-[(4S)-2,2-二氟-4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)嗒呾-4-基]胺基]戊基]-7-氟-異喹啉-1-酮**。ES/MS m/z: 646.9 $[M+H]^+$。

【0488】　**步驟5.**在小瓶中放置於二噁烷(1.0 mL)中之6-溴-2-[(4S)-2,2-二氟-4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)嗒呾-4-基]胺基]戊基]-7-氟-異喹啉-1-酮(35 mg, 0.05 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(8.8 mg, 0.01 mmol)、乙酸鉀(16 mg, 0.16 mmol)、及雙(頻哪醇)二硼(41 mg, 0.16 mmol)。將混合物加熱至100℃並攪拌3小時，接著添加碳酸銫(52 mg, 0.16 mmol)、cataCXium Pd G4 (4 mg, 0.005 mmol)、2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶(22 mg, 0.08 mmol)、及水(0.2 mL)。接著將反應在90℃下額外攪拌一小時。在完成後，將混合物藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）直接純化，以給出**2-[(4S)-2,2-二氟-4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)嗒呾-4-基]胺基]戊基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。ES/MS m/z: 713.7 $[M+H]^+$。

【0489】　**步驟6.**在小瓶中放置7-氟-2-[(4S)-4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)嗒呾-4-基]胺基]-2-側氧基-戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(50 mg, 0.72 mmol)、三氟乙酸(1.0 mL)、及硫酸(0.2 mL)。將反應加熱至50℃並攪拌5小時，並藉由製備型HPLC純化，以給出**2-[(4S)-2,2-二氟-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒呾-4-基]胺基]戊基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.47 (s, 1H), 9.49 (d, J = 1.0

Hz, 2H), 8.46 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.67 – 6.53 (m, 1H), 4.70 – 4.46 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 2.58 (dq, J = 15.1, 8.2, 7.3 Hz, 1H), 2.37 – 2.13 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 593.3 $[M+H]^+$。

實例90：7-氟-2-[(4S)-2-側氧基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮之製備



實例90

【0490】 **步驟1.**在小瓶中放置於DMF (20.0 mL)中之6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮(900 mg, 3.72 mmol)、N-[(1S)-4-溴-1-甲基-3-側氧基-丁基]胺甲酸三級丁酯(1.04 g, 3.72 mmol)、及碳酸銫(2.42 g, 7.44 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌16 hr之後，將其通過Celite®墊過濾並濃縮。藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**N-[(1S)-4-(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)-1-甲基-3-側氧基-丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS m/z: 442.9 $[M+H]^+$。

【0491】 **步驟2.**在小瓶中放置N-[(1S)-4-(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)-1-甲基-3-側氧基-丁基]胺甲酸三級丁酯(982 mg, 2.23 mmol)、三氟乙酸(4.40 mL)、及DCM (4.40 mL)。將混合物在室溫下攪拌2小時，之後濃縮以給出**2-[(4S)-4-胺基-2-側氧基-戊基]-6-溴-7-氟-異喹啉-1-酮**。ES/MS *m/z*: 342.8 $[M+H]^+$。p

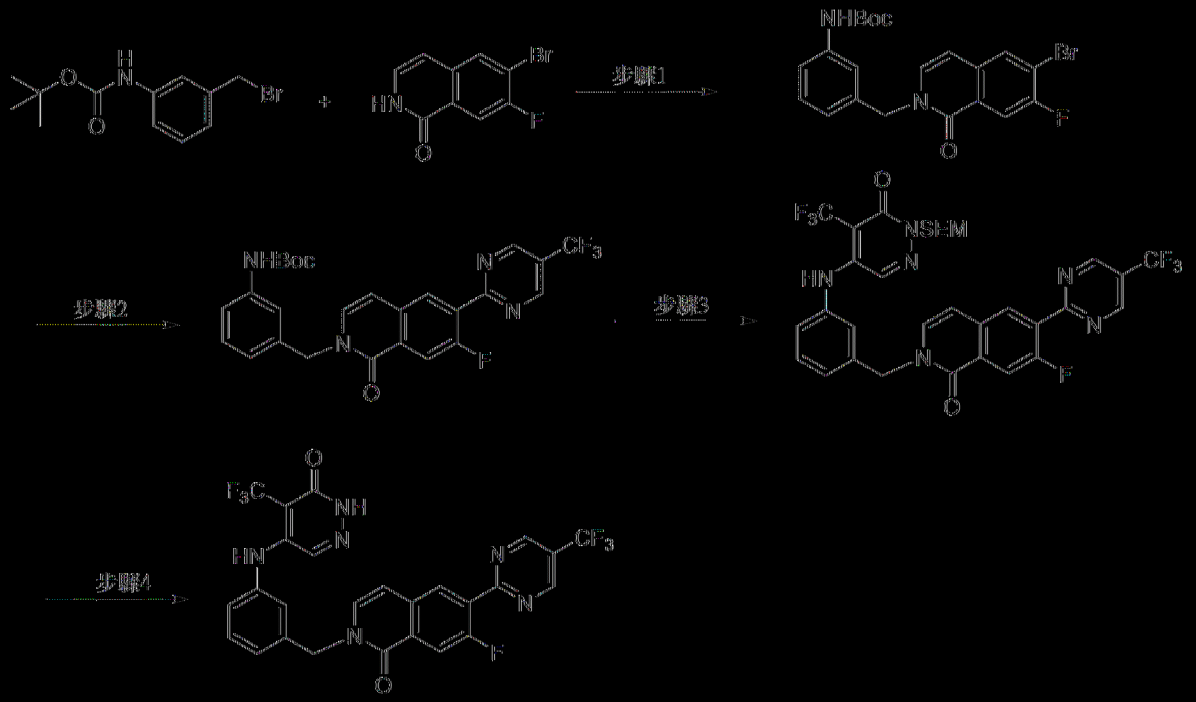
【0492】 **步驟3.**在小瓶中放置2-[(4S)-4-胺基-2-側氧基-戊基]-6-溴-7-氟-異喹啉-1-酮(759.0 mg, 2.22 mmol)、5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(三氟甲基)嗒咔-3-酮(1.06 g, 3.34 mmol)、三乙胺(1.55 mL, 11.1 mmol)、及DMF (8.80 mL)。將混合物加熱至85℃並攪拌3小時之後濃縮。藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**6-溴-7-氟-2-[(4S)-4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)嗒咔-4-基]胺基]-2-側氧基-戊基]異喹啉-1-酮**。ES/MS m/z: 624.9 $[M+H]^+$。

【0493】 **步驟4.**在小瓶中放置於二噁烷(10.0 mL)中之6-溴-7-氟-2-[(4S)-4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)嗒咔-4-基]胺基]-2-側氧基-戊基]異喹啉-1-酮(662 mg, 1.06 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(173 mg, 0.21 mmol)、乙酸鉀(313 mg, 3.19 mmol)、及雙(頻哪醇)

二硼(809 mg, 3.19 mmol)。將混合物加熱至100℃並攪拌3小時，接著添加碳酸銫(1.04 g, 3.19 mmol)、cataCXium Pd G4 (79 mg, 0.11 mmol)、2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶(436 mg, 1.59 mmol)、及水(2.5 mL)。接著將反應在80℃下額外攪拌一小時。在完成後，將混合物藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）直接純化，以給出**7-氟-2-[(4S)-4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)嗒吡-4-基]胺基]-2-側氧基-戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。ES/MS m/z: 691.1 $[M+H]^+$。

【0494】 **步驟5.**在小瓶中放置7-氟-2-[(4S)-4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)嗒吡-4-基]胺基]-2-側氧基-戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(50 mg, 0.72 mmol)、三氟乙酸(1.0 mL)、及硫酸(0.2 mL)。將反應加熱至50℃並攪拌4小時，並藉由製備型HPLC純化，以給出**7-氟-2-[(4S)-2-側氧基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.47 (s, 1H), 9.49 (s, 2H), 8.46 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.08 – 7.89 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.1, 6.6 Hz, 1H), 3.00 (ddd, J = 98.8, 17.5, 6.1 Hz, 2H), 1.23 (dd, J = 13.3, 6.4 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 571.3 $[M+H]^+$。

實例91：7-氟-2-[[3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]甲基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮之製備



實例91

[0495] 步驟1.在小瓶中放置於DMF (10.0 mL)中之6-溴-7-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮(300 mg, 1.24 mmol)、N-[3-(溴甲基)苯基]胺甲酸三級丁酯(355 mg, 1.24 mmol)、及碳酸鉀(1.21 g, 3.72 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌16 hr之後，將其用水淬滅並用EtOAc (x3)萃取。將合併之有機物用水及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出N-[3-[(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)甲基]苯基]胺甲酸三級丁酯。ES/MS m/z: 448.2 [M+H]+。

[0496] 步驟2.在小瓶中放置於二噁烷(7.00 mL)中之N-[3-[(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)甲基]苯基]胺甲酸三級丁酯(500 mg, 1.12 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(91.0 mg, 0.112 mmol)、乙酸鉀、(329 mg, 3.35 mmol)、及雙(頻那醇)二硼(426.0 mg, 1.68 mmol)。將混合物加熱至100℃並攪拌2小時，接著添加2 M碳酸鈉水溶液(1.68 mL, 3.36 mmol)、

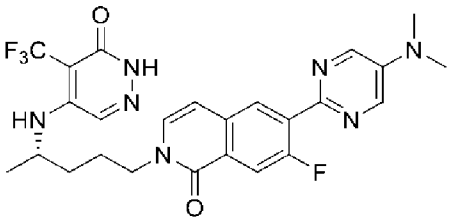
2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶(46 mg, 1.68 mmol)、及1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(91 mg, 0.112 mmol)。接著將反應在100℃下額外攪拌一小時。在完成後，將混合物用水淬滅並用EtOAc (x3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並藉由快速層析法（100%已烷至100% EtOAc）純化，以給出**N-[3-[[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]甲基]苯基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS m/z: 515.0 $[M+H]^+$。

【0497】 **步驟3.**在小瓶中放置於DCM (5.0 mL)中之N-[3-[[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]甲基]苯基]胺甲酸三級丁酯(482 mg, 0.937 mmol)及三氟乙酸(1.06 mL, 18.7 mmol)。在將混合物攪拌1 hr之後，將其在真空下濃縮。所得材料係分配於EtOAc與水之間。將有機層分離並用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並濃縮以提供**2-[(3-胺基苯基)甲基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。ES/MS m/z: 415.0 $[M+H]^+$。在小瓶中放置於甲苯(2.00 mL)中之2-[(3-胺基苯基)甲基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(100 mg, 0.24 mmol)、5-氯-4-(三氟甲基)-2-(2 -三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呯-3-酮(95 mg, 0.29 mmol)、RuPhos Pd G4 (40 mg, 0.048 mmol)、及碳酸銫(236 mg, 0.72 mmol)。將混合物加熱至80℃並攪拌5分鐘，並接著用水淬滅且EtOAc (x3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，並藉由快速層析法（100%已烷至100% EtOAc）純化，以給出**7-氟-2-[[3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呯-4-基]胺基]苯基]甲基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。ES/MS *m/z*: 707.12 $[M+H]^+$。

【0498】 **步驟4.**在小瓶中放置於DCM (2.00 mL)中之7-氟-2-[[3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呯-4-基]胺基]苯基]甲基]-6-[5-(三

氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(120 mg, 0.17 mmol)及三氟乙酸(0.79 mL)，並將混合物在室溫下攪拌1 hr，並在真空下濃縮。將所得產物溶解於甲醇(2.0 mL)中且添加乙二胺(0.11 mL, 1.7 mmol)並攪拌15分鐘，接著在真空下濃縮。將粗製產物藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**7-氟-2-[[3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]苯基]甲基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.66 (s, 1H), 9.48 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 9.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.30 (m, 2H), 7.34 – 7.19 (m, 3H), 6.90 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H)。ES/MS *m/z*: 577.2 105 $[M+H]^+$。

實例92：(S)-6-(5-(二甲基胺基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮

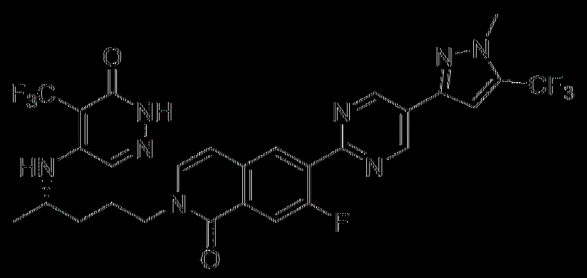


實例92

【0499】　如實例17中所述，在**步驟1**中使用6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴異喹啉-1(2H)-酮，且在**步驟3**中使用2-氯-N,N-二甲基-嘧啶-5-胺代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，合成標題化合物。在**步驟3**中，將XPhos Pd G4（0.1當量）與芳基鹵化物一起添加，並將所得倒數第二個材料藉由快速層析法純化。最終去保護，給出**(S)-6-(5-(二甲基胺基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲**

基)-1,6-二氫吡啶-4-基]胺基}戊基)異喹啉-1(2H)-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.32 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 3H), 3.06 (s, 6H), 1.59 – 1.82 (m, 3H), 1.57 – 1.46 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 532.2 [M+H]$^+$。

實例93：(S)-7-氟-6-(5-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮

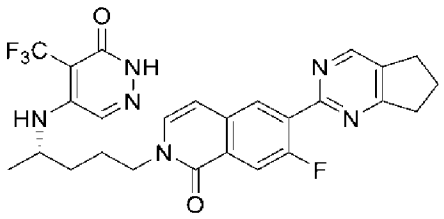


實例93

[0500] 如實例17中所述，在步驟1中使用6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴異喹啉-1(2H)-酮，且在步驟3中使用3-氯-1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，合成標題化合物。在步驟3中，將XPhos Pd G4（0.1當量）與芳基鹵化物一起添加，並將所得倒數第二個材料藉由快速層析法純化。最終去保護，給出(S)-7-氟-6-(5-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.98 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.81 –

1.60 (m, 3H), 1.58 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 559.3 $[M+H]^+$。

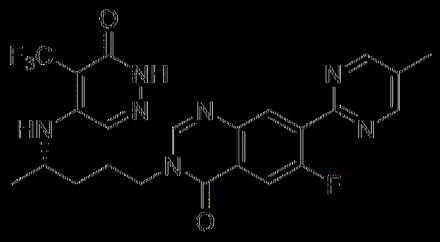
實例94：(S)-6-(6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮



實例94

【0501】 如實例17中所述，在**步驟1**中使用6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴異喹啉-1(2H)-酮，且在**步驟3**中使用2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，合成標題化合物。在**步驟3**中，將XPhos Pd G4（0.1當量）與芳基鹵化物一起添加，並將所得倒數第二個材料藉由快速層析法純化。最終去保護，給出**(S)-6-(6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 8.80 – 8.75 (m, 1H), 8.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.41 – 6.31 (m, 1H), 4.05 – 3.94 (m, 3H), 3.07 – 2.96 (m, 4H), 2.14 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 1.82 – 1.60 (m, 3H), 1.59 – 1.45 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 529.3 $[M+H]^+$。

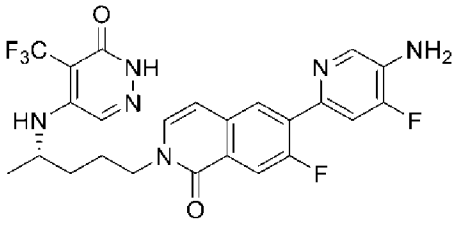
實例95：(S) 6 氟 7 (5 甲基嘧啶 2 基) 3 (4 ((6 側氧基 5 (三氟甲基) 1,6 二氫吡啶 4 基)胺基)戊基)喹唑啉 4(3H) 酮



實例95

[0502] 如實例17中所述，在步驟1中使用7 溴 6 氟喹唑啉 4(3H) 酮代替6 溴異喹啉 1(2H) 酮，且在步驟3中使用2 溴 5 甲基嘧啶代替2 碘 5 (三氟甲基)嘧啶，合成標題化合物。在步驟3中，將XPhos Pd G4（0.1當量）與芳基鹵化物一起添加，並將所得倒數第二個材料藉由快速層析法純化。最終去保護，給出(S) 6 氟 7 (5 甲基嘧啶 2 基) 3 (4 ((6 側氧基 5 (三氟甲基) 1,6 二氫吡啶 4 基)胺基)戊基)喹唑啉 4(3H) 酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.90 – 8.84 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.05 – 3.93 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.82 – 1.61 (m, 3H), 1.53 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 504.3 [M+H]$^+$。

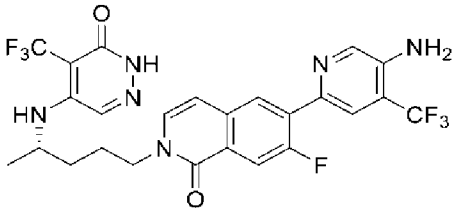
實例96：(S) 6 (5 胺基 4 氟吡啶 2 基) 7 氟 2 (4 ((6 側氧基 5 (三氟甲基) 1,6 二氫吡啶 4 基)胺基)戊基)異喹啉 1(2H) 酮



實例96

【0503】 如實例17中所述，在**步驟1**中使用6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴異喹啉-1(2H)-酮，且在**步驟3**中使用N-(6-氯-4-氟-3-吡啶基)胺甲酸三級丁酯代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，合成標題化合物。在**步驟3**中，將XPhos Pd G4（0.1當量）與芳基鹵化物一起添加，並將所得倒數第二個材料藉由快速層析法純化。最終去保護，給出**(S)-6-(5-胺基-4-氟吡啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.29 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 12.7, 1.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.26 (m, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 3H), 1.81 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 523.1 $[M+H]^+$。

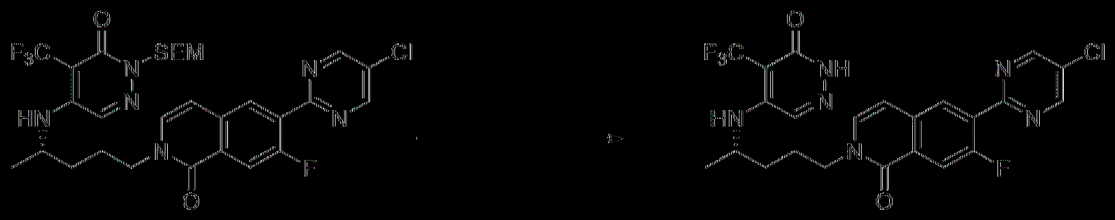
實例97：(S)-6-(5-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮



實例97

[0504] 如實例17中所述，在步驟1中使用6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴異喹啉-1(2H)-酮，且在步驟3中使用6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-3-胺代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，合成標題化合物。在步驟3中，將XPhos Pd G4（0.1當量）與芳基鹵化物一起添加，並將所得倒數第二個材料藉由快速矽膠層析法純化。最終去保護，給出(S)-6-(5-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嘧啶-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.54 – 6.39 (m, 2H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.02 – 3.93 (m, 3H), 1.79 – 1.58 (m, 3H), 1.56 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 577.3 [M+H]$^+$。

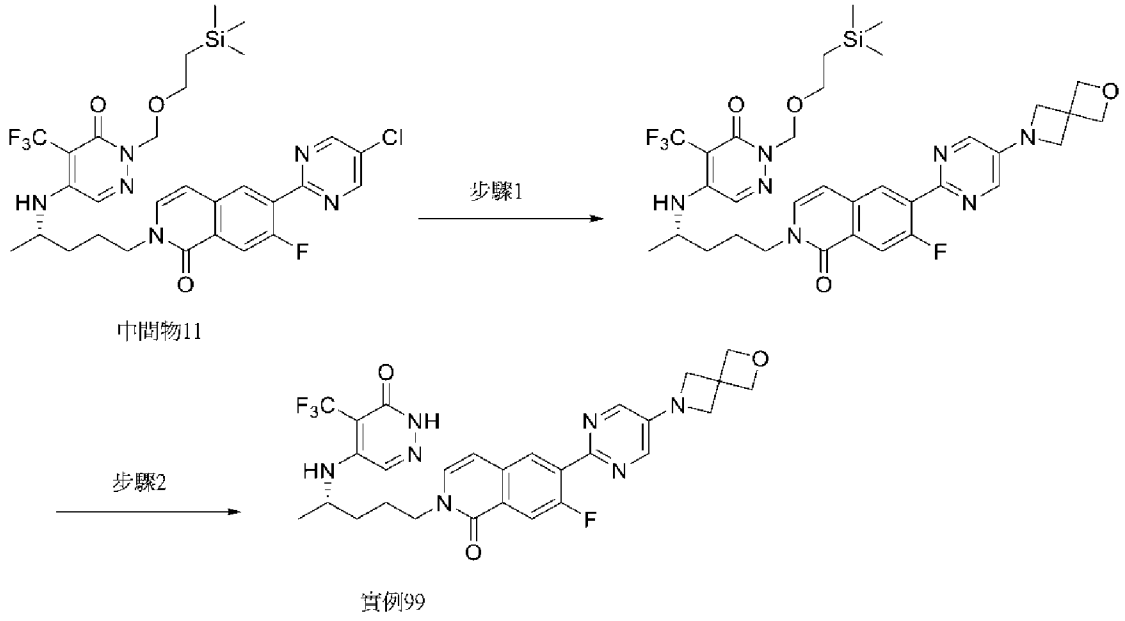
實例98：(S)-6-(5-氨甲醯基-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嘧啶-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮之製備



[0505] 如實例17中所述，在步驟1中使用6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴異喹啉-1(2H)-酮，且在步驟3中使用5-氯-2-碘-嘧啶代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，合成標題化合物。在步驟3中，將XPhos Pd G4（0.1當量）與芳基鹵化物及所得倒數第二個材料中間物11一起添加，中間物11藉由快速矽膠層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化。最終去保護，給出(S)-6-(5-氨甲醯基-2-基)-7-

氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.04 – 3.95 (m, 3H), 1.80 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 523.2 $[M+H]^+$。

實例99：(S)-6-(5-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮

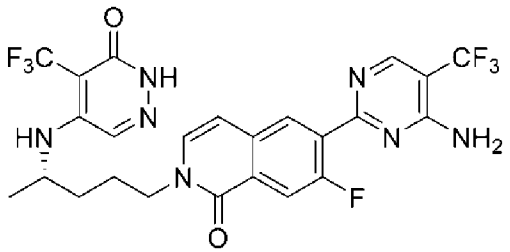


【0506】 **步驟1.**在甲苯中將(S)-6-(5-氯嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮**中間物11** (51 mg, 0.078 mmol)與2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷(14 mg, 0.14 mmol)、RuPhos Pd G4 (6 mg, 0.008 mmol)、及碳酸銫(52 mg, 0.16 mmol)合併。將混合物音波處理，用氮氣除氣，並加熱至60℃達12 hr。將反應在真空中

濃縮，並將殘餘物藉由快速層析法（0至100% 3:1 EtOAc/EtOH於庚烷中）純化，以給出(S)-6-(5-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮。ES/MS *m/z:* 716.3 $[M+H]^+$。

【0507】 **步驟2.**(S)-6-(5-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮係根據實例5之**步驟8**處理，以給出**(S)-6-(5-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.27 – 8.16 (m, 3H), 7.96 – 7.88 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.75 (s, 4H),4.22 (s, 4H), 4.02 – 3.94 (m, 3H), 1.79 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.43 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H).。ES/MS: *m/z* 586.3 $[M+H]^+$。

實例100：6-[4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮

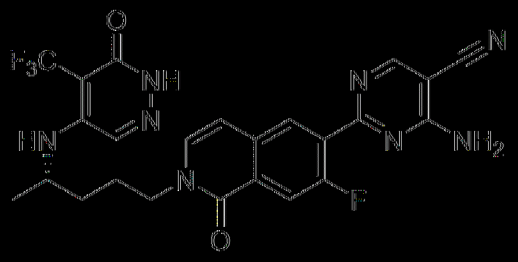


實例100

【0508】 如實例9中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0509] 步驟5.使用2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，且使用CataCXium Pd G4代替[1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)，以給出6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-((4S)-4-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-基胺基)戊基)異喹啉-1-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.03 – 7.88 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.70 (ddt, J = 20.0, 13.0, 6.3 Hz, 3H), 1.50 (dq, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 572.3。

實例101：4-胺基-2-(7-氟-1-側氧基-2-((4S)-4-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-基胺基)戊基)-6-異喹啉基)嘧啶-5-甲腈



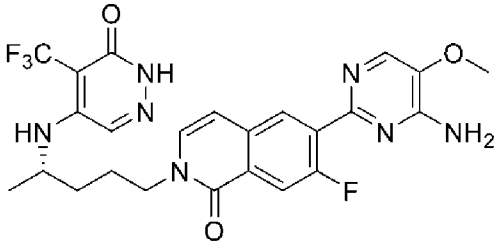
實例101

[0510] 如實例9中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0511] 步驟5.使用4-胺基-2-氯-嘧啶-5-甲腈代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，且使用CataCXium Pd G4代替[1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)，以給出4-胺基-2-(7-氟-1-側氧基-2-((4S)-4-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-基胺基)戊基)-6-異喹啉基)嘧啶-5-甲腈。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.06 – 7.86 (m, 2H), 7.50 (d, J =

7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.69 (ddt, J = 21.5, 14.4, 7.3 Hz, 3H), 1.51 (dd, J = 10.6, 5.8 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 529.3。

實例102：6-(4-胺基-5-甲氧基-嘧啶-2-基)-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮

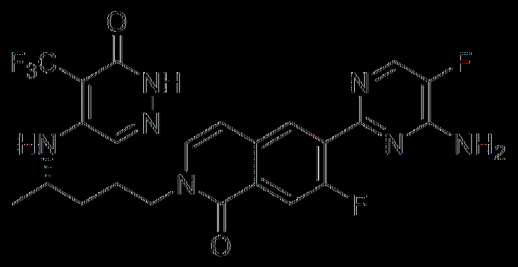


實例102

【0512】 如實例9中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0513】 **步驟5.**使用2-氯-5-甲氧基)嘧啶-4-胺代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，且使用cataCXium Pd G4代替[1,1'-雙(二-三級丁基磷基)二茂鐵]二氯化鈀(II)，以給出**6-(4-胺基-5-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.21 – 7.83 (m, 4H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 12.7 Hz, 6H), 1.70 (ddt, J = 20.6, 13.7, 7.1 Hz, 3H), 1.51 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 534.3。

實例103：6-(4-胺基-5-氟-嘧啶-2-基)-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮

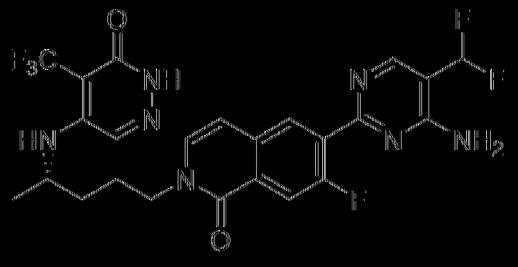


實例103

[0514] 如實例9中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0515] 步驟5.使用2-氯-5-氟-嘧啶-4-胺代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，且使用CataCXium Pd G4代替[1,1'-雙(二-三級-丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)，以給出6-(4-胺基-5-氟-嘧啶-2-基)-7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.36 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.99 – 7.83 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.36 (dt, J = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.83 – 1.58 (m, 3H), 1.51 (q, J = 6.8, 6.4 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 522.3。

實例104：6-[4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮

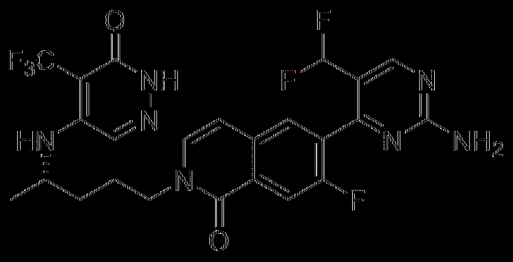


實例104

[0516] 如實例9中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0517] 步驟5.使用2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，且使用CataCXium Pd G4代替[1,1'-雙(二-第三-丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)，以給出6-[4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.01 – 7.85 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.36 (dt, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.84 – 1.58 (m, 3H), 1.51 (dt, J = 12.0, 6.3 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 554.3。

實例105：6-[2-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮



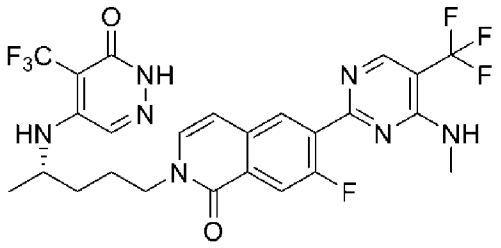
實例105

[0518] 如實例9中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0519] 步驟5.使用4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，且使用CataCXium Pd G4代替[1,1'-雙(二-第三-丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)，以給出6-[2-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.02 – 7.86 (m, 2H), 7.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.59 –

7.28 (m, 3H), 6.92 – 6.53 (m, 2H), 6.36 (dq, J = 6.9, 3.3 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 1.69 (ddt, J = 22.8, 9.1, 4.6 Hz, 3H), 1.51 (dt, J = 9.0, 6.4 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 554.3。

實例106：7-氟-6-[4-(甲基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮

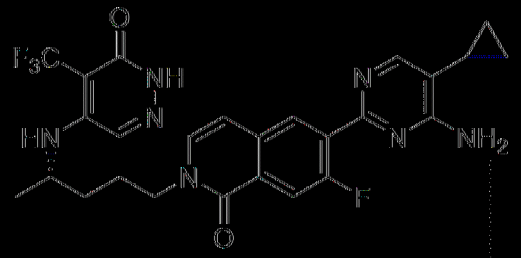


實例106

【0520】 如實例9中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0521】 **步驟5.**使用2-氯-N-甲基-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，且使用cataCXium Pd G4代替[1,1'-雙(二-三級丁基磷基)二茂鐵]二氯化鈀(II)，以給出**7-氟-6-[4-(甲基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.62 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.68 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 8.5, 7.2 Hz, 3H), 3.01 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.83 – 1.59 (m, 2H), 1.50 (dq, J = 12.9, 6.9, 6.4 Hz, 1H), 1.16 (dd, J = 6.5, 3.6 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 586.3。

實例107：6-(4-胺基-5-環丙基嘧啶-2-基)-7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮

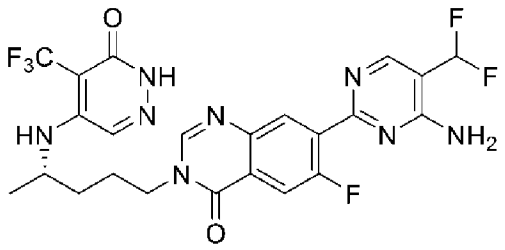


實例107

[0522] 如實例9中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0523] 步驟5.使用2-氯-5-環丙基嘧啶-4-胺代替2-溴-5-(三氟甲基)嘧啶，且使用[cataCXium Pd G4代替[1,1'-雙(二-三級-丁基磷基)二茂鐵]二氯化鈀(II)，以給出6-(4-胺基-5-環丙基嘧啶-2-基)-7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.21 – 7.97 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.80 – 1.60 (m, 4H), 1.51 (dt, J = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.04 – 0.94 (m, 2H), 0.80 – 0.66 (m, 2H)。ES/MS: *m/z* 544.3。

實例108：7-[4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-4H-吡啶-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮

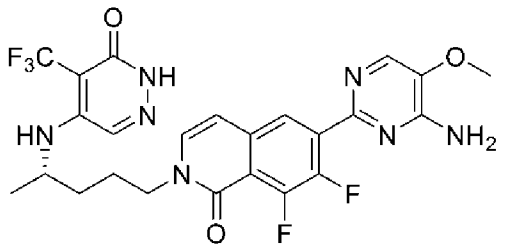


實例108

【0524】 如實例9中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0525】 **步驟5.**使用2-氯-5-(二氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，且使用cataCXium Pd G4代替[1,1'-雙(二-三級丁基磷基)二茂鐵]二氯化鈀(II)，以給出**7-[4-胺基-5-(二氟甲基)嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-4H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.96 – 7.85 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.10 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 3.99 (q, J = 10.6, 8.4 Hz, 3H), 1.83 – 1.59 (m, 3H), 1.52 (dq, J = 12.9, 6.2 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 555.3。

實例109：6-(4-胺基-5-甲氧基-嘧啶-2-基)-7,8-二氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮

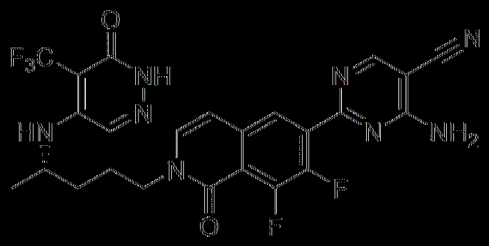


實例109

【0526】 如實例9中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0527] 步驟5.使用2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-胺代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，且使用CataCXium Pd G4代替[1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)，以給出6-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-7,8-二氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.39 - 6.29 (m, 1H), 4.04 - 3.85 (m, 6H), 2.77 (s, 1H), 1.78 - 1.40 (m, 6H), 1.18 (dd, J = 6.3, 3.8 Hz, 4H)。ES/MS: *m/z* 552.3。

實例110：4-胺基-2-(7,8-二氟-1-側氧基-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基)-6-異喹啉基]嘧啶-5-甲腈



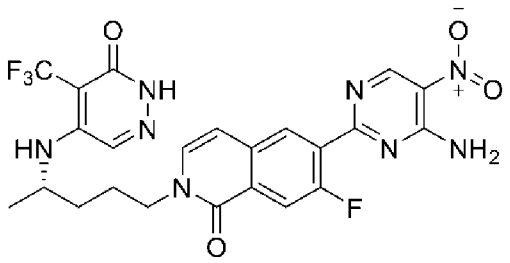
實例110

[0528] 如實例9中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0529] 步驟5.使用4-胺基-2-氯-嘧啶-5-甲腈代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，且使用CataCXium Pd G4代替[1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)，以給出4-胺基-2-(7,8-二氟-1-側氧基-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基)-6-異喹啉基]嘧啶-5-甲腈。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.4, 3.8 Hz, 1H), 3.94 (t, J =

6.7 Hz, 2H), 1.68 (tt, J = 15.4, 6.9 Hz, 3H), 1.51 (dt, J = 11.0, 6.1 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 547.3。

實例111：6-(4-胺基-5-硝基-嘧啶-2-基)-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮

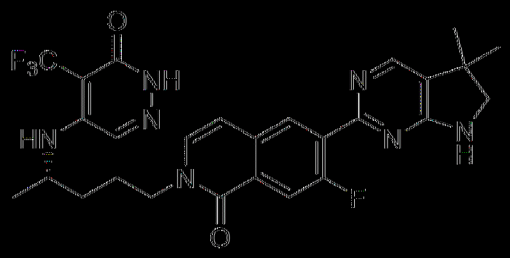


實例111

【0530】 如實例9中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0531】 **步驟5.**使用2-氯-5-硝基-嘧啶-4-胺代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，且使用cataCXium Pd G4代替[1,1'-雙(二-三級丁基磷基)二茂鐵]二氯化鈀(II)，以給出**6-(4-胺基-5-硝基-嘧啶-2-基)-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.70 (ddd, J = 22.5, 13.3, 4.5 Hz, 2H), 1.51 (dt, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 549.3。

實例112：6-(5,5-二甲基-6,7-二氫吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮

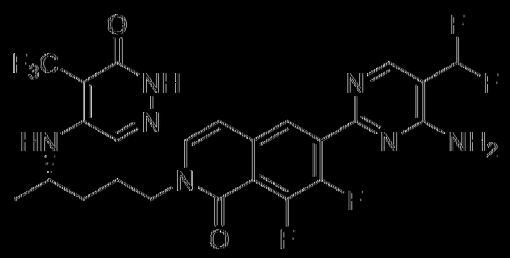


實例112

[0532] 如實例9中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0533] 步驟5.使用2-氯-5,5-二甲基-6,7-二氫吡咯并[2,3-d]嘧啶代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，且使用CataCXium Pd G4代替[1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)，以給出6-(5,5-二甲基-6,7-二氫吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基胺基]及其異吲哚-1-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.29 - 8.11 (m, 2H), 8.04 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 9.2, 7.8 Hz, 3H), 3.55 (s, 2H), 1.84 - 1.45 (m, 4H), 1.39 (s, 6H), 1.17 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 558.4。

實例113：6-[4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-7,8-二氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基胺基]及其異吲哚-1-酮

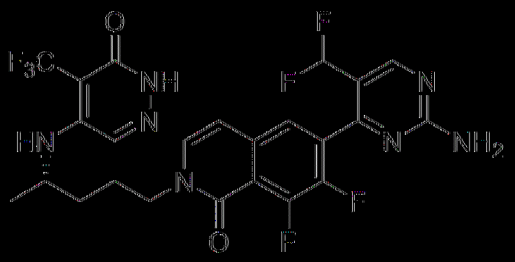


實例113

[0534] 如實例9中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0535] 步驟5.使用2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，且使用CataCXium Pd G4代替[1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)，以給出6-[4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-7,8-二氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.03 – 7.79 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 3.96 (dt, J = 13.3, 7.2 Hz, 3H), 1.68 (td, J = 14.6, 14.0, 7.1 Hz, 3H), 1.50 (dq, J = 12.7, 6.6 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 572.3。

實例114：6-[2-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-7,8-二氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮



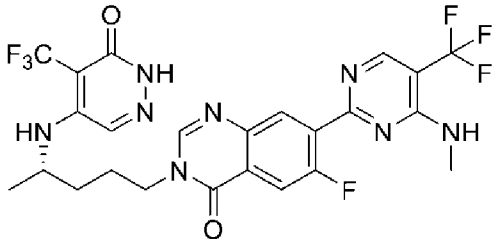
實例114

[0536] 如實例9中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0537] 步驟5.使用4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，且使用CataCXium Pd G4代替[1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)，以給出6-[2-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-7,8-二氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-

d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 – 7.45 (m, 4H), 6.98 – 6.55 (m, 2H), 6.35 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 3.97 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 3H), 1.69 (qt, J = 8.7, 4.4 Hz, 3H), 1.59 – 1.42 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 572.3。

實例115：6-氟-7-[4-(甲基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-4H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-1-酮

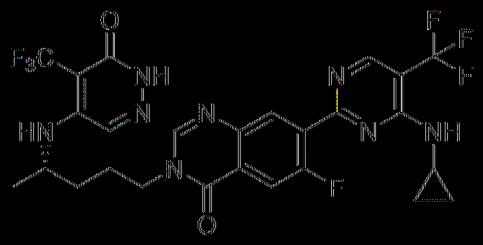


實例115

【0538】 如實例9中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0539】 **步驟5.**使用2-氯-N-甲基-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，且使用cataCXium Pd G4代替[1,1'-雙(二-三級丁基磷基)二茂鐵]二氯化鈀(II)，以給出**6-氟-7-[4-(甲基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-4H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.71 – 8.60 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.30 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.00 – 7.85 (m, 2H), 7.71 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.35 (dq, J = 7.0, 3.3 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 6.2 Hz, 3H), 3.00 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.85 – 1.44 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 587.3。

實例116：7-[4-(環丙基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮

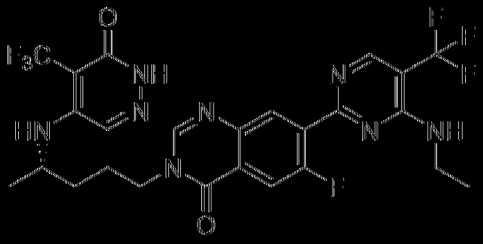


實例116

[0540] 如實例9中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0541] 步驟5.使用2-氯-N-環丙基-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，且使用CataCXium Pd G4代替[1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)，以給出7-[4-(環丙基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒𠯿-4-基胺基]戊基]喹唑啉-4-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.66 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.99 – 7.83 (m, 2H), 7.70 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.01 (tq, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 1.72 (td, J = 15.7, 6.6 Hz, 3H), 1.52 (dt, J = 12.4, 6.4 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.85 – 0.64 (m, 4H)。ES/MS: *m/z* 613.3。

實例117：7-[4-(乙基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒𠯿-4-基胺基]戊基]喹唑啉-4-酮

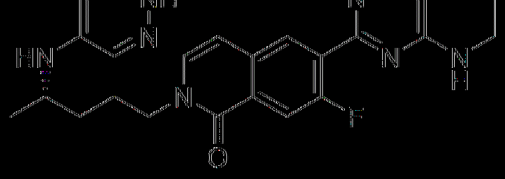


實例117

[0542] 如實例9中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0543] 步驟5.使用2-氯-N-乙基-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，且使用CataCXium Pd G4代替[1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)，以給出7-[4-(乙基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.63 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.02 - 7.87 (m, 2H), 7.75 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.9, 3.7 Hz, 1H), 4.00 (q, J = 11.3, 8.8 Hz, 3H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 1.86 - 1.61 (m, 3H), 1.53 (dd, J = 10.7, 5.7 Hz, 1H), 1.24 - 1.11 (m, 6H)。ES/MS: *m/z* 601.3。

實例118：6-(7,8-二氫-6H-吡喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮



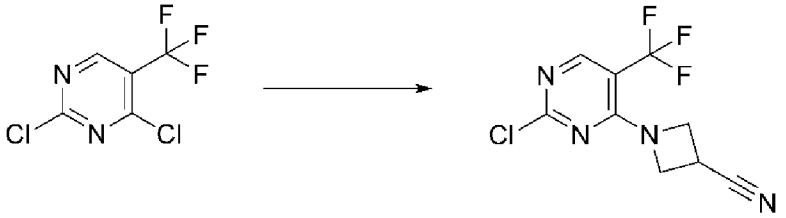
實例118

[0544] 如實例9中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0545] 步驟5.使用2-氯-7,8-二氫-6H-吡喃并[3,4-b][1,4]噁嗪代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，且使用20 mol %的CataCXium Pd G4代替[1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)，以給出6-(7,8-二氫-6H-吡喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-2-基)-7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.21 - 7.78 (m, 4H),

7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (q, J = 3.3 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 3.56 (q, J = 3.8 Hz, 2H), 1.70 (ddt, J = 28.3, 15.0, 7.3 Hz, 3H), 1.51 (dd, J = 10.2, 5.9 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 546.3。

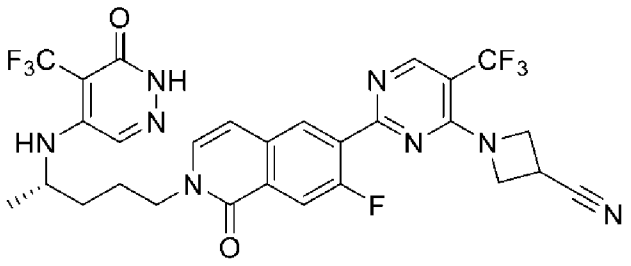
中間物12：1-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吖呾-3-甲腈之製備



中間物12

【0546】 將*N,N*-二異丙基乙胺(0.722 mL, 4.15 mmol)添加至2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(300 mg, 1.38 mmol)及吖呾-3-甲腈鹽酸鹽(164 mg, 1.38 mmol)於DMF (2.5 mL)中之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌2 h，接著用水稀釋且用EtOAc萃取兩次。將合併之有機層用水洗滌三次，接著用鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮。將粗製殘餘物經由製備型HPLC純化並凍乾，以提供177 mg (49%)的**1-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吖呾-3-甲腈**。ES/MS: *m/z* 262.9 $[M+H]^+$。

實例119：(S)-1-(2-(7-氟-1-側氧基-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)戊基)-1,2-二氫異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吖呾-3-甲腈



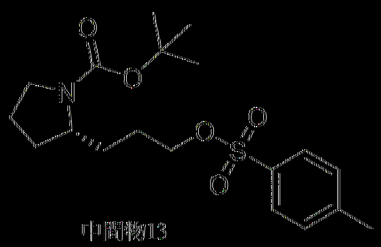
實例119

【0547】 如實例17中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0548】 **步驟1**.使用2-溴-7,8-二氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮。

【0549】 **步驟3**.使用1-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吖呾-3-甲腈代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，並在完成硼化步驟後添加20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量），以給出**(S)-1-(2-(7-氟-1-側氧基-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)戊基)-1,2-二氫異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吖呾-3-甲腈**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.42 – 6.27 (m, 1H), 4.63 – 4.53 (m, 2H), 4.50 – 4.43 (m, 2H), 4.01 – 3.97 (m, 4H), 1.80 – 1.59 (m, 3H), 1.57 – 1.43 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H).。ES/MS: *m/z* 637.3 $[M+H]^+$。

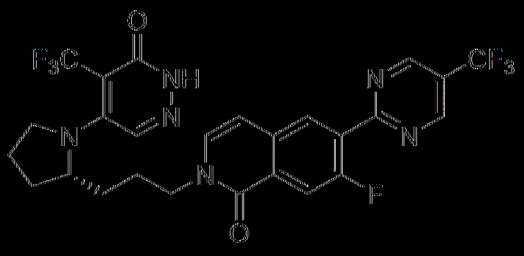
中間物13：(S)-2-(3-(甲苯磺醯基氧基)丙基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯之製備



中間物13

[0550] 如中間物3中所述合成標題化合物，使用(S)-2-甲醯基吡咯啶-1-羧酸三級丁酯代替(1R,2S,5S)-2-甲醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸三級丁酯，以給出(S)-2-(3-(甲苯磺醯基氧基)丙基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯。ES/MS m/z: 156.28 [M+H]+。

實例120：(S)-7-氟-2-(3-(1-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)吡咯啶-2-基)丙基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異吲哚啉-1(2H)-酮

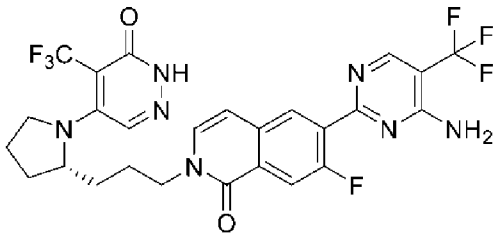


實例120

[0551] 如實例17中所述，使用2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶代替2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶，用7-溴-6-氟-1H-吲哚啉-4-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異吲哚啉-1-酮，用(S)-2-(3-(甲苯磺醯基氧基)丙基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯代替(S)-4-((三級丁氧羰基)胺基)戊-4-烯基甲苯磺酸酯，合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.43 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.28 (q, J =

8.3 Hz, 1H), 4.10 – 3.91 (m, 2H), 3.59 – 3.45 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 10.9, 6.4 Hz, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 1.95 – 1.52 (m, 6H), 1.51 – 1.38 (m, 1H)。ES/MS *m/z*: 583.30 [M+H]。

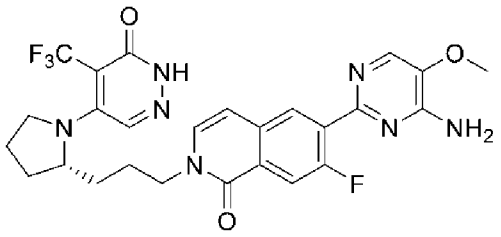
實例121：(S)-6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(3-(1-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)吡咯啶-2-基)丙基)異喹啉-1(2H)-酮



實例121

【0552】 如實例17中所述，使用2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，且7-溴-6氟-1H-喹唑啉-4-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮，且(S)-2-(3-(甲苯磺醯基氧基)丙基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯代替(S)-4-((三級丁氧基羰基)胺基)戊基4-甲基苯磺酸酯，合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 1H), 4.08 – 3.91 (m, 2H), 3.58 – 3.45 (m, 1H), 3.24 – 3.13 (m, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 1.95 – 1.86 (m, 1H), 1.85 – 1.50 (m, 5H), 1.50 – 1.37 (m, 1H)。ES/MS *m/z*: 598.30 [M+H]。

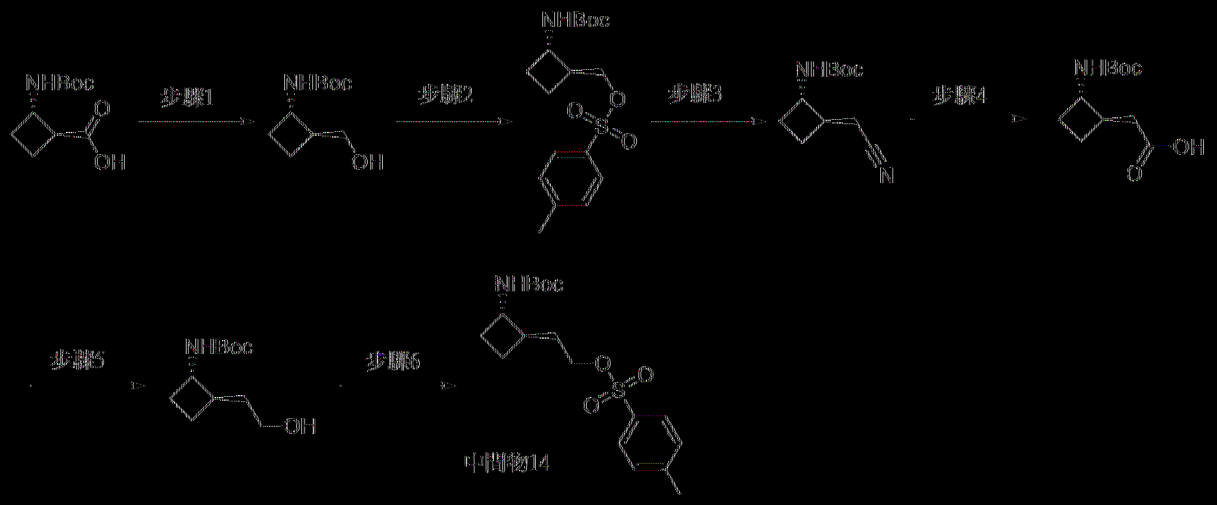
實例122：(S)-6-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-7-氟-2-(3-(1-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)吡咯啶-2-基)丙基)異喹啉-1(2H)-酮



實例122

【0553】 如實例17中所述，使用2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-胺代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，且7-溴-6氟-1H-喹唑啉-4-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮，且(S)-2-(3-(甲苯磺醯基氧基)丙基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯代替(S)-4-((三級丁氧基羰基)胺基)戊基4-甲基苯磺酸酯，合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 1H), 2.22 – 2.10 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.84 – 1.51 (m, 5H), 1.50 – 1.37 (m, 1H)。一個亞甲基峰由水信號遮蔽。ES/MS *m/z*: 560.30 [M+H]。

中間物14：2-((1R,2S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)環丁基)乙基4-甲基苯磺酸酯之製備



[0554] 步驟1.在小瓶中放置於THF (100 mL)中之(1S,2S) 2-((三級丁氧基羰基)胺基)環丁烷-1-羧酸(2.40 g, 11.2 mmol)及三乙胺(1.55 mL, 11.2 mmol)。將混合物冷卻至0℃並置於氮氣氣氛下。向此溶液中添加氯甲酸乙酯(1.07 mL, 11.2 mmol)並將反應在0℃下攪拌30分鐘。接著將混合物過濾以移除沈澱之三乙胺鹽酸鹽。將含有混合酸酐之濾液緩慢添加至維持在0℃的硼氫化鈉(633 mg, 16.7 mmol)於20% THF水溶液(100 mL)中之攪拌懸浮液中。接著將反應混合物溫熱至室溫且攪拌30分鐘，用飽和NH4Cl水溶液稀釋，用EtOAc萃取，用水洗滌，接著用鹽水洗滌，乾燥(MgSO4)，並濃縮。經由快速層析法（用於己烷中之0至100% v/v乙酸乙酯洗提）純化，提供1.21 g (54%)的((1S,2S) 2-(羥甲基)環丁基)胺甲酸三級丁酯。ES/MS: *m/z* 223.96 [M+Na]。

[0555] 步驟2.在小瓶中放置於DCM (45.0 mL)中之((1S,2S) 2-(羥甲基)環丁基)胺甲酸三級丁酯(1.21 g, 6.01 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(3.14 mL, 18.0 mmol)。將混合物冷卻至0℃，接著添加對甲苯磺醯氯(1.72 g, 9.02 mmol)及DMAP (147 mg, 1.20 mmol)。將所得混合物溫熱至室溫且攪拌64 h，接著用水稀釋並用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，乾燥(MgSO4)，並濃縮。經由快速（用於

己烷中之0至100% v/v乙酸乙酯洗提）純化，提供756 mg (35%)的**((1S,2S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)環丁基)甲基4-甲基苯磺酸酯**。ES/MS *m/z:* 356.042 [M+H]。

【0556】 **步驟3.**向[(1S,2S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)環丁基]甲基4-甲基苯磺酸酯(756 mg, 2.13 mmol)於DMSO (5 mL)中之溶液中，添加NaCN (1.04 g, 21.3 mmol)。接著將所得混合物在35℃下攪拌72 h，接著用水及飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋，接著用EtOAc (2x)萃取，且接著將合併之有機流份用水(2x)及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，並濃縮。經由快速層析法（用於己烷中之0至100% v/v乙酸乙酯洗提）純化，提供373 mg (83%)的**((1S,2R)-2-(氰基甲基))環丁基)胺甲酸三級丁酯**。ES/MS *m/z:* 211.1 $[M+H]^+$。

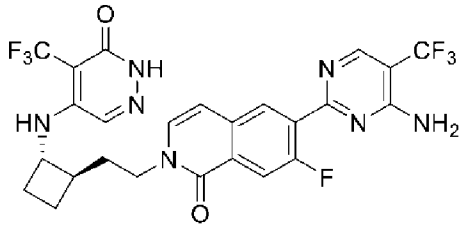
【0557】 **步驟4.**向N-[(1S,2R)-2-(氰基甲基)環丁基]胺甲酸三級丁酯(373 mg, 1.77 mmol)於EtOH (7.0 mL)中之溶液中，添加NaOH (7.0 mL, 6.0 M, 42 mmol)。接著將所得混合物加熱至80℃達16 h，接著冷卻至室溫並用6 M HCl酸化至pH 4至5。將所得溶液用EtOAc (2x)萃取，接著乾燥($MgSO_4$)，並濃縮，以提供373.0 mg (92%)的**2-[(1R,2S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)環丁基]乙酸**。粗製材料不經進一步純化即用於隨後步驟中。

【0558】 **步驟5.**在小瓶中放置於THF (15.0 mL)中之2-[(1R,2S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)環丁基]乙酸(290 mg, 1.26 mmol)及三乙胺(0.53 mL, 3.79 mmol)。將混合物冷卻至0℃並置於氮氣氣氛下。向此溶液中添加氯甲酸乙酯(0.182 mL, 1.90 mmol)並將反應在0℃下攪拌30分鐘。接著將混合物過濾以移除沈澱之三乙胺鹽酸鹽。將含有混合酸酐之濾液緩慢添加至維持在0℃的硼氫化鈉(144 mg, 3.79 mmol)於20% THF水溶液(15.0 mL)中之攪拌懸浮液中。接著將反應混合物

溫熱至室溫且攪拌30分鐘，用飽和NH_4Cl水溶液稀釋，用EtOAc萃取，用水洗滌，接著用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，並濃縮。經由快速層析法（用於己烷中之0至100% v/v乙酸乙酯洗提）純化，提供183 mg (67%)的**((1S,2R)-2-(2-羥乙基))環丁基)胺甲酸三級丁酯**。ES/MS: *m/z* 216.012 [M+NH]。

【0559】 **步驟6.**在小瓶中放置於DCM (10.0 mL)中之N-[(1S,2R)-2-(2-羥乙基)環丁基]胺甲酸三級丁酯(183 mg, 0.85 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.592 mL, 3.40 mmol)。將混合物冷卻至0℃，接著添加對甲苯磺醯氯(324 mg, 1.70 mmol)及DMAP (20.8 mg, 0.17 mmol)。將所得混合物溫熱至室溫且攪拌16 h，接著用水稀釋並用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，並濃縮。經由快速（用於己烷中之0至100% v/v乙酸乙酯洗提）純化，提供**2-[(1R,2S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)環丁基]乙基4-甲基苯磺酸酯**。ES/MS *m/z:* 370.099 [M+H]。

實例123：6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(2-((1R,2S)-2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒呯-4-基)胺基)環丁基)乙基)異喹啉-1(2H)-酮

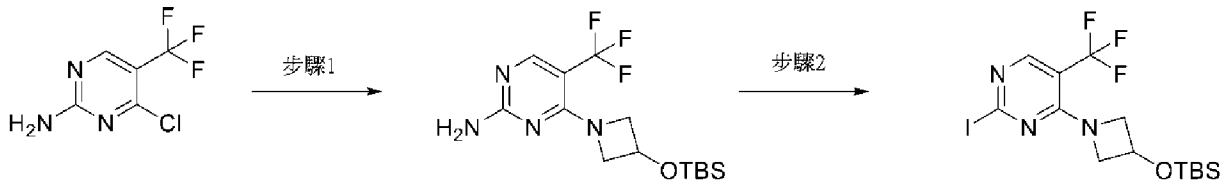


實例123

【0560】 如實例17中所述，使用2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，且7-溴-6氟-1H-喹唑啉-4-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮，且2-((1R,2S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)環丁基)乙基4-甲基苯磺酸酯代替

(S)-4-((三級丁氧基羰基)胺基)戊基4-甲基苯磺酸酯，合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.97 – 6.88 (m, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.08 – 3.94 (m, 2H), 3.91 – 3.79 (m, 1H), 2.26 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 2.04 – 1.91 (m, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 3H), 1.36 – 1.23 (m, 1H)。一個質子呈現與DMSO信號重疊。ES/MS *m/z*: 584.30 [M+H]。

中間物15：4-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)吖呾-1-基)-2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶之製備

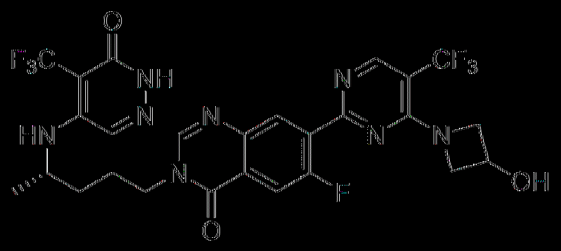


中間物15

【0561】 **步驟1.**向4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(500 mg, 2.53 mmol)及吖呾-3-醇鹽酸鹽(277 mg, 2.53 mmol)於DMF (16.0 mL)中之溶液中，添加N,N-二異丙基乙胺(4.41 mL, 25.3 mmol)。將所得混合物加熱至80℃達1 h，接著冷卻至室溫，接著添加三級丁基二甲基矽基氯化物(763 mg, 5.06 mmol)及咪唑(379 mg, 5.57 mmol)。將所得溶液加熱至80℃達3 h，接著用飽和NH_4Cl水溶液稀釋，用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，並濃縮。經由快速（用於己烷中之0至100% v/v乙酸乙酯洗提）純化，提供565 mg (64%)的**4-[3-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基吖呾-1-基]-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺**ES/MS *m/z:* 350.196 [M+H]。

[0562] 步驟2.將4-[3-[二級]丁基(二甲基)矽基]氧基吖啶-1-基]-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(465 mg, 1.33 mmol)、二碘甲烷(4.30 mL, 53.4 mmol)、亞硝酸[二級]丁酯(0.635 mL, 5.34 mmol)、及CuI (50.8 mg, 0.267 mmol)於MeCN (5.0 mL)中之溶液加熱至80℃達3 h，接著倒入$Na_2S_2O_3$中，用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，並濃縮。經由快速（用於己烷中之0至100% v/v乙酸乙酯沈提）純化，提供40 mg (7%)的[二級]丁基-[1-(2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吖啶-3-基]氧基-二甲基-矽烷。ES/MS *m/z*: 459.340 [M+H]。

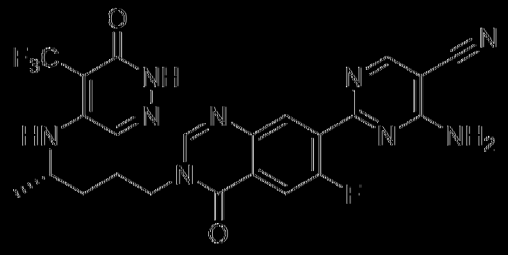
實例124：(S)-6-氟-7-(4-(3-溴基吖啶-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊基)喹唑啉-4(3H)-酮



實例124

[0563] 如實例17中所述，使用4-(3-((二級]丁基(二甲基)矽基)氧基)吖啶-1-基)-2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶代替2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶，且7-溴-6-氟喹唑啉-4(1H)-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮，合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 2H), 6.41 - 6.27 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 2H), 4.04 - 3.98 (m, 4H), 1.83 - 1.62 (m, 3H), 1.58 - 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 629.30 [M+H]。

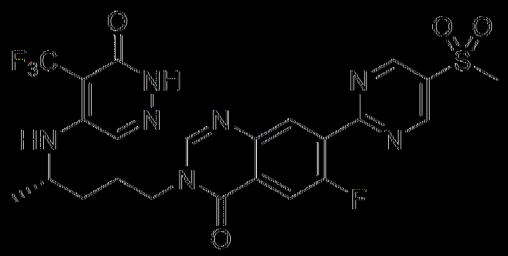
實例125：(S)-4-胺基-2-(6-氟-4-側氧基-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)嘧啶-5-甲腈



實例125

[0564] 如實例17中所述，使用4-胺基-2-氯嘧啶-5-甲腈代替2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶，用7-溴-6-氟喹唑啉-4(1H)-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮，合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 2H), 6.39 – 6.28 (m, 1H), 4.03 – 3.93 (m, 3H), 1.81 – 1.61 (m, 3H), 1.58 – 1.48 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 530.30 [M+H]+。

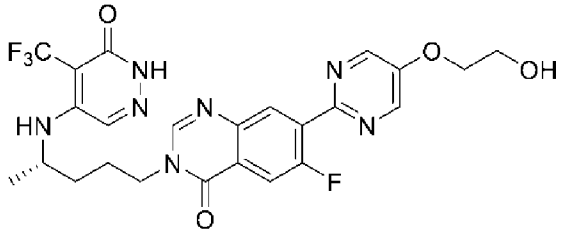
實例126：(S)-6-氟-7-(5-(甲基磺醯基)嘧啶-2-基)-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮



實例126

【0565】 如實例17中所述，使用2-氯-5-(甲基磺醯基)嘧啶代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，且7-溴-6-氟喹唑啉-4(1H)-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮，合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.40 – 6.28 (m, 1H), 4.06 – 3.93 (m, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.82 – 1.62 (m, 3H), 1.59 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 568.30 [M+H]。

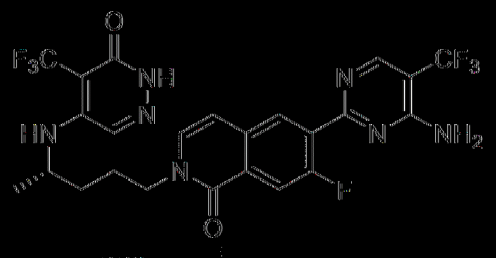
實例127：(S)-6-氟-7-(5-(2-羥乙氧基)嘧啶-2-基)-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒呯-4-基)胺基)戊基)喹唑啉-4(3H)-酮



實例127

【0566】 如實例17中所述，使用5-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙氧基)-2-氯嘧啶代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，且7-溴-6-氟喹唑啉-4(1H)-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮，合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 2H), 6.35 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 4.30 – 4.24 (m, 2H), 4.03 – 3.95 (m, 3H), 3.80 – 3.77 (m, 2H), 1.84 – 1.61 (m, 3H), 1.59 – 1.47 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 550.30 [M+H]。

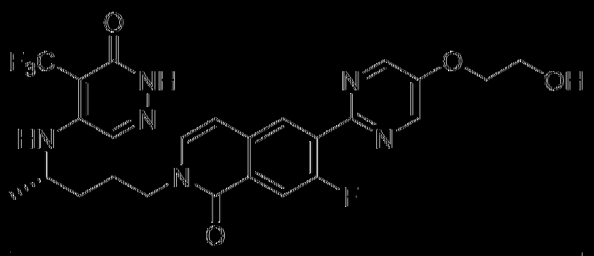
實例128：(S)-6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-基)異喹啉-1(2H)-酮



實例128

[0567] 如實例171中所述，使用2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶，且7-溴-6-氟喹唑啉-4(1H)-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮，合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.66 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 2H), 6.40 - 6.28 (m, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 3H), 1.81 - 1.60 (m, 3H), 1.60 - 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 573.30 [M+H]。

實例129：(S)-7-氟-6-(5-(2-羥乙氧基)嘧啶-2-基)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-基)異喹啉-1(2H)-酮

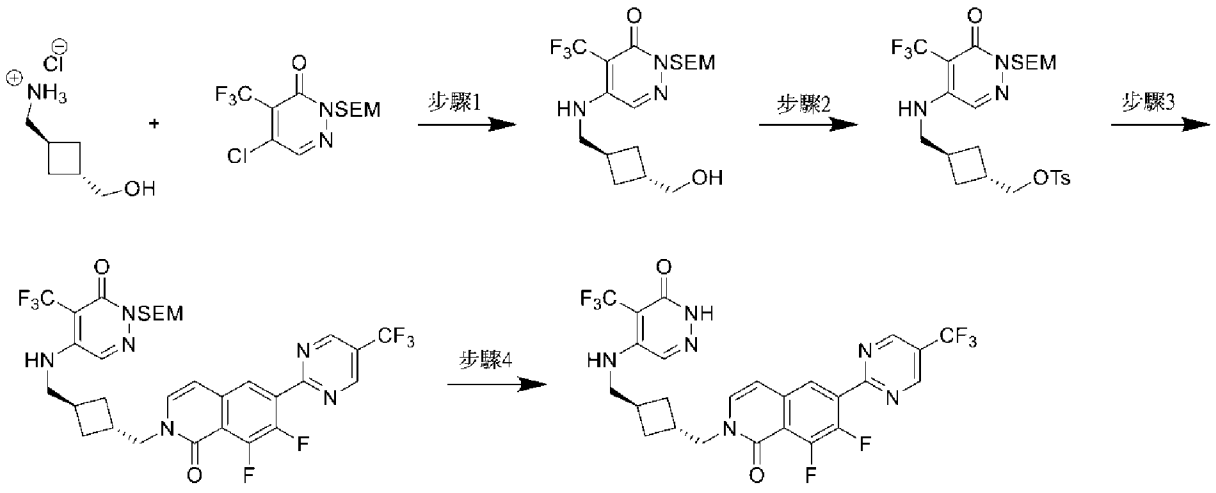


實例129

[0568] 如實例171中所述，使用5-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙氧基)-2-氯嘧啶代替2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶，且6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-

溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮，合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 2H), 6.35 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 4.30 – 4.24 (m, 2H), 4.03 – 3.95 (m, 3H), 3.80 – 3.77 (m, 2H), 1.84 – 1.61 (m, 3H), 1.59 – 1.47 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 550.30 [M+H]。

實例130：7,8-二氟-2-(((1R,3R)-3-(((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒呯-4-基)胺基)甲基)環丁基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮



實例130

【0569】 **步驟1.**如實例5中所述，使用((1R,3R)-3-(胺基甲基)環丁基)甲醇（HCl鹽）代替2-[(4S)-4-胺基戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮，合成5-((((1R,3R)-3-(羥甲基)環丁基)甲基)胺基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒呯-3(2H)-酮。ES/MS *m/z*: 408.14 $[M+H]^+$。

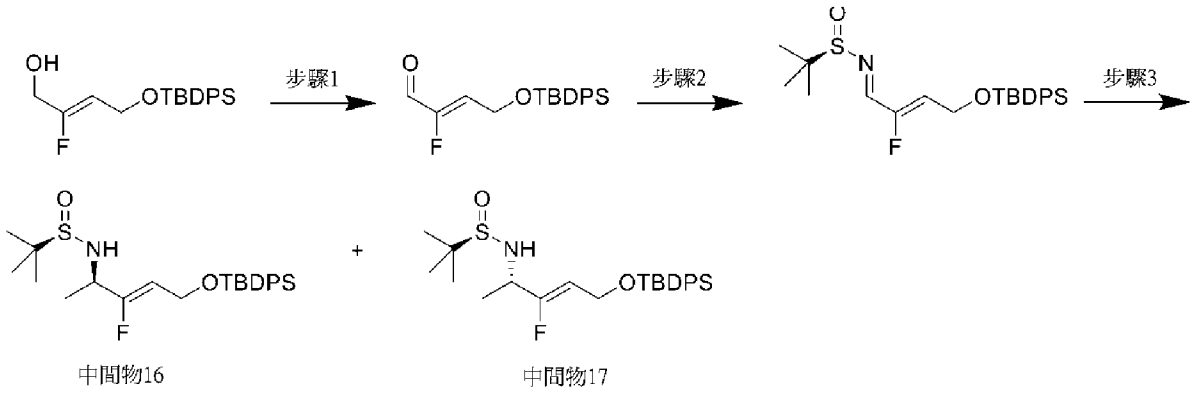
【0570】 **步驟2.**如實例5（步驟2）中所述，使用5-((((1R,3R)-3-(羥甲基)環丁基)甲基)胺基)-4-(三氟甲基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)嗒呯-3(2H)-酮代替N-[(1S)-4-羥基-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯，合成((1R,3R)-3-(((6-側氧基-

5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)甲基)環丁基)甲基-4-甲基苯磺酸酯。ES/MS *m/z*: 562.10 $[M+H]^+$。

【0571】 **步驟3.**如實例5（步驟3）中所述，使用((1R,3R)-3-(((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)甲基)環丁基)甲基-4-甲基苯磺酸酯代替[(4S)-4-(三級丁氧基羰基胺基)戊基]4-甲基苯磺酸酯，且7,8-二氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴-2H-異喹啉-1-酮，合成7,8-二氟-2-(((1R,3R)-3-(((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)甲基)環丁基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。ES/MS *m/z*: 717.12 $[M+H]^+$。

【0572】 **步驟4.**如實例5（步驟8）中所述，使用7,8-二氟-2-(((1R,3R)-3-(((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)甲基)環丁基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮代替2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮，合成7,8-二氟-2-(((1R,3R)-3-(((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)甲基)環丁基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.24 (dd, J = 6.5, 1.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 2.79 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 2H)。ES/MS *m/z*: 587.30 $[M+H]^+$。

中間物16及17：(R)-N-((R,Z)-5-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-3-氟戊-3-烯-2-基)-2-甲基丙烷-2-磺醯胺(16)及(R)-N-((S,Z)-5-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-3-氟戊-3-烯-2-基)-2-甲基丙烷-2-磺醯胺(17)



中間物16　　中間物17

【0573】　(Z)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-氟丁-2-烯-1-醇係如*Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, *22* (5-8), 659-661;2003中所述製備。

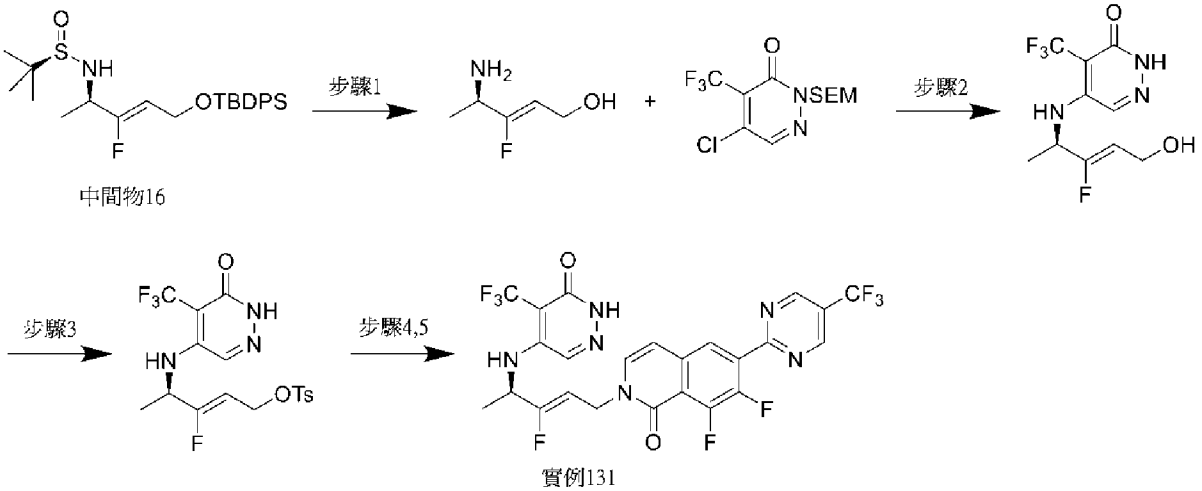
【0574】　**步驟1.**將(Z)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-氟丁-2-烯-1-醇(585 mg, 1.7 mmol)及IBX (45%, 3.17 g, 5.1 mmol)於乙酸乙酯(15.0 mL)中之懸浮液在回流下加熱3h。在冷卻後，將固體過濾。將濾液濃縮且使用管柱層析法純化，用於己烷中之0至25% EtOAc洗提，以提供**(Z)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-氟丁-2-烯醛**。ES/MS *m/z*: 365.20 $[M+Na]^+$。

【0575】　**步驟2.**向(Z)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-氟丁-2-烯醛(265 mg, 0.774 mmol)於THF (15.0 mL)中之溶液中，添加$Ti(OET)_4$ (0.41 mL, 1.93 mmol)及(R)-三級丁基亞磺醯胺(234 mg, 1.93 mmol)。將反應混合物在回流下攪拌2 h。在冷卻之後，將混合物用水稀釋，並用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥並在真空中濃縮，以給出粗製產物。將粗製殘餘物使用管柱層析法純化，用於己烷中之0至100% EtOAc洗提，以提供(***R***)-N-

((1E,2Z)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-氟丁-2-烯-1-亞基)-2-甲基丙烷-2-磺醯胺。ES/MS *m/z*: 446.12 $[M+H]^+$。

【0576】 **步驟3.**在0℃下向(R)-N-((1E,2Z)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-氟丁-2-烯-1-亞基)-2-甲基丙烷-2-磺醯胺(282 mg, 0.633 mmol)於PhMe (3.0 mL)中之溶液中，添加3.0 M MeMgBr於Et_2O中之溶液(0.548 mL, 1.65 mmol)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16 h。在冷卻後，將混合物用飽和NH_4Cl水溶液淬滅，並用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥並在真空中濃縮，以給出粗製產物。將粗製殘餘物使用管柱層析法純化，用於己烷中之0至80% EtOAc洗提，以提供**(R)-N-((R,Z)-5-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-3-氟戊-3-烯-2-基)-2-甲基丙烷-2-磺醯胺(X)及(R)-N-((S,Z)-5-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-3-氟戊-3-烯-2-基)-2-甲基丙烷-2-磺醯胺(Y)**。ES/MS *m/z*: 484.30 $[M+Na]^+$。

實例131：(R,Z)-7,8-二氟-2-(3-氟-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊-2-烯-1-基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮



【0577】 **步驟1.**向(R)-*N*-((R,Z)-5-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-3-氟戊-3-烯-2-基)-2-甲基丙烷-2-磺醯胺（中間物16，100 mg，0.22 mmol）於MeOH (2.00 mL)中之溶液中，添加於二噁烷中之4N HCl (0.325 mL, 1.30 mmol)。將反應混合物在環境溫度下攪拌1 h。在濃縮後，粗製**(R,Z)-4-胺基-3-氟戊-2-烯-1-醇**（HCl鹽）用於下一步驟中。

【0578】 **步驟2.**如實例5（步驟7）中所述，使用(R,Z)-4-胺基-3-氟戊-2-烯-1-醇（HCl鹽）代替2-[(4S)-4-胺基戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮，合成(R,Z)-5-((3-氟-5-羥基戊-3-烯-2-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒𠯿-3(2H)-酮。ES/MS *m/z*: 434.20 $[M+Na]^+$。

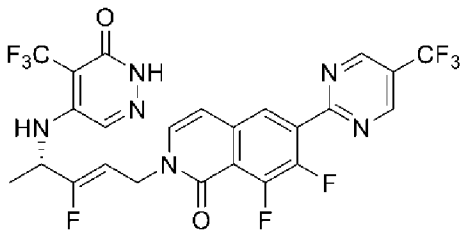
【0579】 **步驟3.**如實例5（步驟2）中所述，使用(R,Z)-5-((3-氟-5-羥基戊-3-烯-2-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒𠯿-3(2H)-酮代替N-[(1S)-4-羥基-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯，合成(R,Z)-3-氟-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒𠯿-4-基)胺基)戊-2-烯-1-基4-甲基苯磺酸酯。ES/MS *m/z*: 566.10 $[M+H]^+$。

【0580】 **步驟4.**如實例5（步驟3）中所述，使用(R,Z)-3-氟-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒𠯿-4-基)胺基)戊-2-烯-1-基4-甲基苯磺酸酯代替[(4S)-4-(三級丁氧基羰基胺基)戊基]4-甲基苯磺酸酯，且7,8-二氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴-2H-異喹啉-1-酮，合成(R,Z)-7,8-二氟-2-(3-氟-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒𠯿-4-基)胺基)戊-2-烯-1-基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。ES/MS *m/z*: 721.12 $[M+H]^+$。

【0581】 **步驟5.**如實例5（步驟8）中所述，使用(R,Z)-7,8-二氟-2-(3-氟-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒𠯿-4-基)胺

基)戊-2-烯-1-基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮代替2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮，合成(R,Z)-7,8-二氟-2-(3-氟-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊-2-烯-1-基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.60 (s, 1H), 9.51 (s, 2H), 8.25 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.58 (dt, J = 8.1, 3.5 Hz, 1H), 5.32 (dt, J = 37.3, 7.0 Hz, 1H), 4.79 (dt, J = 13.0, 6.9 Hz, 1H), 4.70 – 4.56 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 591.20 $[M+H]^+$。

實例132：(S,Z)-7,8-二氟-2-(3-氟-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊-2-烯-1-基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮

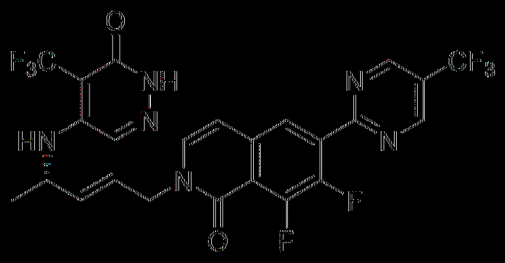


實例132

【0582】 如實例132中所述，使用中間物17代替中間物16，合成(S,Z)-7,8-二氟-2-(3-氟-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊-2-烯-1-基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.60 (s, 1H), 9.51 (s, 2H), 8.25 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.58 (dt, J = 8.1, 3.5 Hz, 1H), 5.32 (dt, J

：：37.3, 7.0 Hz, 1H), 4.79 (dt, J：：13.0, 6.9 Hz, 1H), 4.70－4.56 (m, 2H), 1.42 (d, J：：6.7 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 591.24 [M+H]⁺。

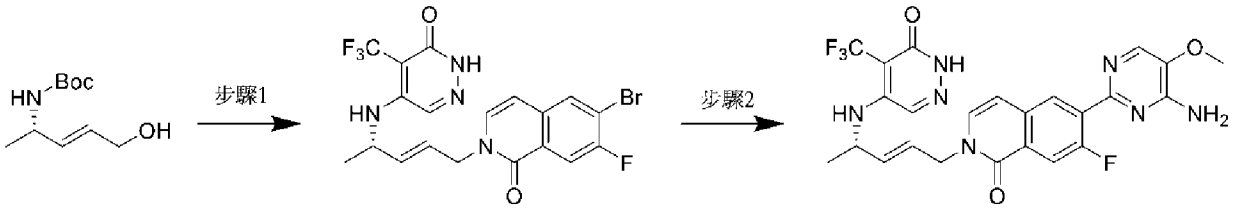
實例133：(S,E)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊-2-烯-1-基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮



實例133

[0583] 如實例132中所述，使用(S,E)-(5-羥基戊-3-烯-2-基)胺甲酸三級丁酯(Chem.Lett.1986, 5, 815-18)代替中間物16，合成(S,E)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊-2-烯-1-基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.60 (s, 1H), 9.51 (s, 2H), 8.25 (dd, J：：6.6, 1.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J：：7.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J：：7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.58 (dt, J：：8.1, 3.5 Hz, 1H), 5.32 (dt, J：：37.3, 7.0 Hz, 1H), 4.79 (dt, J：：13.0, 6.9 Hz, 1H), 4.70－4.56 (m, 2H), 1.42 (d, J：：6.7 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 572.4 [M+H]⁺。

實例134：(S,E)-6-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-4-基)胺基)戊-2-烯-1-基)異喹啉-1(2H)-酮之製備

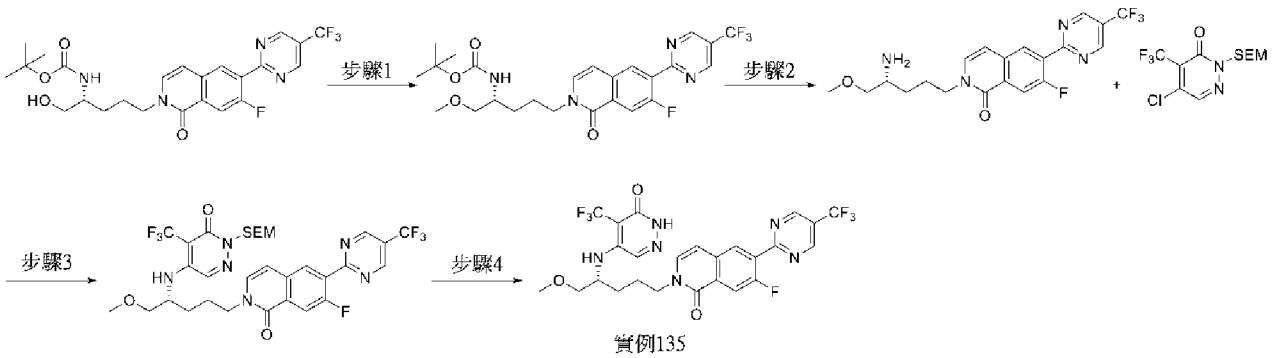


實例134

【0584】 **步驟1.**如實例132（步驟1至4）中所述，使用(S,E)-(5-羥基戊-3-烯-2-基)胺甲酸三級丁酯(*Chem. Lett.* **1986**, 5, 815-18)代替中間物16，且6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮代替7,8-二氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮，合成(S,E)-6-溴-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊-2-烯-1-基)異喹啉-1(2H)-酮。ES/MS *m/z*: 617.06 $[M+H]^+$。

【0585】 **步驟2.**如實例17（步驟3）中所述，使用2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-胺代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，合成(S,E)-6-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊-2-烯-1-基)異喹啉-1(2H)-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.32 (s, 0.35H), 12.49 (s, 0.65H), 9.34 (d, J = 8.1 Hz, 0.35H), 8.15 (s, 0.35H), 8.11 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 0.65H), 7.43 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 5.92 – 5.69 (m, 2H), 4.71 – 4.50 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 2H)。ES/MS *m/z*: 532.3 $[M+H]^+$。

實例135：(R)-7-氟-2-(5-甲氧基-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮之製備



實例135

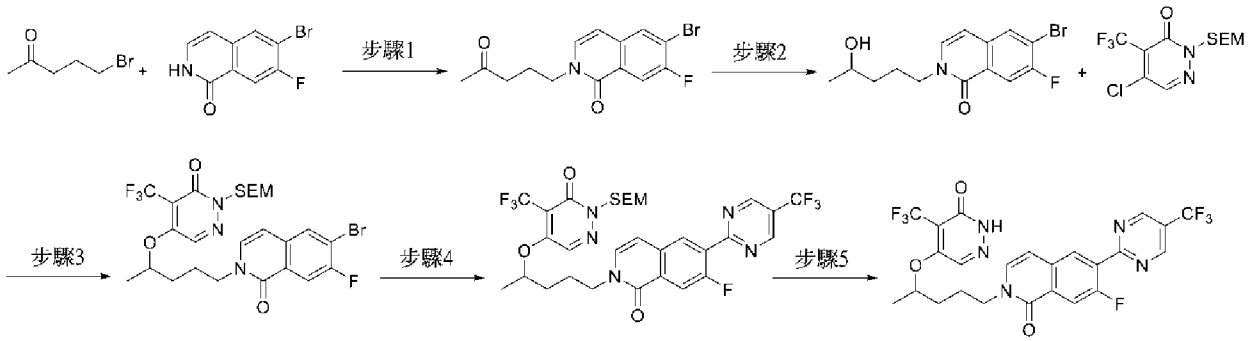
【0586】 **步驟1.**向(2R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-5-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]戊酸（如實例88步驟1至3中所述合成）(39.3 mg, mmol)於無水乙腈(1.00 mL)中之溶液中，添加氧化銀(76.3 mg, 0.329 mmol)及碘甲烷(104 mg, 0.731 mmol)。將該異質混合物避光，並在室溫下攪拌12小時。在完成後，將固體濾出，並將濾液在真空中濃縮。將粗製產物使用快速層析法純化，用於已烷中之0至100% EtOAc洗提，以提供N-[(1R)-4-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]-1-(甲氧基甲基)丁基]胺甲酸三級丁酯。ES/MS *m/z*: 525.2 $[M+H]^+$。

【0587】 **步驟2.**如實例88（步驟4）中所述，使用N-[(1R)-4-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]-1-(甲氧基甲基)丁基]胺甲酸三級丁酯，合成2-[(4R)-4-胺基-5-甲氧基-戊基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮。ES/MS *m/z*: 425.2 $[M+H]^+$。

【0588】 **步驟3.**如實例88（步驟5）中所述，使用2-[(4R)-4-胺基-5-甲氧基-戊基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮，合成7-氟-2-[(4R)-5-甲氧基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呯-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮。ES/MS *m/z*: 717.2 $[M+H]^+$。

【0589】 **步驟4.**如實例88（步驟6）中所述，使用7-氟-2-[(4R)-5-甲氧基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吽-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮，合成7-氟-2-[(4R)-5-甲氧基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吽-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 2H)。ES/MS *m/z*: 587.2 $[M+H]^+$。

實例136：7-氟-2-[4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吽-4-基]氧基]戊基]-6[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮之製備



實例136

【0590】 **步驟1.**向5-溴戊-2-酮(375 mg, 2.27 mmol)及6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮(250 mg, 1.03 mmol)於DMF (11.0 mL)中之溶液中，添加Cs_2CO_3 (1.20 g, 3.62 mmol)並將非均質混合物攪拌4小時。在完成後，將混合物用EtOAc稀釋，並將固體濾出，且將濾液在真空中濃縮。將粗製產物使用快速層析法純化，用

於己烷中之0至100% EtOAc洗提，以提供6-溴-7-氟-2-(4-側氧基戊基)異喹啉-1-酮。ES/MS *m/z*: 327.9 $[M+H]^+$。

【0591】 **步驟2.**在0℃下向6-溴-7-氟-2-(4-側氧基戊基)異喹啉-1-酮(224 mg, 0.687 mmol)於EtOH (7.0 mL)中之溶液中，添加$NaBH_4$ (52.0 mg, 1.37 mmol)且將混合物在室溫下攪拌2小時。在完成後，將混合物在0℃下使用1 N $HCl_{(aq)}$（pH約3）酸化並在真空中濃縮。將殘餘物用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮，且未經進一步純化即使用。ES/MS *m/z*: 329.2 $[M+H]^+$。

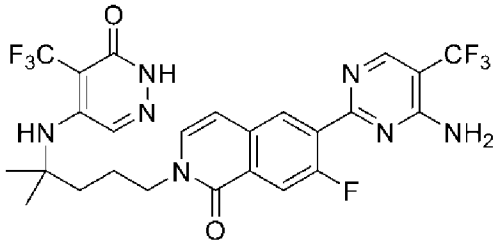
【0592】 **步驟3.**將6-溴-7-氟-2-(4-羥基戊基)異喹啉-1-酮(124 mg, 0.378 mmol)、5-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-3-酮(248 mg, 0.756 mmol)、及*N*,*N*-二異丙基乙胺(293 mg, mmol)於DMF (3.8 mL)中之溶液在80℃下加熱1 hr。在完成後，將混合物用EtOAc及水稀釋，並將水層用EtOAc萃取。將合併之有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮，且將粗製產物使用快速層析法純化，用於己烷中之0至100% EtOAc洗提，以提供6-溴-7-氟-2-[4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]氧基戊基]異喹啉-1-酮。ES/MS *m/z*: 622.2 $[M+H]^+$。

【0593】 **步驟4.**將6-溴-7-氟-2-[4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]氧基戊基]異喹啉-1-酮(160.0 mg, 0.258 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(98.2 mg, 0.387 mmol)、KOAc (75.9 mg, 0.774 mmol)、1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵二氯化鈀(II)二氯甲烷(21.1 mg, 0.026 mmol)於二㗁烷(2 .0 mL)中之混合物，用氮氣吹掃且在100℃下加熱1 hr。在完成後，將混合物用EtOAc稀釋，通過Celite®墊過濾並在真空中濃縮，以提供對應的硼酸酯。將7-氟-2-[4-[6-

側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-4-基]氧基戊基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異喹啉-1-酮(172 mg, 0.258 mmol)、2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶(212 mg, 0.773 mmol)、cataCXium A Pd G4 (37.5 mg, 0.051 mmol)、及2M Na_2CO_3(aq) (0.39 mL)於二噁烷(1.00 mL)中之混合物，用氮氣吹掃且在95℃下加熱20分鐘。在完成後，將混合物用EtOAc稀釋，並通過Celite®墊過濾，並在真空中濃縮以提供粗製產物。將粗製產物使用快速層析法純化，用於己烷中之0至100% EtOAc洗提，以提供7-氟-2-[4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-4-基]氧基戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮。ES/MS *m/z*: 688.1 $[M+H]^+$。

【0594】 **步驟5.**如實例5（步驟8）中所述，使用7-氟-2-[4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-4-基]氧基戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮，合成7-氟-2-[4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]氧基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.26 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.08 – 4.96 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.88 – 1.61 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 558.20 $[M+H]^+$。

實例137：6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-甲基-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮



實例137

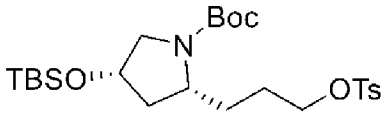
【0595】 如實例5中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0596】 **步驟1**：使用(5-羥基-2-甲基戊-2-基)胺甲酸三級丁酯代替N-[(1S)-4-羥基-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯。

【0597】 **步驟4**：使用(5-(6-溴-7-氟-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-2-甲基戊-2-基)胺甲酸三級丁酯，代替N-[(1S)-4-(6-溴-1-側氧基-2-異喹啉基)-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯

【0598】 **步驟5**：分別使用(5-(7-氟-1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異喹啉-2(1H)-基)-2-甲基戊-2-基)胺甲酸三級丁酯、2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺、及CataCXium Pd G4，代替N-[(1S)-1-甲基-4-[1-側氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2-異喹啉基]丁基]胺甲酸三級丁酯、2-碘-5 -(三氟甲基)嘧啶、及[1,1'-雙(二-三級丁基磷基)二茂鐵]二氯化鈀(II)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.58 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.01 – 7.82 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.76 (m, 1H), 3.91 (m, 3H), 1.75 (m, 5H), 1.38 (s, 6H)。ES/MS m/z: 586.1 $[M+H]^+$。

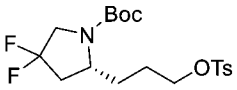
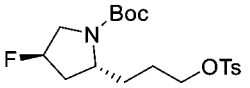
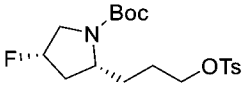
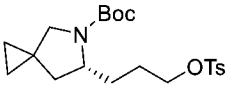
中間物18：(2R,4S)-4-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-(甲苯磺醯基氧基)丙基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯之製備



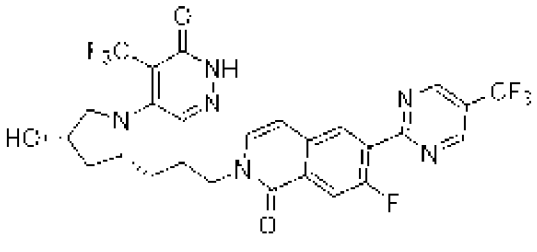
中間物18

【0599】 如中間物3中所述，使用(2S,4S)-4-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯代替(1R,2S,5S)-2-(羥甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸三級丁酯，合成標題化合物。ES/MS m/z: 514.1 $[M+H]^+$。

【0600】 使用上文所使用之程序或上文程序之修改自對應的起始材料合成以下中間物。

中間物編號	結構	LCMS (ESI, m/z): [M+H]+
19		420.1
20		402.0
21		402.1
22		410.2

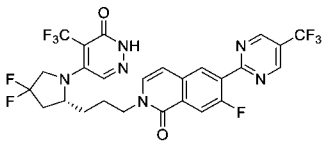
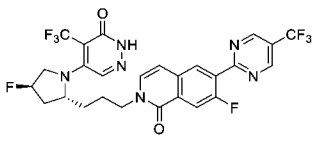
實例138：7-氟-2-(3-((2R,4S)-4-羥基-1-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)吡咯啶-2-基)丙基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮之製備

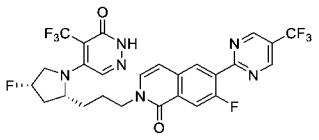
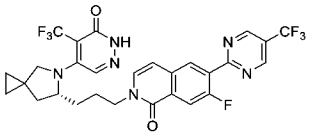
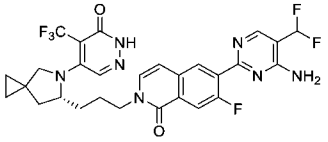


實例138

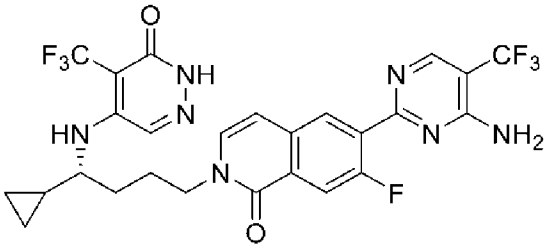
【0601】 如實例5中所述合成標題化合物，使用(2R,4S)-4-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-(3-(甲苯磺醯基氧基)丙基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯代替[(4S)-4-(三級丁氧基羰基胺基)戊基]4-甲基苯磺酸酯，以提供**7-氟-2-(3-((2R,4S)-4-羥基-1-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)吡咯啶-2-基)丙基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.13 – 7.91 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.16 – 3.86 (m, 3H), 3.74 – 3.15 (m, 3H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 1.94 – 1.59 (m, 3H), 1.51 (m, 2H)。ES/MS m/z: 599.1 [M+H]。

【0602】 使用上文所使用之程序或上文程序之修改自對應的起始材料合成以下實例。

實例編號	結構	中間物編號	^{1}H NMR/MS [M+H]$^+$
139		19	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.73 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.20 – 3.92 (m, 3H), 3.49 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.81 – 2.60 (m, 1H), 2.47 – 2.21 (m, 1H), 1.90 – 1.53 (m, 4H)。ES/MS *m/z*: 619.3 [M+H]。
140		20	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.60 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.01 (hept, J = 6.3 Hz, 2H), 3.84 (dd, J = 39.3, 13.1 Hz, 1H), 3.37 – 3.22 (m, 1H), 2.48 – 2.28 (m, 1H),

			2.06 – 1.45 (m, 5H)。ES/MS *m/z*: 601.3 [M+H]。
141		21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 1H), 9.48 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.09 – 7.99 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.42 – 5.15 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.00 (hept, J = 6.7 Hz, 2H), 3.80 – 3.51 (m, 2H), 2.35 (ddt, J = 26.7, 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.98 (ddt, J = 22.1, 13.8, 4.1 Hz, 1H), 1.87 – 1.46 (m, 4H)。ES/MS *m/z*: 601.3 [M+H]。
142		22	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.47 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 1H), 4.07 – 3.98 (m, 4H), 3.82 (s, 1H), 2.76 – 2.66 (m, 1H), 1.99 – 1.88 (m, 1H), 1.75 (d, J = 23.5 Hz, 3H), 1.72 – 1.62 (m, 1H), 1.58 – 1.50 (m, 1H), 0.70 – 0.56 (m, 2H), 0.56 – 0.47 (m, 1H), 0.45 – 0.38 (m, 1H)。
143		22	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.47 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.55 – 4.42 (m, 1H), 4.07 – 3.93 (m, 2H), 3.83 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.97 – 1.91 (m, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 3H), 1.71 – 1.61 (m, 1H), 1.58 – 1.45 (m, 1H), 0.69 – 0.56 (m, 2H), 0.54 – 0.48 (m, 1H), 0.46 – 0.38 (m, 1H)。

實例144：6-[4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-[(4R)-4-環丙基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]丁基]-7-氟-異喹啉-1-酮(GS-1297284)



實例144

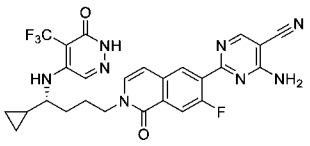
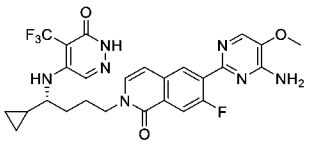
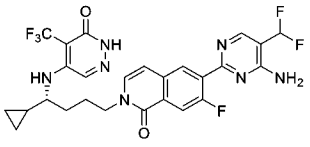
【0603】 如實例17中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0604】 **步驟1.**使用6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮，且[(4R)-4-(三級丁氧基羰基胺基)-4-環丙基-丁基]4-甲基苯磺酸酯代替4-(三級丁氧基羰基胺基)戊基]4-甲基苯磺酸酯。

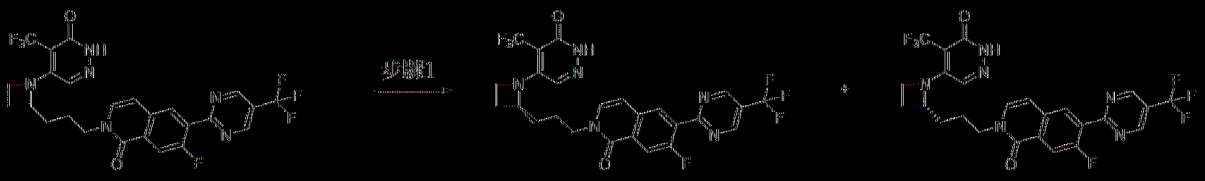
【0605】 **步驟3.**使用2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，並在完成硼化步驟後添加20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 9.1, 3.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 1.71 (d, J = 38.7 Hz, 4H), 1.09 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 0.49 (dt, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 0.38 (td, J = 8.8, 4.1 Hz, 1H), 0.24 (ddq, J = 18.5, 9.4, 4.7 Hz, 2H)。ES/MS *m/z*: 598.3 [M+H]。

【0606】 使用上文用於合成實例144之程序或上文程序之修改自對應的起始材料合成以下實例。

實例編號	**結構**	**^{1}H NMR/MS [M+H]$^+$**

145		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 9.0, 3.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 1.70 (d, J = 38.2 Hz, 4H), 1.09 (dq, J = 8.3, 4.2, 3.5 Hz, 1H), 0.49 (dp, J = 8.5, 4.1, 3.6 Hz, 1H), 0.38 (tt, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 0.24 (ddq, J = 18.4, 9.4, 4.5 Hz, 2H)。ES/MS *m/z*: 555.3 [M+H]。
146		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.02 – 3.93 (m, 5H), 3.35 (s, 1H), 1.70 (d, J = 39.4 Hz, 4H), 1.10 (dt, J = 8.7, 5.1 Hz, 1H), 0.49 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 0.38 (td, J = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 0.24 (ddq, J = 17.4, 9.4, 4.5 Hz, 2H)。ES/MS *m/z*: 560.3 [M+H]。
147		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 54.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 9.2, 3.7 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 1.71 (d, J = 38.5 Hz, 4H), 1.08 (tt, J = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 0.49 (dp, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 0.38 (tt, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 0.23 (ddq, J = 18.3, 9.2, 4.6 Hz, 2H)。ES/MS *m/z*: 580.3 [M+H]。

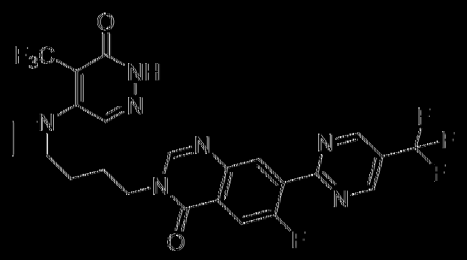
實例148及實例149：7-氟-2-[3-[(2S)-1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]吖咀-2-基]丙基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮及7-氟-2-[3-[(2R)-1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]吖咀-2-基]丙基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮



實例148　　實例149

[0607]　步驟1.如實例171中所述合成外消旋混合物，並經由掌性SFC（AD-H，5 um，21x250 mm管柱；40% EtOH作為共溶劑；100mL；40℃）分離。第一洗提峰係指定為(S)-構形（實例149）^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 9.65 - 9.39 (m, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.43 - 4.20 (m, 1H), 4.20 - 3.78 (m, 3H), 2.07 - 1.66 (m, 6H)，且第二洗提峰係指定為(R)-構形（實例150）^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 9.48 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.17 - 3.79 (m, 3H), 2.09 - 1.66 (m, 6H)。ES/MS *m/z*: 569.3 [M+H]。

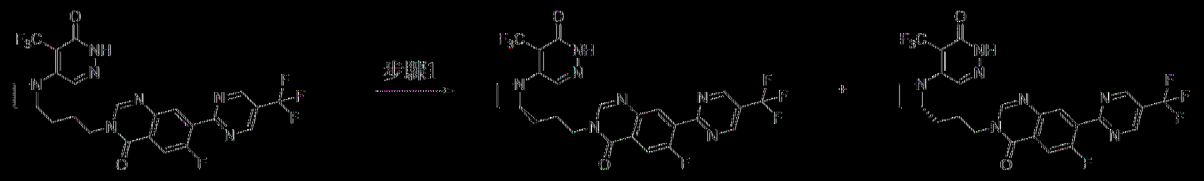
實例150：6-氟-3-[3-[1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-4H-吡啶-4-基]吡唑-3-基]丙基]-7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]喹唑啉-4-酮



實例150

[0608] 如實例73中所述合成標題化合物，使用7-溴-6-氟-3H-喹唑啉-4-酮代替6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮，以給出6-氟-3-[3-[1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-4H-嘧啶-4-基]吡咯-2-基]丙基]-7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]喹唑啉-4-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.32 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.13 – 3.99 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 2.12 – 1.61 (m, 6H)。ES/MS *m/z*: 570.3。

實例151及實例152：6-氟-3-[3-[(2S)-1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-基]吡咯-2-基]丙基]-7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]喹唑啉-4-酮及6-氟-3-[3-[(2R)-1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-基]吡咯-2-基]丙基]-7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]喹唑啉-4-酮

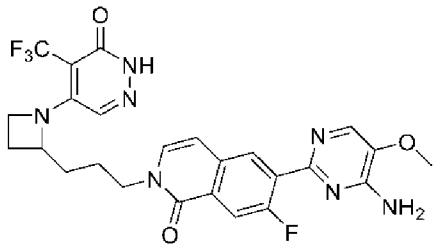


實例150　　實例151　　實例152

[0609] 步驟1.實例151及實例152經手性SFC（AD-H，5 um，21×250 mm管柱；40% EtOH作為共溶劑；100巴；40℃）與實例150分離。第一洗脫峰係指定為(S)-構形（實例152）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.15 – 3.97 (m, 2H), 3.91 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.04 – 1.65 (m, 5H)，且第二洗脫峰係指定為(R)-構

形（實例153）^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 9.50 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.32 (d, J = 3.0 Hz, 0H), 4.06 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 1H), 2.02 – 1.69 (m, 5H).ES/MS *m/z*: 570.3 [M+H]。

實例153：6-(4-胺基-5-甲氧基-嘧啶-2-基)-7-氟-2-[3-[1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]吖咀-2-基]丙基]異喹啉-1-酮



實例153

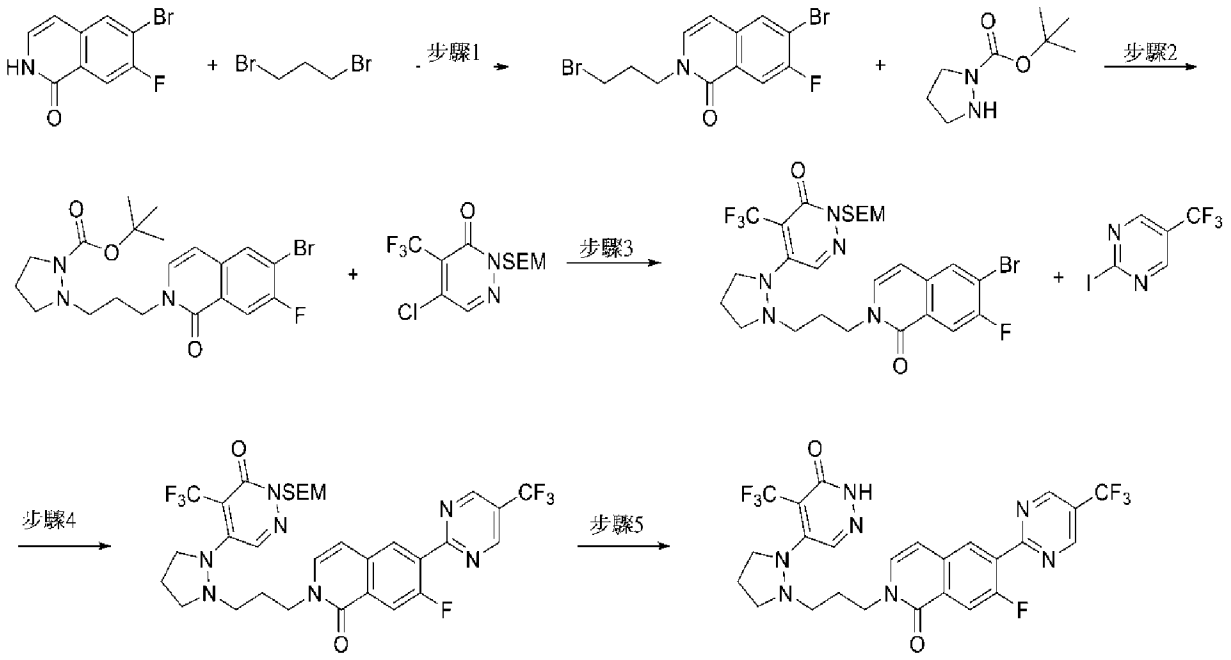
【0610】　如實例17中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0611】　**步驟1.**使用2-[3-(對甲苯磺醯基氧基)丙基]吖咀-1-羧酸三級丁酯代替2-[3-(對甲苯磺醯基氧基)丙基]吖咀-1-羧酸三級丁酯[(4S)-4-(三級丁氧基羰基胺基)戊基]4-甲基苯磺酸酯及6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮，代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮。

【0612】　**步驟3.**使用2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-胺代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，並在完成硼化步驟後添加20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 2H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz,

1H), 4.70 (s, 1H), 4.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 6H), 2.00 – 1.66 (m, 6H)。ES/MS *m/z*: 546.3 [M+H]。

實例154：7-氟-2-[3-[2-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]吡唑啶-1-基]丙基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮



實例154

【0613】 **步驟1.**在小瓶中放置於DMF (13.9 mL)中之6-溴-7-二氟4.21H-異喹啉-1-酮(500 mg, 2.07 mmol)、1,3-二溴丙烷(4.21 mL, 41.3 mmol)、及碳酸銫(1.35 g, 4.13 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌16 hr之後，將其用水淬滅並用EtOAc (x3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，**以給出6-溴-2-(3-溴丙基)-7-氟-異喹啉-1-酮**。ES/MS *m/z*: 363.8 [M+H]。

【0614】 **步驟2.**在小瓶中放置6-溴-2-(3-溴丙基)-7-氟-異喹啉-1-酮(226 mg, 0.62 mmol)、吡唑啶-1-羧酸三級丁酯(129 mg, 0.75 mmol)、碳酸銫(406 mg, 1.25 mmol)、及碘化鈉(93 mg, 0.62 mmol)。將混合物加熱至60℃且使其攪拌2 hr。在將混合物在60℃下攪拌之後，將其用飽和硫代硫酸鈉溶液淬滅，用水稀釋，並用EtOAc (3x)萃取。將合併之層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**2-[3-(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)丙基]吡唑啶-1-胺甲酸三級丁酯**。ES/MS *m/z*: 455.9 [M+H]。

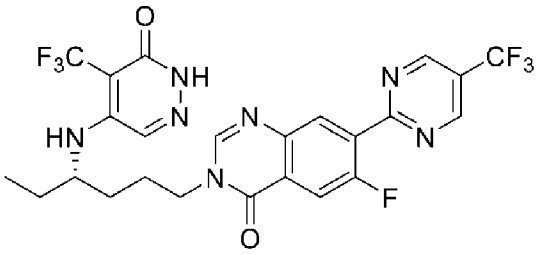
【0615】 **步驟3.**在小瓶中放置於DCM (5.9 mL)中之2-[3-(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)丙基]吡唑啶-1-胺甲酸三級丁酯(169 mg, 0.37 mmol)及三氟乙酸(0.29 mL, 3.7 mmol)。在將混合物攪拌1 hr之後，將其在真空下濃縮。接著向相同小瓶中添加於DMF (1.5 mL)中之5-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呯-3-酮(135 mg, 0.41 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.33 mL, 1.86 mmol)。將混合物加熱至60℃且攪拌1 hr，並接著用水淬滅且EtOAc (x3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**6-溴-7-氟-2-[3-[2-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呯-4-基]吡唑啶-1-基]丙基]異喹啉-1-酮**。ES/MS *m/z*: 648.06 [M+H]。

【0616】 **步驟4.**在小瓶中放置於二噁烷(1.5 mL)中之6-溴-7-氟-2-[3-[2-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呯-4-基]吡唑啶-1-基]丙基]異喹啉-1-酮(82 mg, 0.13 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(11 mg, 0.013 mmol)、乙酸鉀(37 mg, 0.38 mmol)、及雙(頻哪醇)二硼(48 mg, 0.19 mmol)。將混合物加熱至100℃並攪拌1 hr，接著添加2 M碳酸鈉水

溶液(0.19 mL, 0.38 mmol)及2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶(52 mg, 0.19 mmol)。接著將反應在80℃下額外攪拌一小時。在完成後，將混合物通過Celite®過濾，在真空下濃縮，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**7-氟-2-[3-[2-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呋-4-基]吡唑啶-1-基]丙基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。ES/MS *m/z*: 714.3 [M+H]。

【0617】 **步驟5.**在小瓶中放置7-氟-2-[3-[2-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呋-4-基]吡唑啶-1-基]丙基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(43 mg, 0.06 mmol)、三氟乙酸(0.05 mL, 0.6 mmol)、及DCM (2.6 mL)。將混合物在室溫下攪拌並在真空下濃縮。將所得產物溶解於甲醇(2.6 mL)中且添加乙二胺(0.04 mL, 0.6 mmol)並攪拌15分鐘，接著在真空下濃縮。將粗製產物藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**7-氟-2-[3-[2-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒呋-4-基]吡唑啶-1-基]丙基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.58 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.08 (d, J = 53.5 Hz, 2H), 2.91 – 2.56 (m, 3H), 2.13 (d, J = 54.4 Hz, 2H), 1.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H)。ES/MS *m/z*: 584.3 [M+H]。

實例155：(S)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒呋-4-基)胺基)己基)-7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮

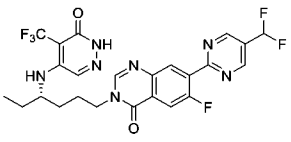
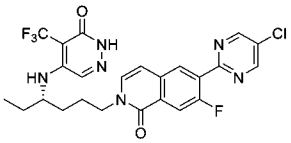


實例155

【0618】 如實例37中所述合成標題化合物，使用7-溴-6-氟-3H-喹唑啉-4-酮代替6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮，以給出**(S)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)-7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮**。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.50 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.39 – 6.17 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 1.90 – 1.41 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 572.3 [M+H]。

【0619】 使用上文所使用之程序或上文程序之修改自對應的起始材料合成以下實例。

實例編號	結構	^{1}H NMR/MS [M+H]$^+$
156		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.26 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.05 – 7.93 (m, 2H), 7.31 (t, J = 54.7 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 9.1, 3.6 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.87 – 1.46 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 554.3 [M+H]。
157		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.02 – 7.91 (m, 2H), 6.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 1H), 1.87 – 1.44 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 538.3 [M+H]。

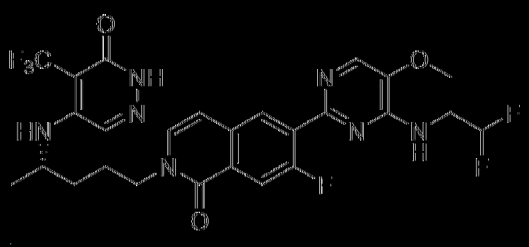
中間物23：2-氯-N-(2,2-二氟乙基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺之製備



中間物23

[0620] 步驟1.向小瓶中添加2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-胺(250.0 mg, 1.57 mmol)及DMF (5.41 mL)，並將反應混合物冷卻至0℃且添加氫化鈉(72.0 mg, 1.88 mmol)。將混合物在0℃下攪拌並添加2,2-二氟乙基-三氟甲磺酸酯(0.229 mL, 1.72 mmol)，並使混合物溫熱至室溫且攪拌1 hr。在完全轉化後，將反應用飽和氯化銨水溶液淬滅，用水稀釋，並用EtOAc (x3)萃取。將合併之有機物乾燥(Na_2SO_4)，濃縮，並且藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出2-氯-N-(2,2-二氟乙基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺。ES/MS *m/z*: 337.9 [M+H]。

實例158：6-[4-(2,2-二氟乙胺基)-5-甲氧基嘧啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒𠯿-4-基胺基]戊基]異喹啉-1-酮



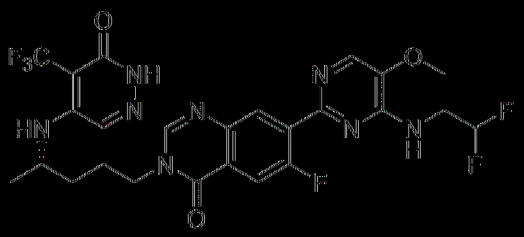
實例158

[0621] 如實例17中所述合成標題化合物，但有以下變化：

[0622] 步驟1.使用6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮。

[0623] 步驟3.使用2-氯-N-(2,2-二氟乙基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，並在合成偶化步驟後添加20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.98 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.42 – 6.08 (m, 2H), 3.88 (m, J = 15.0, 6.2, 4.3 Hz, 5H), 1.79 – 1.43 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 598.3 [M+H]。

實例159：7-[4-(2,2-二氟乙胺基)-5-甲氧基嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1(2H)-吡啶基]乙氧基]喹唑-4-基胺基]戊基]噁唑啉-4-酮

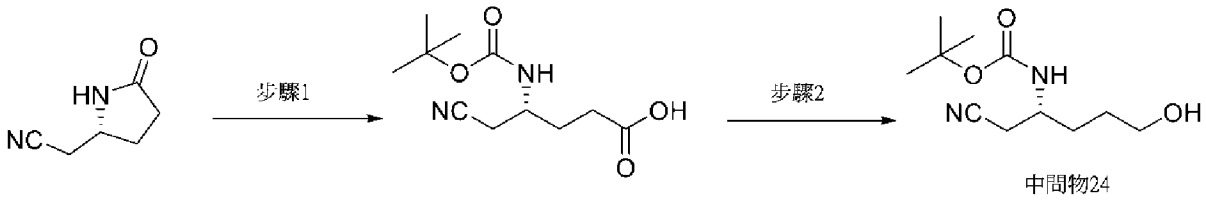


實例159

[0624] 如實例29中所述合成標題化合物，使用2-氯-N-(2,2-二氟乙基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，以給出7-[4-(2,2-二氟乙胺基)-5-甲氧基嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4S)-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1(2H)-吡啶基]乙氧基]喹唑-4-基胺基]戊基]噁唑啉-4-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 – 7.86 (m, 2H), 7.76 (d, J = 11.2 Hz,

1H), 6.42 – 6.05 (m, 2H), 3.98 (d, J = 16.4 Hz, 5H), 3.84 (dtt, J = 19.3, 9.3, 4.8 Hz, 2H), 1.82 – 1.43 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 599.3。

中間物24：N-[(1*R*)-1-(氰甲基)-4-羥基-丁基]胺甲酸三級丁酯之製備



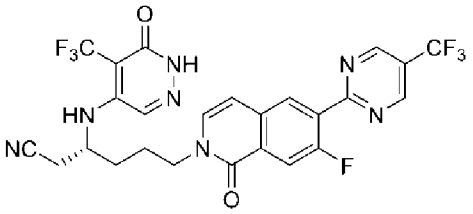
中間物24

【0625】　步驟1.將2-[(2*R*)-5-側氧基吡咯啶-2-基]乙腈(620 mg, 5.0 mmol)溶於1N HCl (25.0 mL)中，且將混合物在100℃下攪拌2.5小時。在冷卻之後，將反應蒸發至乾，並將殘餘物溶於PhMe中且再蒸發兩次。接著將殘餘物溶於THF (15.0 mL)及水(15.0 mL)中，並在環境溫度下攪拌。添加碳酸氫鈉(2.1 g, 25 mmol)，接著添加二碳酸二-三級丁酯(2.20 g, 10 mmol)並將反應攪拌16小時。接著將pH用10% $KHSO_4$調節至3，並將混合物用DCM (3x)萃取。將合併之有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾，並蒸發以提供**(4*R*)-4-(三級丁氧基羰基胺基)-5-氰基-戊酸**，假設定量轉化，其未經純化即繼續使用。

【0626】　**步驟2.**將粗製(4*R*)-4-(三級丁氧基羰基胺基)-5-氰基-戊酸溶於THF (20 mL)中，並添加TEA (0.77 mL, 5.5 mmol)。將溶液冷卻至0℃並快速攪拌。接著添加氯甲酸乙酯(0.53 mL, 5.5 mmol)且將反應額外攪拌一小時，之後將經沈澱之三乙胺鹽酸鹽濾出，並用少量THF洗滌。接著將濾液緩慢添加至硼氫化鈉(570 mg, 15 mmol)於THF (20 mL)及水(6 mL)中之0℃溶液中。在2小時之後，小心添加10% $KHSO_4$並將混合物用EtOAc萃取3×。將合併之有機物以

$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。將粗製物經由快速層析法（100%己烷→100% EtOAc）純化，以提供**N-[(1*R*)-1-(氰甲基)-4-羥基-丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS *m/z*: 229.0 $[M+H]^+$。

實例160：(3*R*)-6-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]己腈



實例160

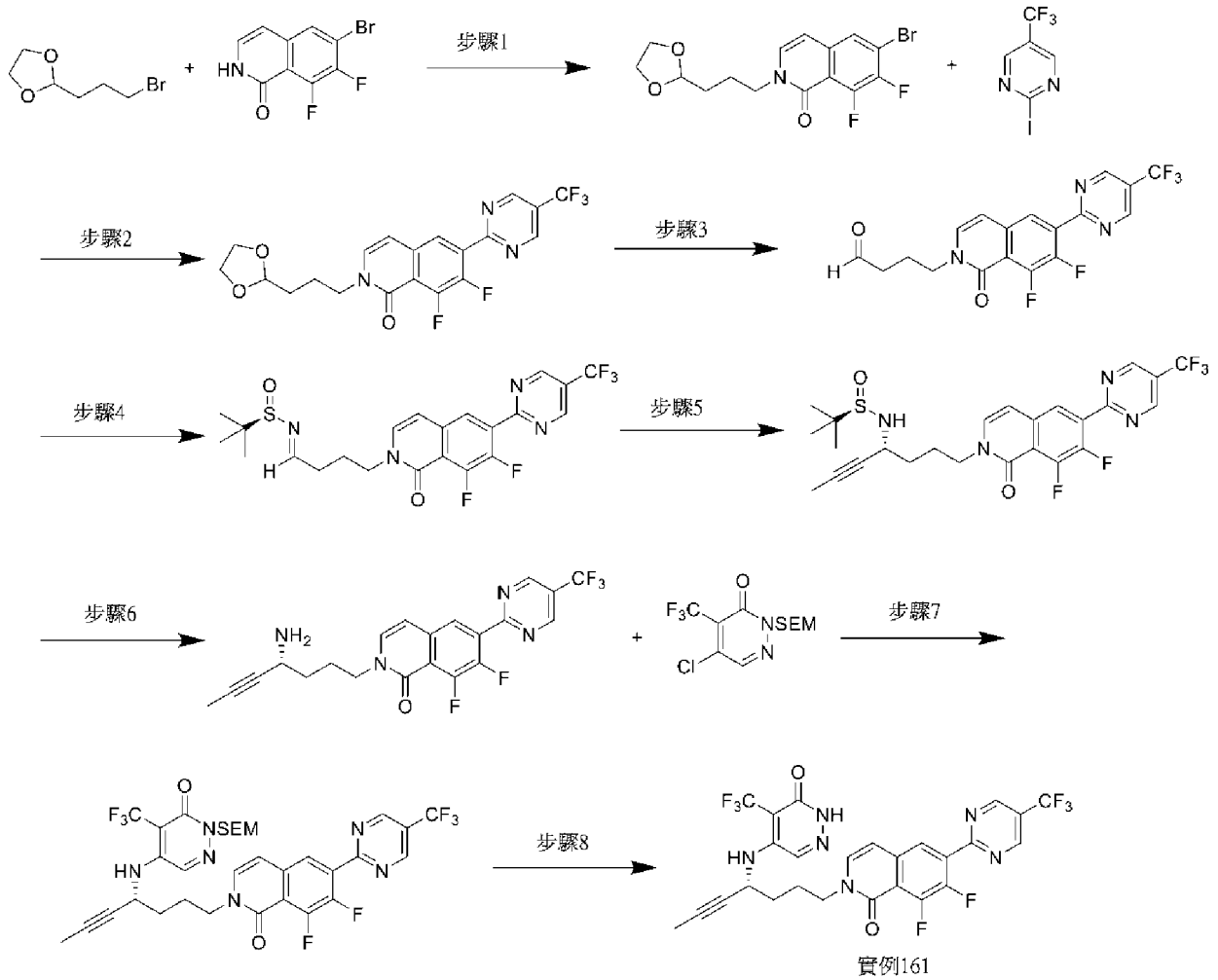
【0627】 如實例5步驟2至8中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0628】 **步驟2.**使用N-[(1*R*)-1-(氰甲基)-4-羥基-丁基]胺甲酸三級丁酯代替N-[(1*S*)-4-羥基-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯。

【0629】 **步驟5.**在完成硼化步驟後添加20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量），以給出(3*R*)-6-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]己烯腈。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.56 (s, 1H), 9.48 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.65 – 6.54 (m, 1H), 4.48 – 4.35 (m, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 2H), 2.95 – 2.79 (m, 2H), 1.80 – 1.55 (m, 4H)。

【0630】 ES/MS: *m/z* 582.2 $[M+H]^+$。

實例161：7,8-二氟-2-[(4*R*)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]庚-5-炔基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮之製備



實例161

【0631】 步驟1.將6-溴-7,8-二氟-2H-異喹啉-1-酮(750 mg, 2.9 mmol)及2-(3-溴丙基)-1,3-二氧戊環(0.43 mL, 3.2 mmol)溶於DMF (10 mL)中，並在環境溫度下攪拌。接著添加Cs_2CO_3 (1.9 g, 5.8 mmol)並將反應維持3.5小時，此時將其用水及EtOAc稀釋。將固體析出並濾出以給出純產物。接著將濾液用EtOAc萃取3次。將合併之有機物以$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發以給出黃色殘餘物。向此添加乙醚，並將混合物音波處理以產生白色固體，經由過濾收集該固體，以

給出第二產物**6-溴-2-[3-(1,3-二氧戊環-2-基)丙基]-7,8-二氟-異喹啉-1-酮**。ES/MS: *m/z* 373.9/375.9 $[M]^+$。

【0632】 **步驟2.**將小瓶裝入6-溴-2-[3-(1,3-二氧戊環-2-基)丙基]-7,8-二氟-異喹啉-1-酮(700 mg, 1.8 mmol)、1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵-二氯化鈀(II) (65 mg, 0.089 mmol)、乙酸鉀(530 mg, 5.4 mmol)、及雙(頻哪醇)二硼(1.4 g, 5.4 mmol)，並用乾燥氮氣沖洗。添加二噁烷(12 mL)，且將反應加熱至100℃達4.5小時。在冷卻之後，添加2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶(590 mg, 2.1 mmol)、CataCXium Pd G4 (66 mg, 0.089 mmol)、及碳酸鈉水溶液(2.0 M, 2.7 mL)，並將混合物用乾燥氮氣短暫地鼓泡。接著將反應在80℃下攪拌1小時，之後用EtOAc稀釋，並通過矽藻土塞過濾。將濾液蒸發，並將粗產物經由快速層析法純化，以提供呈黃色固體之**2-[3-(1,3-二氧戊環-2-基)丙基]-7,8-二氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。ES/MS: *m/z* 441.7 $[M]^+$。

【0633】 **步驟3.**將2-[3-(1,3-二氧戊環-2-基)丙基]-7,8-二氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(700 mg, 1.5 mmol)溶於丙酮(20 mL)及鹽酸水溶液(1N, 14 mL)中。將反應在60℃下攪拌75分鐘，之後冷卻至環境溫度並用水稀釋。經由過濾收集沈澱之固體，用最少的水及庚烷洗滌，並乾燥以提供**4-[7,8-二氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]丁醛**，其未經純化即使用。*m/z* 398.0 $[M+H]^+$。

【0634】 **步驟4.**將粗製4-[7,8-二氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]丁醛(600 mg, 1.5 mmol)、(*R*)-2-甲基丙烷-2-磺醯胺(270 mg, 2.3 mmol)、及硫酸銅(960 mg, 6.0 mmol)懸浮於DCM (14.0 mL)中，並在環境溫度下攪拌。在16小時之後，將固體經由過濾移除，用額外DCM洗滌，並蒸發濾

液。將殘餘物經由快速層析法（100%己烷→100% EtOAc）純化，以提供呈黃色固體之**(NE,*R*)-N-[4-[7,8-二氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]亞丁基]-2-甲基-丙烷-2-磺醯胺**。*m/z* 501.0 $[M+H]^+$。

【0635】 **步驟5.**將(NE,*R*)-N-[4-[7,8-二氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]亞丁基]-2-甲基-丙烷-2-磺醯胺(350 mg, 0.66 mmol)溶於DCM (14.0 mL)中，並將所得溶液冷卻至-78℃。接著緩慢添加1-丙炔基溴化鎂（0.5 M於THF中，1.6 mL），並將反應維持在-78℃下達30分鐘，之後溫熱至環境溫度且再攪拌1小時。將溶液冷卻至0℃，經由添加10% $KHSO_4$淬滅，並用EtOAc萃取3×。將合併之有機物以$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。將殘餘物經由快速層析法（100% DCM→100% ACN）純化，以提供呈黃色殘餘物之**(*R*)-N-[(1*R*)-1-[3-[7,8-二氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]丙基]丁-2-炔基]-2-甲基-丙烷-2-磺醯胺**。*m/z* 541.1 $[M+H]^+$。

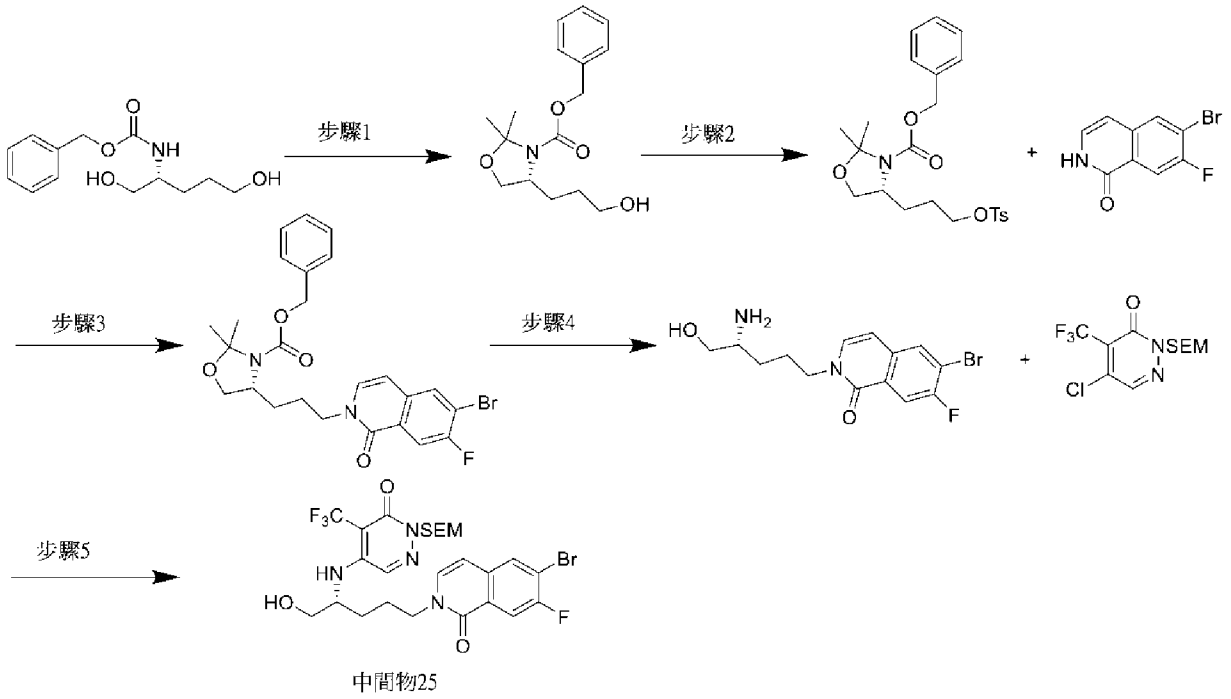
【0636】 **步驟6.**將(*R*)-N-[(1*R*)-1-[3-[7,8-二氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]丙基]丁-2-炔基]-2-甲基-丙烷-2-磺醯胺(78 mg, 0.14 mmol)溶於MeOH (1.0 mL)中，並將溶液在環境溫度下攪拌。接著添加鹽酸（4 M於二噁烷中，0.14 mL）。在1小時之後，將溶劑蒸發，以提供**2-[(4*R*)-4-胺基庚-5-炔基]-7,8-二氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。*m/z* 438.3 $[M+2H]^+$。

【0637】 **步驟7.**將2-[(4*R*)-4-胺基庚-5-炔基]-7,8-二氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(60 mg, 0.14 mmol)溶於DMF (1.0 mL)中，之後用5-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呯-3-酮(90 mg, 0.28 mmol)及DIPEA (0.24 mL, 1.4 mmol)處理。將反應在65℃下攪拌1小時，之後冷卻至環境溫度。添加10% $KHSO_4$水溶液並將混合物用EtOAc萃取3×。將合併之有機物用鹽水洗滌，

以$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。接著將殘餘物經由管柱層析法（100%己烷→100% EtOAc）純化，以提供**7,8-二氟-2-[(4*R*)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]庚-5-炔基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。*m/z* 729.2 $[M+H]^+$。

【0638】　**步驟8.**向7,8-二氟-2-[(4*R*)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]庚-5-炔基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(87 mg, 0.11 mmol)於DCM (2.0 mL)中之溶液中，添加TFA (0.10 mL, 1.1 mmol)。將反應攪拌一小時，接著在真空下移除揮發物。將所得殘餘物溶解於MeOH (1.0 mL)中，在環境溫度下攪拌，並用乙二胺(0.076 mL, 1.1 mmol)處理。在30分鐘之後，將反應濃縮並將殘餘物藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**7,8-二氟-2-[(4*R*)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]庚-5-炔基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.61 (s, 1H), 9.51 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.25 (dd, J = 6.7, 1.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.81 – 6.74 (m, 1H), 4.69 – 4.59 (m, 1H), 4.04 – 3.95 (m, 2H), 1.91 – 1.75 (m, 7H)。ES/MS: *m/z* 599.3 $[M+H]^+$。

中間物25：6-溴-7-氟-2-[(4*R*)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮



【0639】 **步驟1.**將*N*-[(1*R*)-4-羥基-1-(羥甲基)丁基]胺甲酸苄酯(17 g, 67 mmol)溶解於DCM (147 mL)及2,2-二甲氧基丙烷(100 mL)中。將溶液在環境溫度下攪拌，且添加對甲苯磺酸(1.3 g, 6.7 mmol)。在攪拌4小時之後，添加飽和Na_2HCO_3水溶液。將相分離，並將水層用DCM萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後蒸發。接著將殘餘物經由快速層析法（100%己烷→60% EtOAc）純化，以提供**(4*R*)-4-(3-羥丙基)-2,2-二甲基-噁唑啶-3-羧酸苄酯**。ES/MS: *m/z* 294.1 $[M+H]^+$。

【0640】 **步驟2.**將(4*R*)-4-(3-羥丙基)-2,2-二甲基-噁唑啶-3-羧酸苄酯(15.6 g, 51 mmol)溶於DCM (200 mL)中，並用TEA (14 mL, 100 mmol)處理，之後冷卻至0℃。接著添加DMAP (620 mg, 0.51 mmol)及對甲苯磺醯氯(12 g, 61 mmol)，並使反應緩慢溫熱至環境溫度且攪拌16小時，此時將其再次冷卻至0℃並用10% $KHSO_4$溶液處理。將此用DCM萃取3×，並將合併之有機物以Na_2SO_4

乾燥，過濾，並蒸發。將粗製殘餘物經由管柱層析法（100%己烷→60% EtOAc/Hex）純化，以提供**(4*R*)-2,2-二甲基-4-[3-(對甲苯磺醯基氧基)丙基]噁唑啶-3-羧酸苄酯**。ES/MS: *m/z* 448.1 $[M+H]^+$。

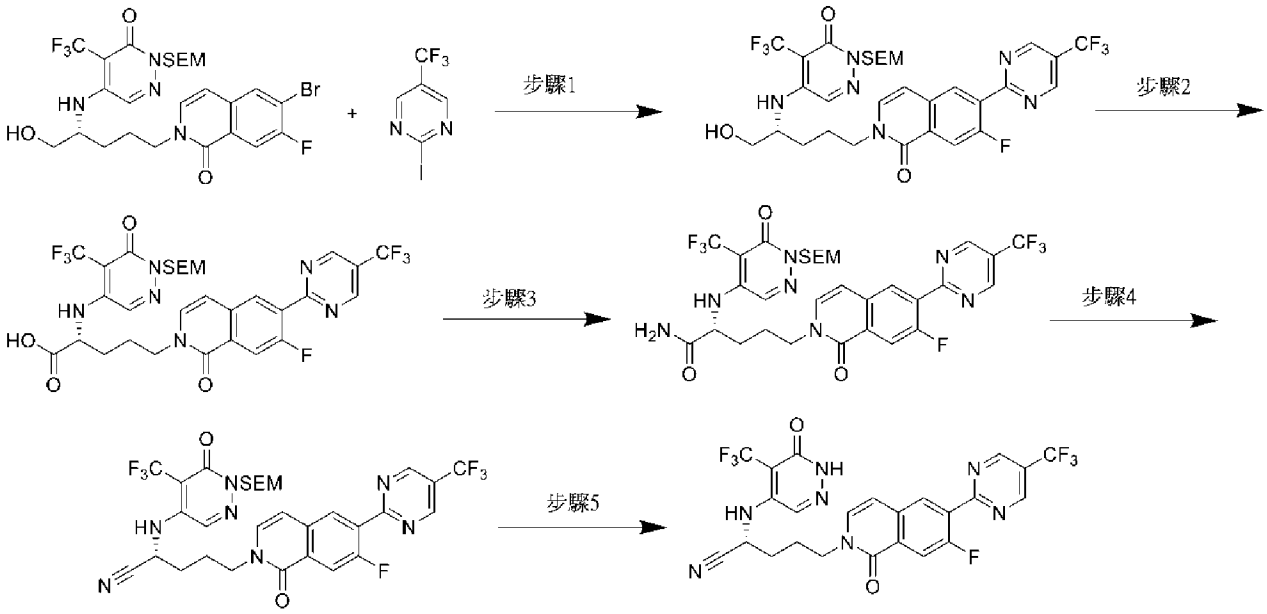
【0641】 **步驟3.**將(4*R*)-2,2-二甲基-4-[3-(對甲苯磺醯基氧基)丙基]噁唑啶-3-羧酸苄酯(10.2 g, 22 mmol)、6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮(6.0 g, 25 mmol)、及Cs_2CO_3 (14 g, 43 mmol)懸浮於DMF (61 mL)中，並在環境溫度下攪拌5小時。接著將反應用水稀釋並用EtOAc萃取3x。將合併之有機物用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。將粗製殘餘物經由管柱層析法（100%己烷→60% EtOAc/Hex）純化，以提供**(4*R*)-4-[3-(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)丙基]-2,2-二甲基-噁唑啶-3-羧酸苄酯**。ES/MS: *m/z* 517.1/519.0 $[M+H]^+$。

【0642】 **步驟4.**將(4R)-4-[3-(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)丙基]-2,2-二甲基-噁唑啶-3-羧酸苄酯(8.4 g, 15.4 mmol)懸浮於鹽酸水溶液(6 N, 51 mL)中，並將混合物在105℃下攪拌2小時。將反應冷卻至0℃，且用12 N NaOH水溶液將pH調節至約9至10。接著將懸浮液用3:1之DCM:MeOH混合物萃取8x，同時監測水相之pH並用2N NaOH調節以維持pH為約9至10。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，並蒸發以提供粗製**2-[(4*R*)-4-胺基-5-羥基-戊基]-6-溴-7-氟-異喹啉-1-酮**，其未經純化即使用。ES/MS: *m/z* 343.0/345.0 $[M+H]^+$。

【0643】 **步驟5.**將2-[(4*R*)-4-胺基-5-羥基-戊基]-6-溴-7-氟-異喹啉-1-酮(15.4 mmol)及5-氯-4-(三氟甲基)-2 -(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-3-酮(7.3 g, 20 mmol)溶解於DMF (56 mL)中，並將溶液用DIPEA (8.0 mL, 46 mmol)處理，之後溫熱至60℃。在攪拌75分鐘之後，將反應冷卻，用水及10% $KHSO_4$水溶液稀釋，並用EtOAc萃取3×。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，

過濾，並蒸發。將粗製殘餘物經由管柱層析法（100%已烷→100% EtOAc）純化，以提供**6-溴-7-氟-2-[(4*R*)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮**。ES/MS: *m/z* 635.2/637.2 $[M+H]^+$。

實例162：(2R)-5-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊腈



實例162

【0644】 步驟1.將小瓶裝入6-溴-7-氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮(165 mg, 0.25 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) (9.0 mg, 0.012 mmol)、乙酸鉀(73 mg, 0.74 mmol)、及雙(頻哪醇)二硼(160 mg, 0.74 mmol)，並用乾燥氮氣沖洗。添加二噁烷(1.2 mL)，且將反應加熱至100℃達1.5小時。在冷卻之後，添加2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶(81 mg, 0.30 mmol)、CataCXium Pd G4 (9.0 mg, 0.012

mmol)、及碳酸鈉水溶液(2.0 M, 0.37 mL)，並將混合物用乾燥氮氣短暫地鼓泡。接著將反應在80℃下攪拌1小時，之後用EtOAc稀釋，並通過矽藻土塞過濾。將濾液蒸發，並將粗製物經由快速層析法純化，以提供**7-氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。ES/MS: *m/z* 703.3 $[M+H]^+$。

【0645】　**步驟2.**將7-氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(120 mg, 0.16 mmol)溶解於二噁烷(0.43 mL)及水(50 μL)中，並在環境溫度下攪拌。接著添加TEMPO (1.3 mg, 8 μmol)及碘苯二乙酸酯(115 mg, 0.36 mmol)。在攪拌1.5小時之後，將反應用10% $KHSO_4$稀釋，並用EtOAc萃取3×。將合併之有機物以$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發以提供**(2R)-5-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊酸**，其未經純化即立即使用。ES/MS: *m/z* 717.3 $[M+H]^+$。

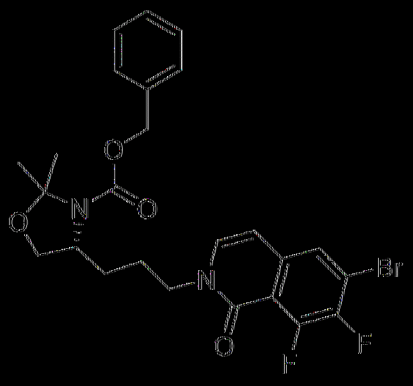
【0646】　**步驟3.**將(2R)-5-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊酸(0.16 mmol)及HATU (76 mg, 0.32 mmol)溶於DMF (1.6 mL)及DIPEA (85 μL, 0.49 mmol)中，並將溶液在環境溫度下攪拌。接著添加氨水（0.5 M於二噁烷中，0.97 mL）且將反應維持在環境溫度下。在1小時及1.5小時之後添加額外部分之HATU、DIPEA、及氨水。在總共2小時之後，將反應用水稀釋並用EtOAc萃取3x。將合併之有機物用10% $KHSO_4$及鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發，以提供粗製物**(2R)-5-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-**

異喹啉基]-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呾-4-基]胺基]戊醯胺，其未經純化即使用。*m/z* 716.3 $[M+H]^+$。

【0647】 **步驟4.**將(2R)-5-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呾-4-基]胺基]戊醯胺(0.16 mmol)溶於DMF (0.8 mL)中，並在0℃下攪拌。裝入三聚氰氯(42 mg, 0.23 mmol)並將反應攪拌45分鐘，之後用EtOAc稀釋。將混合物用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，接著以$MgSO_4$乾燥。接著將此過濾並在真空下濃縮。將粗製物經由快速層析法（100%己烷→100% EtOAc）純化，以提供**(2R)-5-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呾-4-基]胺基]戊腈**。*m/z* 698.2 $[M+H]^+$。

【0648】 **步驟5.**將(2R)-5-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呾-4-基]胺基]戊腈(75 mg, 0.096 mmol)溶於DCM (2.5 mL)中，並在環境溫度下攪拌。添加TFA (74 µL, 0.96 mmol)並將反應維持1.5小時，此時直接添加乙二胺(96 µL, 0.14 mmol)。再過20分鐘之後，將反應蒸發並將殘餘物藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**(2R)-5-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒呾-4-基]胺基]戊腈**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.84 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.45 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.09 – 8.00 (m, 2H), 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.24 – 5.14 (m, 1H), 4.07 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.10 – 1.94 (m, 2H), 1.93 – 1.79 (m, 2H)。ES/MS: *m/z* 568.3 $[M+H]^+$。

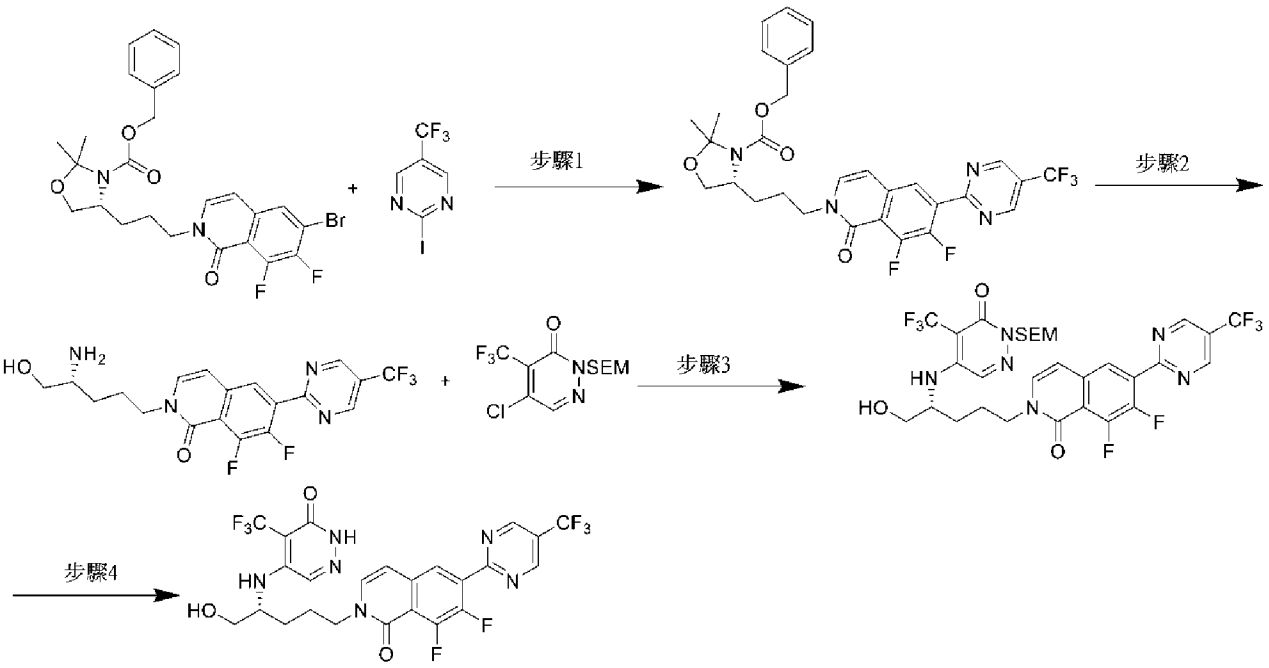
中間物26：(4R)-4-[3-(6-溴-7,8-二氟-1-側氧基-2-異喹啉基)丙基]-2,2-二甲基-噁唑啶-3-羧酸苄酯



中間物26

[0649] 如中間物25之步驟1至3中所述，使用6-溴-7,8-二氟-2H-異喹啉-1-酮代替6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮，合成標題化合物。ES/MS: *m/z* 535.1/537.0 [M+H]$^+$。

實例163：7,8-二氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮



【0650】 步驟1.將小瓶裝入(4R)-4-[3-(6-溴-7,8-二氟-1-側氧基-2-異喹啉基)丙基]-2,2-二甲基-噁唑啶-3-羧酸苄酯(624 mg, 0.11 mmol)、1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵-二氯化鈀(II) (41 mg, 0.055 mmol)、乙酸鉀(325 mg, 3.3 mmol)、及雙(頻哪醇)二硼(840 mg, 3.3 mmol)，並用乾燥氮氣沖洗。添加二噁烷(5.6 mL)，且將反應加熱至100℃達1.5小時。在冷卻之後，添加2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶(364 mg, 1.3 mmol)、CataCXium Pd G4 (41 mg, 0.055 mmol)、及碳酸鈉水溶液(2.0 M, 1.7 mL)，並將混合物用乾燥氮氣短暫地鼓泡。接著將反應在80℃下攪拌45分鐘之後用EtOAc稀釋，並通過矽藻土塞過濾。將濾液蒸發，並將粗製物經由快速層析（100%己烷→80% EtOAc/Hex）純化，以提供**(4R)-4-[3-[7,8-二氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]丙基]-2,2-二甲基-噁唑啶-3-羧酸苄酯**。ES/MS: *m/z* 603.2 $[M+H]^+$。

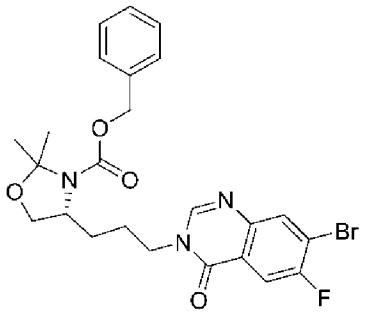
【0651】 步驟2. (4R)-4-[3-[7,8-二氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]丙基]-2,2-二甲基-噁唑啶-3-羧酸苄酯(927 mg, 1.5 mmol)懸浮於鹽酸水溶液(6 N, 4.9 mL)中，並將混合物在105℃下攪拌4小時。將反應冷卻至0℃，且用2 N NaOH水溶液將pH調節至約9至10。接著經由過濾收集沉澱物，用最少的水及庚烷洗滌，並在真空下乾燥以提供**2-[(4R)-4-胺基-5-羥基-戊基]-7,8-二氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**，其未經純化即使用。ES/MS: *m/z* 429.0 $[M+H]^+$。

【0652】 **步驟3.**將2-[(4R)-4-胺基-5-羥基-戊基]-7,8-二氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(422 mg, 0.99 mmol)及5-氯-4-(三氟甲基)-2 -(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-3-酮(602 mg, 1.3 mmol)溶解於DMF (4.5 mL)中，並將溶液用DIPEA (0.52 mL, 3.0 mmol)處理，之後溫熱至60℃。在攪拌75分鐘之後，將反應冷卻，用水及10% $KHSO_4$水溶液稀釋，並用EtOAc萃取3×。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。將粗製殘餘物經由管柱層析法（100%已烷→100% EtOAc）純化，以提供**7,8-二氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。ES/MS: *m/z* 721.3 $[M+H]^+$。

【0653】 **步驟4.**將7,8-二氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(75 mg, 0.099 mmol)溶解於DCM (1.0 mL)中，並在環境溫度下攪拌。添加TFA (76 µL, 0.99 mmol)並將反應維持30分鐘，此時將其蒸發至乾。將殘餘物溶解於MeOH (1.0 mL)中且用乙二胺(66 µL, 0.99 mmol)處理。在30分鐘之後，將反應蒸發，並將殘餘物藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，

0.1% TFA）純化，以提供**7,8-二氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒呾-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.24 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.31 – 6.20 (m, 1H), 4.00 – 3.86 (m, 3H), 3.52 – 3.42 (m, 2H), 1.82 – 1.67 (m, 2H), 1.64 – 1.51 (m, 2H)。ES/MS: *m/z* 591.3 $[M+H]^+$。

中間物26：(4R)-4-[3-(7-溴-6-氟-4-側氧基-喹唑啉-3-基)丙基]-2,2-二甲基-噁唑啶-3-羧酸苄酯

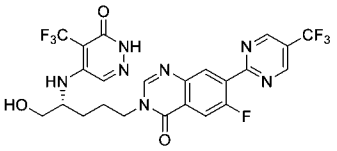
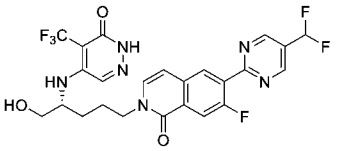
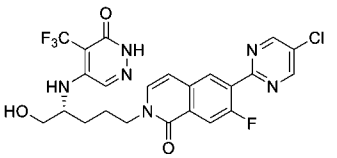
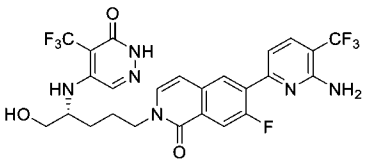


中間物26

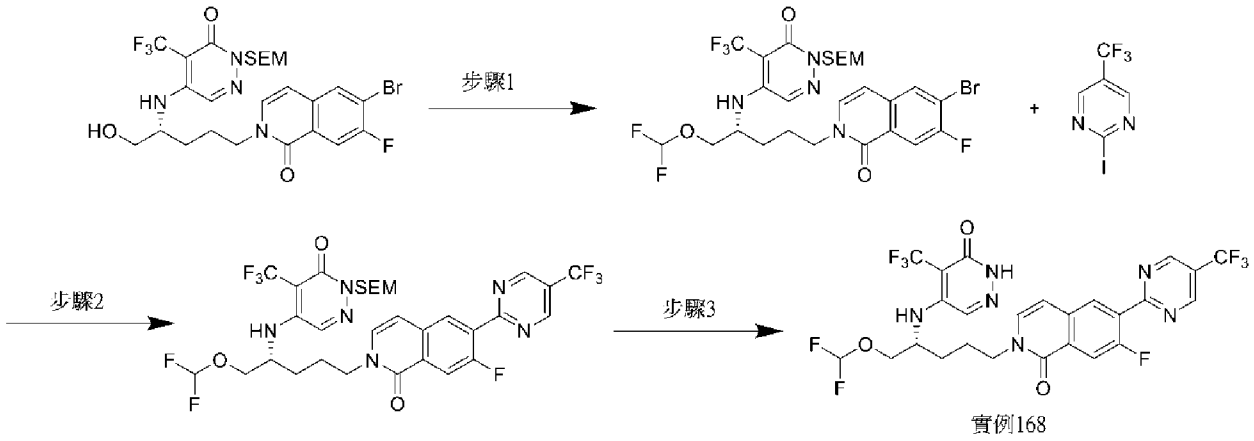
【0654】 如中間物25之步驟1至3中所述，使用7-溴-6-氟-3H-喹唑啉-4-酮代替6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮，合成標題化合物。ES/MS: *m/z* 518.1/520.0 $[M+H]^+$。

【0655】 以下實例如實例163中所述或上述程序之修改自對應的中間物合成。

實例編號	結構	中間物編號	^{1}H NMR/MS $[M+H]^+$

164		26	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.31 – 6.21 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.96 – 3.86 (m, 1H), 3.52 – 3.41 (m, 2H), 1.86 – 1.69 (m, 2H), 1.65 – 1.52 (m, 2H)。ES/MS: *m/z* 591.3 $[M+H]^+$。
165		25	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.25 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.31 – 6.22 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.47 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.64 – 1.51 (m, 2H)。
166		25	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.00 – 7.88 (m, 3H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (br s, 2H), 6.30 – 6.21 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 3.51 – 3.41 (m, 2H), 1.84 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.49 (m, 2H)。ES/MS: *m/z* 539.2 $[M+H]^+$
167		25	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.00 – 7.88 (m, 3H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (br s, 2H), 6.30 – 6.21 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 3.51 – 3.41 (m, 2H), 1.84 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.49 (m, 2H)。ES/MS: *m/z* 587.2 $[M+H]^+$

實例168：2-[(4R)-5-(二氟甲氧基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吋-4-基]胺基]戊基]-7-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮



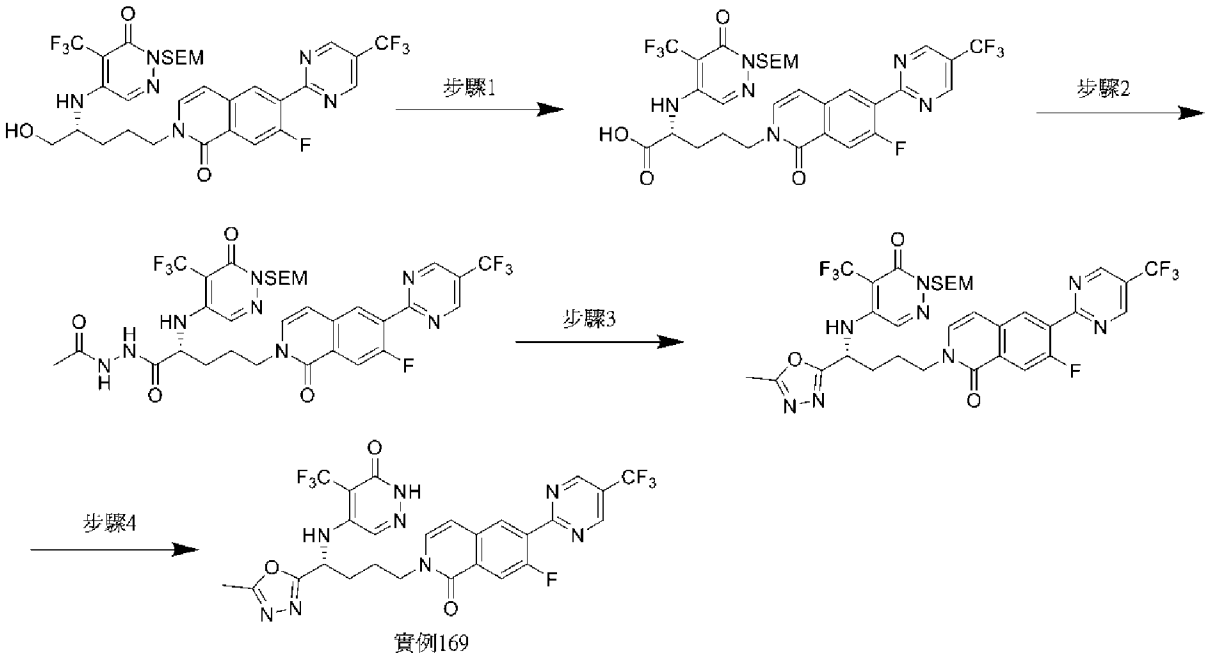
【0656】 步驟1.將6-溴-7-氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吋-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮(250 mg, 0.37 mmol)及乙酸鉀(293 mg, 3.0 mmol)溶於DCM (2.0 mL)及水(2.0 mL)中，並快速攪拌。接著添加(溴二氟甲基)三甲基矽烷(0.23 mL, 1.5 mmol)。在7小時及24小時添加額外部分之乙酸鉀及(溴二氟甲基)三甲基矽烷。在總反應時間為27小時之後，添加水，並將反應用DCM萃取3x。將合併之有機物以$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發。將粗製殘餘物經由管柱層析法（100%己烷→100% EtOAc）純化，以提供**6-溴-2-[(4R)-5-(二氟甲氧基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吋-4-基]胺基]戊基]-7-氟-異喹啉-1-酮**。ES/MS: *m/z* 685.2/687.1 $[M+H]^+$。

【0657】 **步驟2.**將小瓶裝入6-溴-2-[(4R)-5-(二氟甲氧基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吋-4-基]胺基]戊基]-7-氟-異喹啉-1-酮(235 mg, 0.33 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) (12 mg, 0.016

mmol)、乙酸鉀(96 mg, 0.98 mmol)、及雙(頻哪醇)二硼(250 mg, 0.98 mmol)，並用乾燥氮氣沖洗。添加二噁烷(3.3 mL)，且將反應加熱至100℃達16小時。在冷卻之後，添加2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶(107 mg, 0.39 mmol)、CataCXium Pd G4 (12 mg, 0.016 mmol)、及碳酸鈉水溶液(2.0 M, 0.49 mL)，並將混合物用乾燥氮氣短暫地鼓泡。接著將反應在80℃下攪拌3小時，之後用EtOAc稀釋，並通過矽藻土塞過濾。將濾液蒸發，並將粗製物經由快速層析法（100%己烷→80% EtOAc/Hex）純化，以提供**2-[(4R)-5-(二氟甲氧基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**ES/MS: *m/z* 753.2 $[M+H]^+$。

【0658】　**步驟3.**將2-[(4R)-5-(二氟甲氧基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(281 mg, 0.30 mmol)溶解於DCM (5.0 mL)中，並在環境溫度下攪拌。添加TFA (0.45 mL, 6.0 mmol)並將反應維持1小時，此時將其蒸發至乾。將殘餘物溶解於MeOH (2.5 mL)中且用乙二胺(0.20 mL, 3.0 mmol)處理。在30分鐘之後，將反應蒸發，並將殘餘物藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**2-[(4R)-5-(二氟甲氧基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 – 6.45 (m, 2H), 6.45 – 6.36 (m, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.96 – 3.87 (m, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.69 – 1.51 (m, 2H)。ES/MS: *m/z* 623.3 $[M+H]^+$。

實例169：7-氟-2-[(4R)-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]丁基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮



【0659】 步驟1.將7-氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(75 mg, 0.10 mmol)溶解於二噁烷(0.27 mL)及水(30 µL)中，並在環境溫度下攪拌。接著添加TEMPO (0.80 mg, 5.1 µmol)及碘苯二乙酸酯(72.0 mg, 0.22 mmol)。在攪拌18小時之後，將反應用10% $KHSO_4$稀釋，並用EtOAc萃取3×。將合併之有機物以$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發以提供**(2R)-5-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊酸**，其未經純化即立即使用。ES/MS: *m/z* 717.3 $[M+H]^+$。

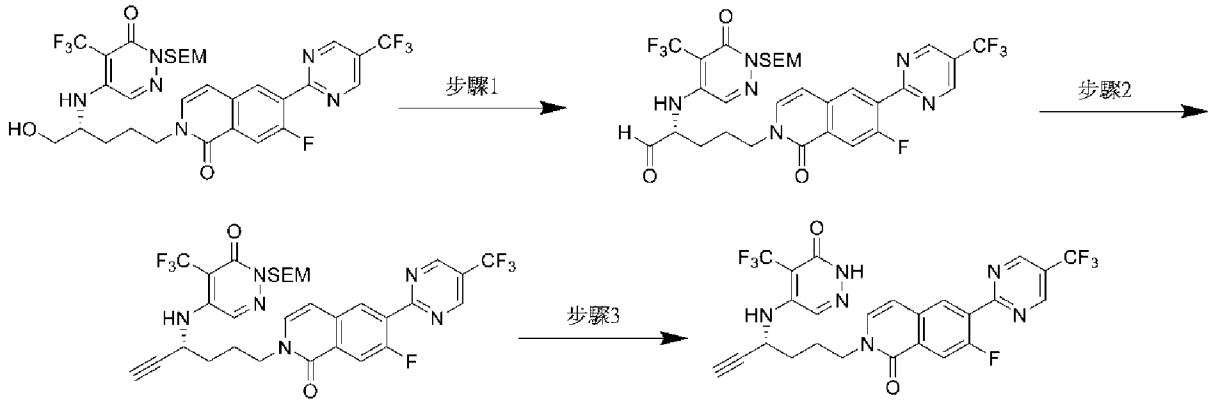
【0660】 **步驟2.**將(2R)-5-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呯-4-基]胺基]戊酸(0.10 mmol)、乙醯肼(11 mg, 0.13 mmol)、及HATU (48 mg, 0.20 mmol)溶於DMF (1.0 mL)及DIPEA (53 µL, 0.30 mmol)中，並將溶液在環境溫度下攪拌。在2小時之後，將反應用水稀釋並用EtOAc萃取3x。將合併之有機物用10% $KHSO_4$及鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾，並蒸發，以提供粗製**(2R)-N'-乙醯基-5-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呯-4-基]胺基]戊醯肼**，其未經純化即使用。m/z 716.3 [M+H]+。

【0661】 **步驟3.**將(2R)-N'-乙醯基-5-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呯-4-基]胺基]戊醯肼(0.10 mmol)溶於DCM (1.0 mL)中，並在環境溫度下攪拌。裝入Burgess試劑(48 mg, 0.20 mmol)及DIPEA (35 µL, 0.20 mmol)。在22小時及26小時添加額外部分之Burgess試劑及DIPEA。在總共40小時之後，將反應用10% $KHSO_4$稀釋並用DCM萃取3x。將合併之有機物以$MgSO_4$乾燥，過濾，並在真空下濃縮。接著將粗製物經由快速層析法（100%己烷→100% EtOAc）純化，以提供**7-氟-2-[(4R)-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呯-4-基]胺基]丁基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。*m/z* 755.3 $[M+H]^+$。

【0662】 **步驟4.**將7-氟-2-[(4R)-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呯-4-基]胺基]丁基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(46 mg, 0.058 mmol)溶解於DCM (2.0 mL)中，並在環

境温度下攪拌。添加TFA (44 μL, 0.58 mmol)並將反應維持40分鐘，此時將其蒸發至乾。將殘餘物溶解於MeOH (1.0 mL)中且用乙二胺(39 μL, 0.58 mmol)處理。在25分鐘之後，將反應蒸發，並將殘餘物藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**7-氟-2-[(4R)-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]丁基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.67 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.49 – 5.38 (m, 1H), 4.06 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.19 – 2.03 (m, 2H), 1.96 – 1.77 (m, 2H)。ES/MS: *m/z* 625.3 $[M+H]^+$。

實例170：7-氟-2-[(4R)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]己-5-炔基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮



實例170

【0663】　步驟1.將7-氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-

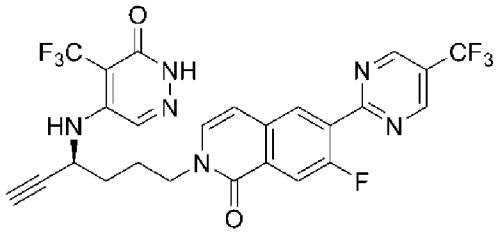
酮(127 mg, 0.17 mmol)溶解於DCM (3.5 mL)中，並在0℃下攪拌。接著添加DMP (80 mg, 0.19 mmol)。在攪拌16小時之後，添加DMP (22 mg, 0.051 mmol)並將反應額外攪拌6小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並將混合物用DCM萃取3x。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，並蒸發以提供**(2R)-5-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊醛**，其未經純化即立即使用。ES/MS: *m/z* 733.3 $[M+OMe+H]^+$。

【0664】 **步驟2.**將(2R)-5-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊醛(0.17 mmol)及碳酸鉀(95 mg, 0.69 mmol)懸浮於MeOH (3.0 mL)中，並將混合物在環境溫度下攪拌。將(1-重氮基-2-側氧基-丙基)-磷酸二甲酯(40 mg, 0.21 mmol)添加於MeOH (0.75 mL)中，並將反應攪拌20小時，之後用EtOAc稀釋並濾出固體。將濾液蒸發以提供粗製材料，其經由快速層析法（100%己烷→100% EtOAc）純化，以提供不純之**7-氟-2-[(4R)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2 -三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]己-5-炔基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**，其係原樣使用。*m/z* 697.3 $[M+H]^+$。

【0665】 **步驟3.**將7-氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]己-5-炔基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(38 mg, 0.054 mmol)溶解於DCM (2.0 mL)中，並在環境溫度下攪拌。添加TFA (41 µL, 0.54 mmol)並將反應維持1.5小時，此時將其蒸發至乾。將殘餘物溶解於MeOH (1.0 mL)中且用乙二胺(36 µL, 0.54 mmol)處理。在25分鐘之後，將反應蒸發，並將殘餘物藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水

中，0.1% TFA）純化，以提供**7-氟-2-[(4R)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]己-5-炔基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.65 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.45 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 – 6.80 (m, 2H), 4.77 – 4.66 (m, 1H), 4.11 – 3.99 (m, 2H), 3.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 1.95 – 1.76 (m, 4H)。ES/MS: *m/z* 567.3[M+H]$^+$。

實例171：7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]己-5-炔基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮

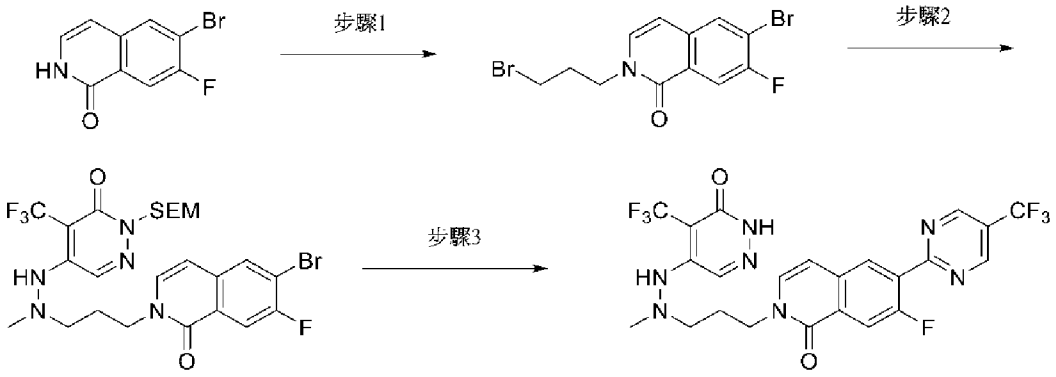


實例171

【0666】　如實例170中所述，使用7-氟-2-[(4S)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1酮代替7-氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮作為起始材料，合成標題化合物。此材料自N-[(1S)-4-羥基-1-(羥甲基)丁基]胺甲酸三級丁酯代替N-[(1*R*)-4-羥基-1-(羥甲基)丁基]胺甲酸苄酯製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.65 (s, 1H), 9.51 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.25 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.90 – 6.79 (m, 2H), 4.77 – 4.66 (m, 1H),

4.04 – 3.96 (m, 2H), 3.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 1.95 – 1.77 (m, 4H)。ES/MS: *m/z* 585.3 $[M+H]^+$。

實例172：7-氟-2-(3-(1-甲基-2-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)肼基)丙基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮



實例172

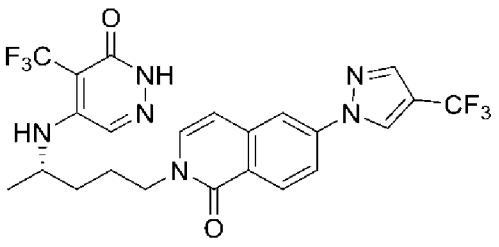
【0667】 **步驟1.**將1,3-二溴丙烷(4.2 mL, 41 mmol)添加至6-溴-7-氟異喹啉-1-酮(500 mg, 2.1 mmol)及碳酸銫(1.35 g, 4.1 mmol)於DMF (8.0 mL)中之混合物中。在環境溫度下攪拌整夜之後，將反應倒入$NaHCO_3$水溶液中，並萃取至EtOAc (3x)中。將合併之萃取物用鹽水洗滌，濃縮，並藉由快速層析法（EtOAc /己烷）純化，以提供6-溴-2-(3-溴丙基)-7-氟-異喹啉-1-酮。ES/MS m/z: 364.1 $[M+H]^+$。

【0668】 **步驟2.**將6-溴-2-(3-溴丙基)-7-氟-異喹啉-1-酮(100 mg, 0.28 mmol)、甲肼(0.02 mL, 0.30 mmol)、碳酸銫(180 mg, 0.55 mmol)、及碘化鈉(57 mg, 0.38 mmol)合併於DMF (1.0 mL)中，並加熱至50℃。在一小時之後，使反應冷卻至環境溫度。添加5-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-

3-酮(279 mg, 0.85 mmol)及DIEA (0.14 mL, 0.83 mmol)，並將所得混合物在50℃下加熱20分鐘，接著在環境溫度下攪拌4天。將反應倒入水中並萃取至EtOAc (3x)中。將合併之萃取物用鹽水洗滌，濃縮，並藉由快速層析法（3:1 EtOAc/EtOH於己烷中）純化，以提供6-溴-7-氟-2-[3-[甲基-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呾-4-基]胺基]胺基]丙基]異喹啉-1-酮。ES/MS m/z: 620.1 $[M+H]^+$。

【0669】 **步驟3.**6-溴-7-氟-2-[3-[甲基-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呾-4-基]胺基]胺基]丙基]異喹啉-1-酮經受實例17步驟3中之條件，使用2-碘-5 -(三氟甲基)嘧啶代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，並與嘧啶一起添加10 mol%的XPhos Pd G4。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.46 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 – 8.06 (m, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.12 – 3.94 (m, 2H), 2.95 – 2.83 (m, 1H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.82 (p, J = 7.1 Hz, 2H)。ES/MS m/z: 558.3 $[M+H]^+$。

實例173：(S)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒呾-4-基)胺基)戊基)-6-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)異喹啉-1(2H)-酮



實例173

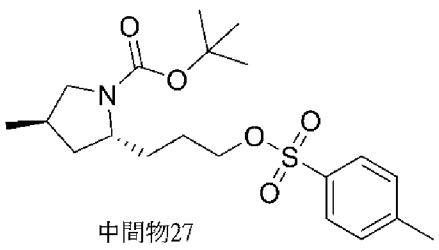
【0670】 如實例5中所述合成標題化合物，但有以下變化：

步驟4至5替換為以下條件。

【0671】 將N-[(1S)-4-(6-溴-1-側氧基-2-異喹啉基)-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯(90 mg, 0.22 mmol)、4-(三氟甲基)-1H-吡唑(36 mg, 0.26 mmol)、tBu-XPhos Pd G3 (15 mg, 0.02 mmol)、碳酸銫(143 mg, 0.44 mmol)、及二噁烷(.0 mL)合併，並用氮氣吹掃。將反應加熱至100℃達20小時，接著吸附至isolute上並藉由快速層析法純化，用於己烷中之0至100% EtOAc洗提，以提供N-[(1S)-1-甲基-4-[1-側氧基-6-[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]-2-異喹啉基]丁基]胺甲酸三級丁酯。ES/MS m/z: 465.2 $[M+H]^+$。

【0672】 **步驟6.**使用於二噁烷中之HCl代替於DCM中之TFA。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.41 – 6.31 (m, 1H), 4.05 – 3.92 (m, 3H), 1.82 – 1.60 (m, 3H), 1.57 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 527.3 $[M+H]^+$。

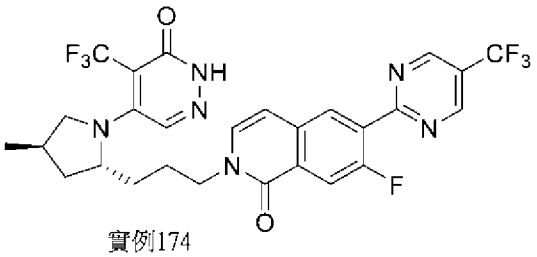
中間物27：(2R,4R)-4-甲基-2-(3-(甲苯磺醯基氧基)丙基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯之製備



中間物27

【0673】 如中間物3中所述，使用(2S,4R)-2-(羥甲基)-4-甲基吡咯啶-1-羧酸三級丁酯代替(1R,2S,5S)-2-(羥甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸三級丁酯，合成標題化合物。ES/MS m/z: 398.1 $[M+H]^+$。

實例174：7-氟-2-(3-((2R,4R)-4-甲基-1-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒𠯿-4-基)吡咯啶-2-基)丙基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮



實例174

【0674】 如實例17中所述合成標題化合物，但有以下變化：

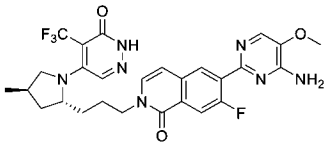
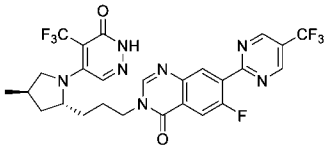
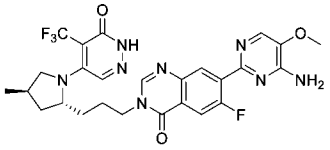
【0675】 **步驟1**使用6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮，且(2R,4R)-4-甲基-2-(3-(甲苯磺醯基氧基)丙基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯代替(S)-4-((三級丁氧基羰基)胺基)戊基4-甲基苯磺酸酯

【0676】 **步驟3**.使用2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，且10 mol%的[1,1'-雙(二-三級丁基磷基)二茂鐵]二氯化鈀(II)用於硼化，及20 mol %的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.07 – 8.00 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.48 – 4.29 (m, 1H), 4.09 – 3.91 (m, 2H), 3.78 – 3.65 (m, 1H), 2.83 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.42 –

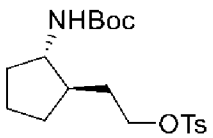
2.30 (m, 1H), 1.87 – 1.58 (m, 5H), 1.52 – 1.37 (m, 1H), 0.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

ES/MS: *m/z* 597.3 $[M+H]^+$。

【0677】 以下實例如實例174中所述或上述程序之修改自對應的中間物合成。

實例編號	結構	^{1}H NMR/MS $[M+H]^+$
175		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.44 – 4.37 (m, 1H), 4.02 – 3.98 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.72 – 3.69 (m, 1H), 2.83 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.42 – 2.29 (m, 1H), 1.87 – 1.55 (m, 5H), 1.52 – 1.37 (m, 1H), 0.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 574.3 $[M+H]^+$。
176		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.45 – 4.34 (m, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 2H), 3.77 – 3.66 (m, 1H), 2.84 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.41 – 2.31 (m, 1H), 1.84 – 1.63 (m, 5H), 1.53 – 1.41 (m, 1H), 0.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 598.3 $[M+H]^+$。
177		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.44 – 4.37 (m, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.75 – 3.64 (m, 1H), 2.83 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.41 – 2.29 (m, 1H), 1.87 – 1.59 (m, 5H), 1.53 – 1.40 (m, 1H), 0.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 575.3 $[M+H]^+$。

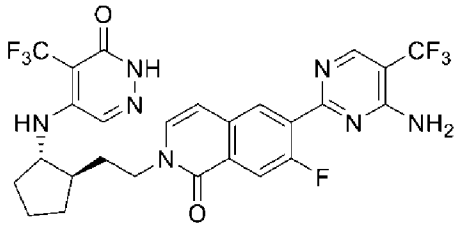
中間物28：2-((1R,2S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)環戊基)乙基4-甲基苯磺酸酯



中間物28

【0678】 如中間物14 2-((1R,2S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)環丁基)乙基4-甲基苯磺酸酯中所述，使用(1R,2S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)環戊烷-1-羧酸代替(1S,2S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)環丁烷-1-羧酸，合成2-((1R,2S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)環戊基)乙基4-甲基苯磺酸酯。ES/MS *m/z*: 406.32 $[M+Na]^+$。

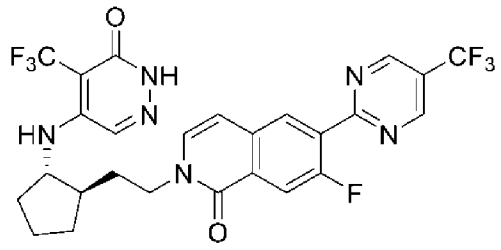
實例178：6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(2-((1R,2S)-2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環戊基)乙基)異喹啉-1(2H)-酮



實例178

【0679】 如實例17中所述，使用2-((1R,2S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)環戊基)乙基4-甲基苯磺酸酯、6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮、及2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺，合成6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(2-((1R,2S)-2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環戊基)乙基)異喹啉-1(2H)-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.3, 3.7 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.85 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 2.09 – 1.84 (m, 3H), 1.72 – 1.46 (m, 4H), 1.36 – 1.22 (m, 1H)。ES/MS *m/z*: 598.30 $[M+H]^+$。

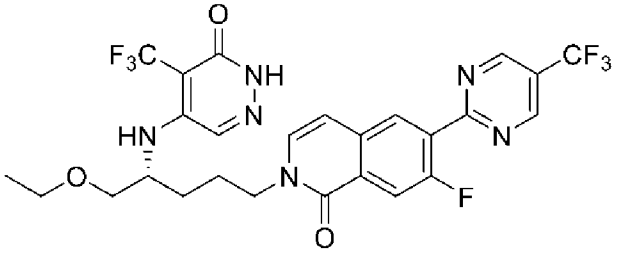
實例179：7-氟-2-(2-((1R,2S)-2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環戊基)乙基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮



實例179

【0680】 如實例17中所述，使用2-((1R,2S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)環戊基)乙基4-甲基苯磺酸酯、6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮、及2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，合成7-氟-2-(2-((1R,2S)-2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環戊基)乙基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.52 – 6.43 (m, 1H), 4.00 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.85 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 2.10 – 1.86 (m, 4H), 1.73 – 1.46 (m, 4H), 1.36 – 1.22 (m, 1H)。ES/MS *m/z*: 583.30 $[M+H]^+$。

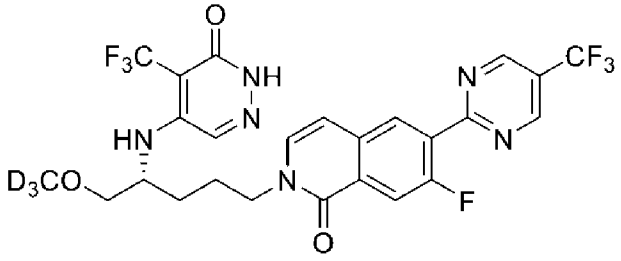
實例180：(R)-2-(5-乙氧基-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮



實例180

【0681】 如實例135中所述，使用碘乙烷代替步驟1中之碘甲烷合成標題化合物，以提供**(R)-2-(5-乙氧基-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)戊基)-7-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.46 – 8.41 (m, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 – 6.82 (m, 1H), 6.32 – 6.24 (m, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 4.04 – 3.97 (m, 2H), 3.47 – 3.37 (m, 4H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 601.3 [M+H]。

實例181：(R)-7-氟-2-(5-(甲氧基-d3)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)戊基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮

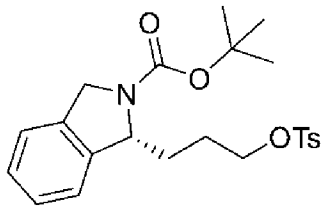


實例181

【0682】 如實例135中所述，使用碘甲烷-d3代替步驟1中之碘甲烷合成標題化合物，以提供**(R)-7-氟-2-(5-(甲氧基-d3)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)戊基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮**。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.44 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 8.36 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 6.71 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.81 –

5.72 (m, 1H), 4.05 – 4.00 (m, 2H), 3.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.48 – 3.41 (m, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.72 – 1.58 (m, 2H)。ES/MS *m/z*: 590.1 [M+H]。

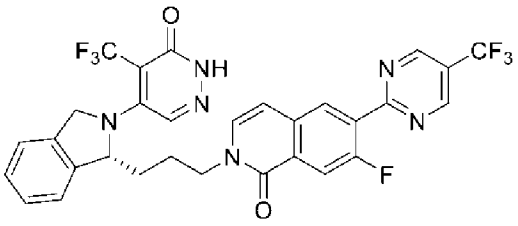
中間物29：(R)-1-(3-(甲苯磺醯基氧基)丙基)異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯



中間物29

【0683】 如中間物3中所述，使用(S)-1-(羥甲基)異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯代替(1R,2S,5S)-2-(羥甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸三級丁酯，合成標題化合物。ES/MS m/z: 432.2 $[M+H]^+$。

實例182：7-氟-2-[3-[(1R)-2-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]異吲哚啉-1-基]丙基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮

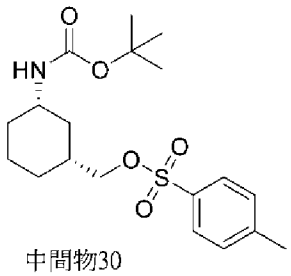


實例182

【0684】 如實例5中所述，使用(S)-1-(羥甲基)異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯代替步驟3中之N-[(1S)-1-環丙基-2-羥基-乙基]胺甲酸三級丁酯，合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.56 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.41

(d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.42 – 7.22 (m, 4H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.04 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.94 (dh, J = 19.9, 7.0 Hz, 2H), 1.91 (dq, J = 19.9, 13.6 Hz, 2H), 1.76 – 1.53 (m, 1H), 1.54 – 1.27 (m, 1H)。ES/MS *m/z*: 631.3 $[M+H]^+$。

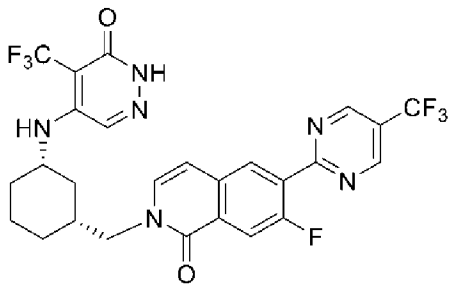
中間物30：[(1R,3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)環己基]甲基4-甲基苯磺酸酯



中間物30

【0685】　如中間物3中所述，使用N-[(1S,3R)-3-(羥甲基)環己基]胺甲酸三級丁酯代替(1R,2S,5S)-2-(羥甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸三級丁酯，合成標題化合物。ES/MS m/z: 384.2 $[M+H]^+$。

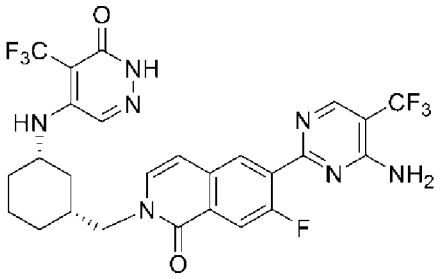
實例183：7-氟-2-[[(1R,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]環己基]甲基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮



實例183

【0686】 如實例63中所述合成標題化合物，在步驟1中使用[(1R,3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)環己基]甲基4-甲基苯磺酸酯代替4-(三級丁氧基羰基胺基)戊基]4-甲基苯磺酸酯，且在步驟3中使用2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.37 – 6.25 (m, 1H), 3.89 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.89 – 3.79 (m, 1H), 2.04 (dd, J = 24.7, 16.4 Hz, 1H), 1.76 (dd, J = 30.0, 10.8 Hz, 3H), 1.57 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.33 (dp, J = 34.1, 12.2, 11.5 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 12.0 Hz, 1H)。ES/MS *m/z*: 583.3 [M+H]$^+$。

實例184：6-[4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[[(1R,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]環己基]甲基]異喹啉-1-酮

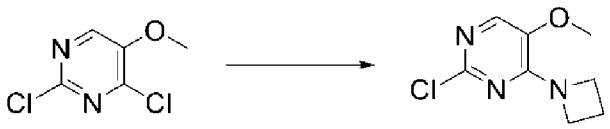


實例184

【0687】 如實例63中所述合成標題化合物，在步驟1中使用[(1R,3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)環己基]甲基4-甲基苯磺酸酯代替4-(三級丁氧基羰基胺基)戊基]4-甲基苯磺酸酯，且在步驟3中使用2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.04 – 7.84 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d,

J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.5, 3.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.90 – 1.64 (m, 3H), 1.56 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.33 (dp, J = 34.6, 12.2, 11.8 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 12.4, 11.9 Hz, 1H)。ES/MS *m/z*: 593.3 $[M+H]^+$。

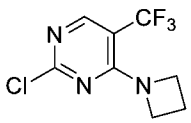
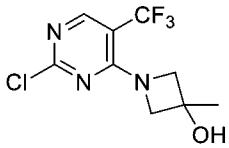
中間物31：4-(吖呾-1-基)-2-氯-5-甲氧基嘧啶之製備

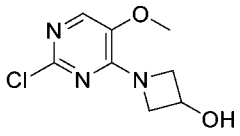
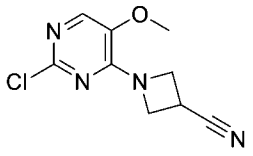
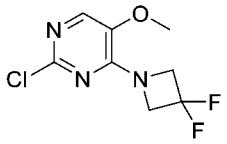


中間物31

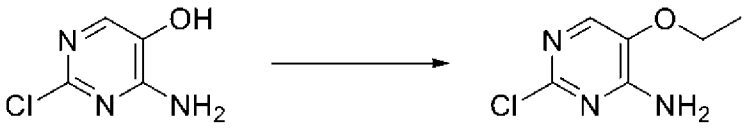
【0688】 將*N,N*-二異丙基乙胺(1.95 mL, 11.2 mmol)添加至2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(200 mg, 1.12 mmol)及吖呾(64 mg, 1.12 mmol)於DMF (7.8 mL)中之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌2 hr，接著用水稀釋並用EtOAc (x2)萃取。將合併之有機層用水(x3)洗滌，接著用鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮，提供4-(吖呾-1-基)-2-氯-5-甲氧基嘧啶ES/MS: *m/z* 200.3 $[M+H]^+$。

【0689】 使用中間物12中所述之程序自對應的起始材料合成以下中間物。

中間物編號	結構	LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$
32		239.6
33		269.8

34		215.9
35		224.9
36		236.4

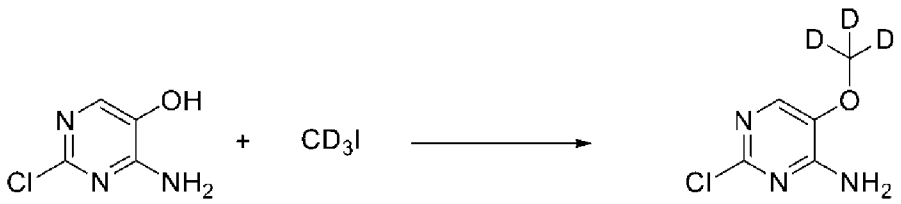
中間物37：2-氯-5-乙氧基嘧啶-4-胺之製備



中間物37

【0690】 將溴乙烷(0.580 mL, 0.78 mmol)添加至4-胺基-2-氯-嘧啶-5-醇(104 mg, 0.71 mmol)及碳酸鉀(148 mg, 1.07 mmol)於DMF (1.40 mL)中之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌16 hr，接著用水稀釋且用EtOAc萃取兩次。將合併之有機層用水洗滌三次，接著用鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮，以提供**2-氯-5-乙氧基嘧啶-4-胺**。ES/MS: *m/z* 175.9 $[M+H]^+$。

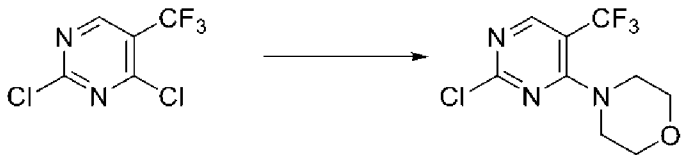
中間物38：2-氯-5-(三氘基甲氧基)嘧啶-4-胺)



中間物38

【0691】 將4-胺基-2-氯-嘧啶-5-醇(250 mg, 1.7 mmol)及碳酸鉀(240 mg, 1.7 mmol)懸浮於DMF (2.0 mL)中，並在環境溫度下攪拌。經由注射器添加碘甲烷-d3 (54.0 µl, 0.86 mmol)。在攪拌1小時45分鐘之後，將反應用水稀釋並用EtOAc (x3)萃取。將合併之有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾，並蒸發。將粗製殘餘物經由快速層析法(100% DCM→50% ACN/DCM)純化，以提供**2-氯-5-(三氘基甲氧基)嘧啶-4-胺**。ES/MS *m/z*: 162.9 $[M+H]^+$。

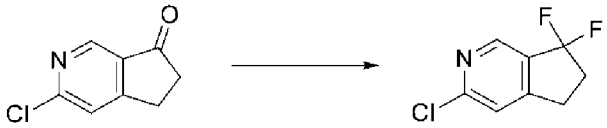
中間物39：4-[2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]味啉



中間物39

【0692】 將2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(400 mg, 1.84 mmol)、味啉(0.16 mL, 1.84 mmol)、及碳酸鉀(510 mg, 3.69 mmol)合併於EtOH (18.0 mL)中，並在環境溫度下攪拌整夜。將反應倒入水中並萃取至DCM (3x)中。將合併之萃取物濃縮且藉由快速層析法純化，使用於庚烷中之3:1 EtOAc/EtOH作為洗提液。將4-[2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]味啉分離為次要位向異構物，ES/MS *m/z*: 268.1 $[M+H]^+$。

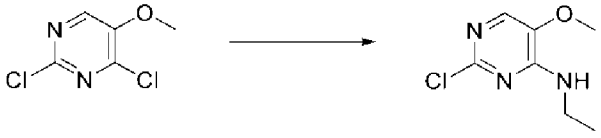
中間物40：3-氯-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[c]吡啶



中間物40

【0693】 將3-氯-5,6-二氫-7H-環戊[C]吡啶-7-酮(1.0 g, 5.97 mmol)於高壓釜中冷卻至-78℃。添加HF，接著添加SF_4。將高壓釜溫熱至20℃，並將反應攪拌14小時。添加冷的NaOH水溶液(3M, 20.0 mL)，接著添加EtOAc (15.0 mL)。將有機相分離並用鹽水(5.0 mL)洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。使用於石油醚中之EtOAc（0至100%）藉由快速層析法純化，提供**3-氯-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[c]吡啶**。ES/MS m/z: 189.9 $[M+H]^+$。

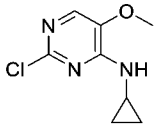
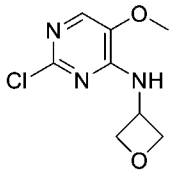
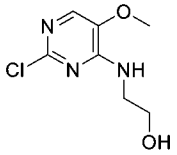
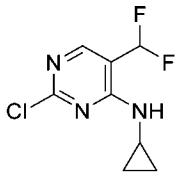
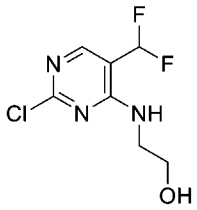
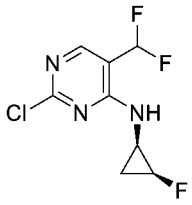
中間物41：2-氯-N-乙基-5-甲氧基-嘧啶-4-胺之製備



中間物41

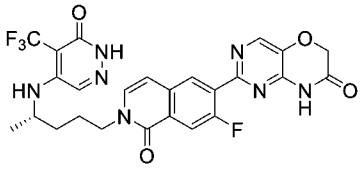
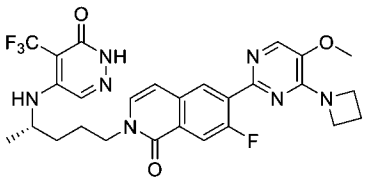
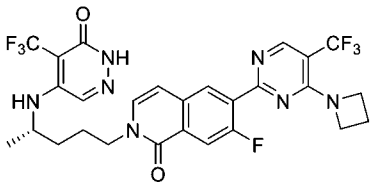
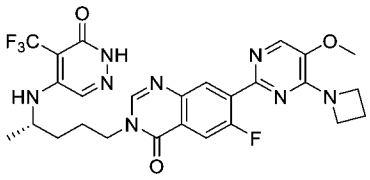
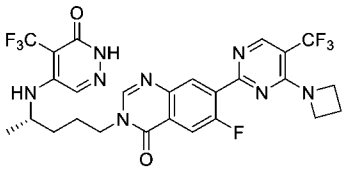
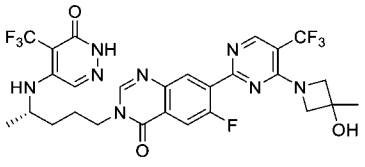
【0694】 將*N,N*-二異丙基乙胺(0.36 mL, 2.09 mmol)添加至2,4-二氯-5-甲氧基-嘧啶(250 mg, 1.40 mmol)及2.0 M於THF (1.05 mL, 2.09 mmol)中之乙胺於MeOH (0.7 mL)及EtOAc (0.7 mL)中之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌15分鐘，並經由製備型HPLC純化。將流份用飽和NaHCO3水溶液鹼化，並用DCM萃取。將有機層濃縮，以提供119 mg (45%)的**2-氯-N-乙基-5-甲氧基-嘧啶-4-胺** ES/MS: *m/z* 189.5 $[M+2+H]^{++}$。

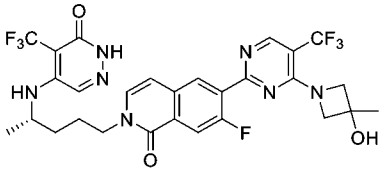
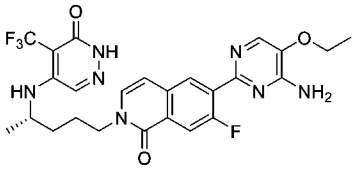
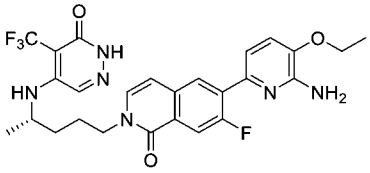
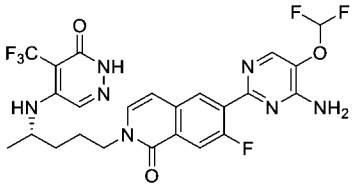
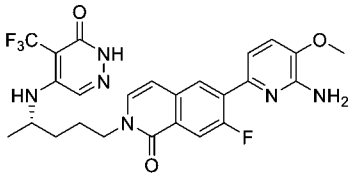
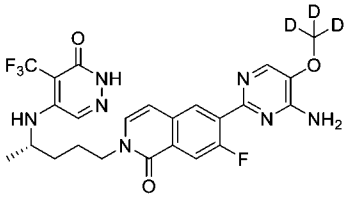
【0695】 使用中間物41中所述之程序自對應的起始材料合成以下中間物

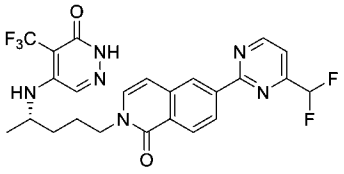
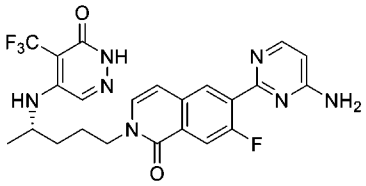
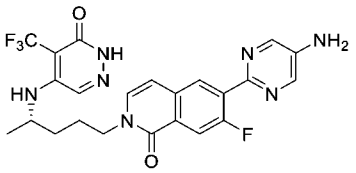
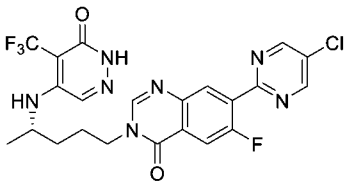
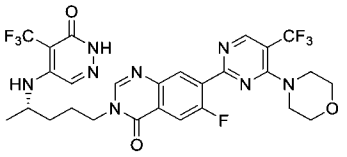
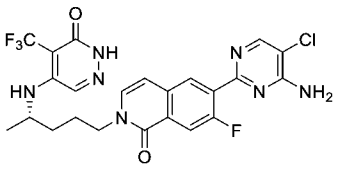
中間物編號	結構	LCMS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$
42		201.8 $[M+2+H]^{++}$
43		217.8 $[M+2+H]^{++}$
44		205.4 $[M+2+H]^{++}$
45		221.7 $[M+2+H]^{++}$
46		225.8 $[M+2+H]^{++}$
47		239.7 $[M+2+H]^{++}$

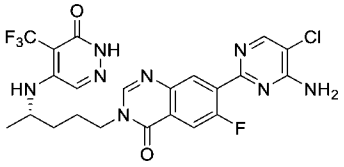
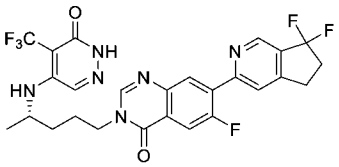
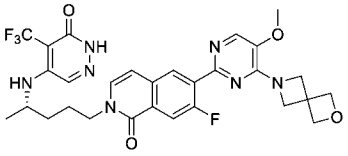
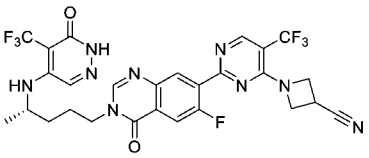
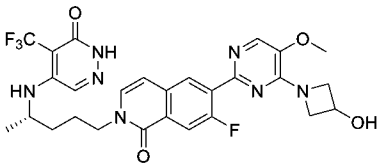
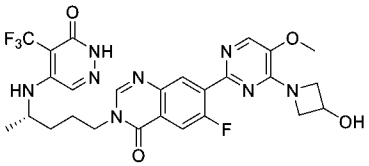
【0696】 使用如實例17中所述之程序合成以下化合物，具有以下修改：在完成硼化步驟後添加20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。

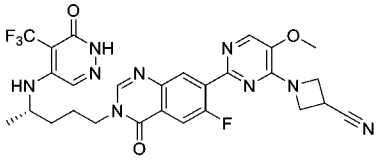
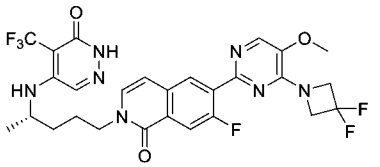
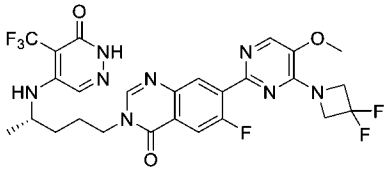
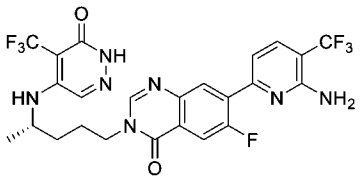
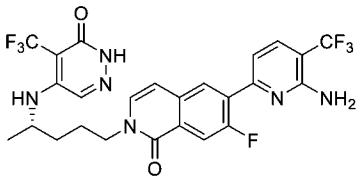
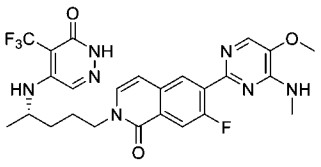
實例編號	結構	^{1}H NMR/MS $[M+H]^+$

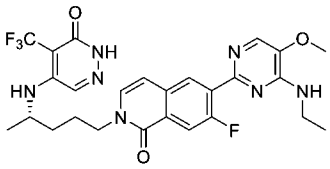
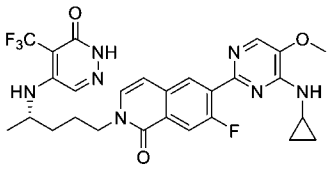
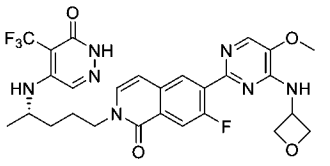
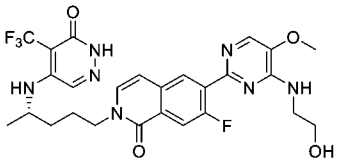
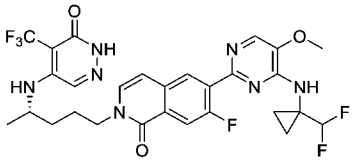
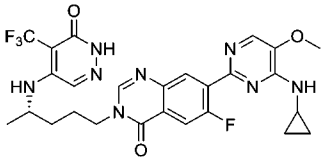
185		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.05 – 7.90 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.57 – 6.41 (m, 1H), 5.24 – 5.13 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.03 – 3.95 (m, 2H), 1.84 – 1.58 (m, 3H), 1.60 – 1.39 (m, 1H), 1.28 – 1.05 (m, 3H)。ES/MS m/z: 560.2 $[M+H]^+$。
186		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.03 – 7.94 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.29 (m, 1H), 4.37 (s, 4H), 4.00 – 3.96 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.44 – 2.31 (m, 2H), 1.78 – 1.61 (m, 3H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 574 $[M+H]^+$。
187		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.41 – 6.25 (m, 1H), 4.36 – 4.24 (m, 4H), 4.05 – 3.89 (m, 3H), 2.45 – 2.29 (m, 2H), 1.80 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.41 (m, 1H), 1.21 – 1.12 (m, 3H)。ES/MS *m/z*: 612.0 $[M+H]^+$。
188		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.13 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 2H), 6.39 – 6.29 (m, 1H), 4.39 – 4.31 (m, 4H), 4.06 – 3.95 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.42 – 2.31 (m, 2H), 1.81 – 1.60 (m, 3H), 1.59 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 575.2 $[M+H]^+$。
189		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.25 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 2H), 6.39 – 6.27 (m, 1H), 4.36 – 4.24 (m, 4H), 4.06 – 3.93 (m, 3H), 2.45 – 2.32 (m, 2H), 1.81 – 1.60 (m, 3H), 1.59 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 613.2 $[M+H]^+$。
190		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 2H), 6.43 – 6.24 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.21 – 4.07 (m, 4H), 4.06 – 3.91 (m, 3H), 1.83 – 1.62 (m, 3H), 1.60 – 1.48 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 643.0 $[M+H]^+$。

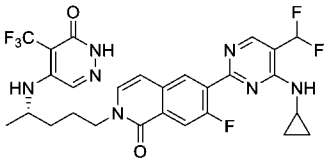
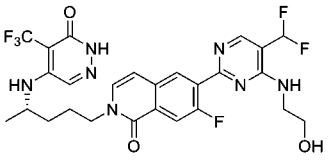
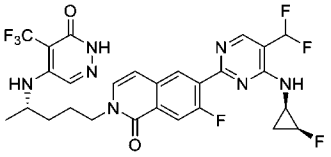
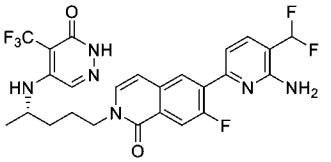
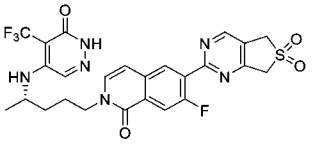
191		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.12 – 7.83 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.45 – 6.11 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.16 – 4.11 (m, 4H), 4.04 – 4.01 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.79 – 1.61 (m, 3H), 1.53 – 1.48 (m, 1H), 1.18 (d, 3H)。ES/MS *m/z*: 542.2 $[M+H]^+$。
192		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.82 – 1.60 (m, 3H), 1.59 – 1.44 (m, 1H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 548.2 $[M+H]^+$。
193		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 – 7.06 (m, 1H), 6.71 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.29 (m, 1H), 4.20 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.81 – 1.59 (m, 3H), 1.58 – 1.45 (m, 1H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 547.2 $[M+H]^+$。
194		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.96 – 7.91 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.05 – 3.91 (m, 3H), 1.79 – 1.60 (m, 3H), 1.57 – 1.43 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 570.3 $[M+H]^+$。
195		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 6.71 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.80 – 1.41 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 533.3 [M+H]。
196		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 3H), 1.79 – 1.61 (m, 3H),

		1.56 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 537.3 [M+H]。
197		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 8.00 – 7.78 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 1.70 (ddt, J = 21.3, 13.9, 6.8 Hz, 3H), 1.51 (dq, J = 12.9, 6.7, 6.3 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 539.3 $[M+H]^+$。
198		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.29 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.48 – 6.26 (m, 1H), 4.09 – 3.90 (m, 2H), 3.94 – 3.61 (m, 1H), 1.68 (ddd, J = 29.3, 14.1, 7.5 Hz, 3H), 1.51 (q, J = 7.4, 6.4 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 504.3 $[M+H]^+$。
199		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.01 – 7.77 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.49 – 6.20 (m, 1H), 3.97 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 1.85 – 1.61 (m, 3H), 1.50 (q, J = 6.9, 6.2 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: 504.3 $[M+H]^+$。
200		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.05 – 3.85 (m, 3H), 1.82 – 1.61 (m, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 524.3 $[M+H]^+$。
201		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 4.06 – 3.94 (m, 3H), 3.74 (s, 8H), 1.84 – 1.61 (m, 3H), 1.58 – 1.48 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 643.4 $[M+H]^+$。
202		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.98 – 7.89 (m, 2H), 7.87 – 7.30 (m, 3H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.03 – 3.86 (m, 3H), 1.79 – 1.59 (m, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 538.3 $[M+H]^+$。

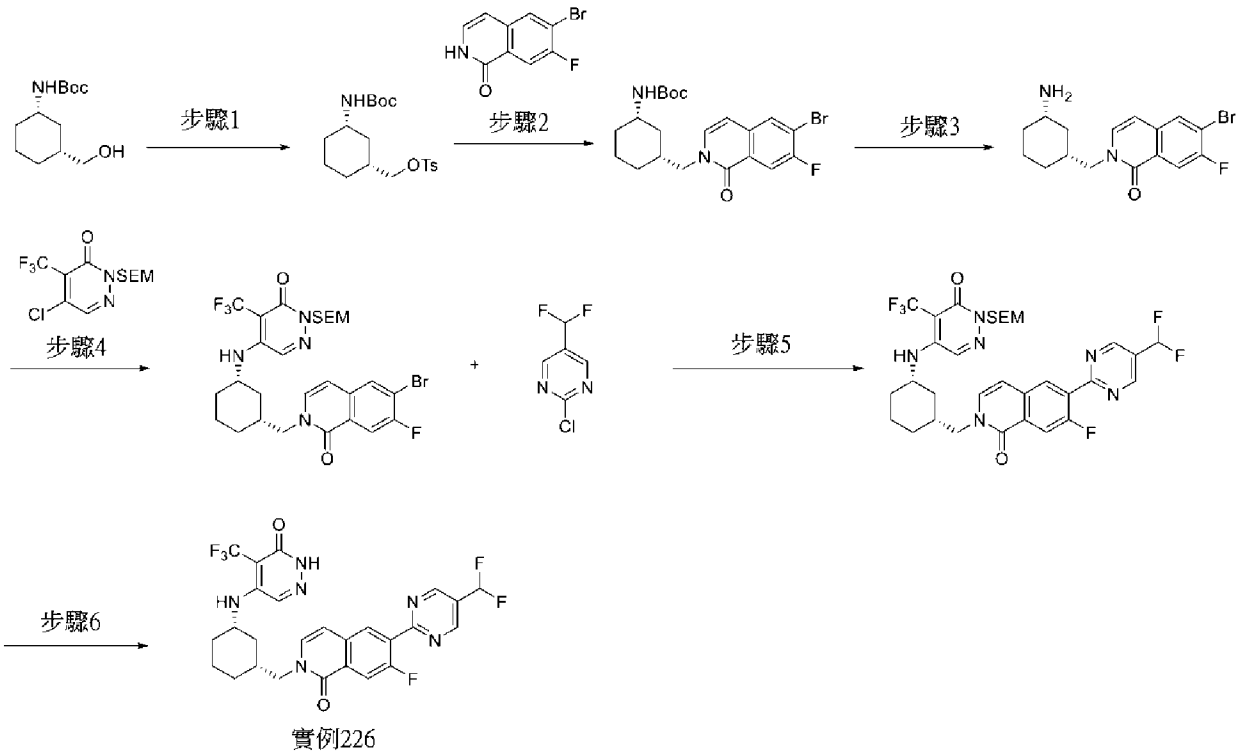
203		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 3H), 1.83 – 1.61 (m, 3H), 1.60 – 1.47 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 539.2 $[M+H]^+$。
204		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.04 – 8.98 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 4.06 – 3.92 (m, 3H), 3.25 – 3.15 (m, 2H), 2.79 – 2.63 (m, 2H), 1.84 – 1.61 (m, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 565.3 $[M+H]^+$。
205		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.73 (s, 4H), 4.53 (s, 4H), 4.03 – 3.95 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.78 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 616.4 $[M+H]^+$。
206		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.39 – 6.27 (m, 1H), 4.62 – 4.52 (m, 2H), 4.49 – 4.40 (m, 2H), 4.03 – 3.97 (m, 4H), 1.79 – 1.61 (m, 3H), 1.58 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: m/z 638.3 $[M+H]^+$。
207		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.27 (m, 1H), 4.62 – 4.54 (m, 3H), 4.11 – 4.06 (m, 2H), 4.01 – 3.96 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 1.79 – 1.59 (m, 3H), 1.55 – 1.43 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: m/z 590.4 $[M+H]^+$。
208		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 2H), 6.39 – 6.29 (m, 1H), 4.61 – 4.51 (m, 4H), 4.10 – 4.04 (m, 2H), 4.03 – 3.96 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.82 – 1.59 (m, 3H), 1.59 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: m/z 591.3 $[M+H]^+$。

209		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.19 – 8.12 (m, 2H), 7.95 – 7.87 (m, 2H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.60 – 4.52 (m, 2H), 4.46 – 4.40 (m, 2H), 4.04 – 3.91 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 1.81 – 1.61 (m, 3H), 1.59 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 600.3 [M+H]$^+$。
210		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.26 – 8.16 (m, 2H), 7.98 – 7.88 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.27 (m, 1H), 4.68 (t, *J* = 12.5 Hz, 4H), 4.04 – 3.92 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.79 – 1.58 (m, 3H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 610.3 [M+H]$^+$。
211		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 2H), 6.41 – 6.25 (m, 1H), 4.68 (t, *J* = 12.5 Hz, 4H), 4.06 – 3.94 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.81 – 1.60 (m, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 611.3 [M+H]$^+$。
212		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.93 – 7.88 (m, 2H), 7.18 (dd, *J* = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 3H), 1.81 – 1.60 (m, 3H), 1.58 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 572.3 [M+H]$^+$。
213		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 8.04 – 7.84 (m, 3H), 7.50 (dd, J = 7.4, 4.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 6.83 – 6.56 (m, 4H), 6.35 (dt, J = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 4.06 – 3.91 (m, 4H), 1.84 – 1.39 (m, 4H), 1.20 (dd, J = 22.0, 6.4 Hz, 4H)。ES/MS: *m/z* 571.3。
214		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 5H), 3.01 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.70 (dp, J = 23.9, 9.1, 7.7 Hz, 3H), 1.50 (td, J = 12.7, 11.9, 6.1 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 548.3。

215		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.11 – 7.98 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.63 – 3.43 (m, 2H), 1.83 – 1.57 (m, 3H), 1.51 (dt, J = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 1.24 – 1.11 (m, 6H)。ES/MS: *m/z* 562.3。
216		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.08 – 7.97 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.5, 3.7 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.24 – 3.04 (m, 1H), 1.69 (ddp, J = 22.5, 15.5, 8.0, 7.3 Hz, 3H), 1.50 (dq, J = 13.0, 6.0 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.75 (ddt, J = 25.0, 7.9, 3.8 Hz, 4H)。ES/MS: *m/z* 574.3。
217		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 – 7.86 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 5.12 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.68 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 1.68 (ddt, J = 30.3, 15.7, 7.9 Hz, 3H), 1.50 (dt, J = 11.3, 6.1 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 590.3。
218		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 8.6 Hz, 7H), 3.59 (q, J = 4.8, 4.1 Hz, 4H), 1.81 – 1.40 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 578.3。
219		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 2H), 8.01 – 7.84 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.54 – 6.04 (m, 2H), 3.96 (d, J = 20.9 Hz, 5H), 1.84 – 1.57 (m, 3H), 1.50 (dt, J = 12.3, 6.3 Hz, 1H), 1.20 – 1.10 (m, 5H), 1.03 – 0.96 (m, 2H)。ES/MS: *m/z* 624.4。
220		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.43 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.30 – 8.16 (m, 2H), 8.06 – 7.80 (m, 4H), 6.35 (dd, J = 8.1, 3.8 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 29.9 Hz, 7H), 3.01 (s, 1H), 1.84 – 1.45 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.86 – 0.56 (m, 5H)。ES/MS: *m/z* 575.3。

221		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.03 – 7.88 (m, 2H), 7.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.46 – 6.20 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 3.03 (tq, J = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 1.86 – 1.37 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.79 (td, J = 7.1, 4.8 Hz, 2H), 0.70 – 0.59 (m, 2H)。ES/MS: *m/z* 594.3。
222		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.06 – 7.82 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.48 – 6.23 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 3.59 (h, J = 5.2 Hz, 4H), 1.88 – 1.36 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 598.3。
223		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 13.2, 7.1 Hz, 1H), 8.03 – 7.84 (m, 2H), 7.80 – 7.40 (m, 3H), 7.37 – 7.01 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 13.6, 7.4 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.00 – 4.66 (m, 1H), 3.98 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 3.07 – 2.69 (m, 1H), 1.91 – 1.34 (m, 4H), 1.33 – 0.96 (m, 6H)。ES/MS: *m/z* 612.3。
224		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.01 – 7.87 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.27 – 6.87 (m, 2H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.98 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.87 – 1.34 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 553.3。
225		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dt, J = 7.1, 3.6 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.00 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.83 – 1.38 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 579.3。

實例226：7-氟-2-(3-(1-甲基-2-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)肼基)丙基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮



實例226

【0697】 **步驟1.**向N-[(1S,3R)-3-(羥甲基)環己基]胺甲酸三級丁酯(1500 mg, 6.54 mmol)及三乙胺(1.82 mL, 13.1 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中，逐滴添加對甲苯磺醯氯(1434 mg, 7.52 mmol)，接著添加DMAP (20 mg)。將混合物在室溫下攪拌並攪拌16 h。在完成後，將混合物用水稀釋並用二氯甲烷萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，並在真空中濃縮，以給出粗製產物。將粗製殘餘物使用管柱層析法純化，用於己烷中之0至100% EtOAc洗提，以提供**[(1R,3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)環己基]甲基4-甲基苯磺酸酯**ES/MS: *m/z* 384.1 $[M+H]^+$。

【0698】 **步驟2.**向6-溴-2H-異喹啉-1-酮(694 mg, 2.87 mmol)及[(1R,3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)環己基]甲基4-甲基苯磺酸酯(1000 mg, 2.61 mmol)於DMF (12 mL)中之混合物中，添加Cs_2CO_3 (2550 mg, 7.82 mmol)並將反應在室溫下攪拌18 h。在完成後，將混合物用EtOAc稀釋，用水洗滌，用鹽水洗滌，以

Na_2SO_4乾燥，並在真空中濃縮，以給出粗製產物。將粗製殘餘物使用管柱層析法純化，用於己烷中之0至100% EtOAc洗提，以提供**N-[(1S,3R)-3-[(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)甲基]環己基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS: *m/z* 455.1 $[M+H]^+$。

【0699】 **步驟3.**在小瓶中放置N-[(1S,3R)-3-[(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)甲基]環己基]胺甲酸三級丁酯(230 mg, 0.57 mmol)、三氟乙酸(0.51 mL)、及DCM (4 mL)。將混合物在室溫下攪拌1小時。在完成後，將混合物在真空中濃縮，將所得物分配於EtOAc與飽和碳酸氫鈉水溶液之間。將有機層用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮，以給出**2-[[(1R,3S)-3-胺基環己基]甲基]-6-溴-7-氟-異喹啉-1-酮**ES/MS *m/z*: 355.5$[M+H]^+$。

【0700】 **步驟4.**將2-[[(1R,3S)-3-胺基環己基]甲基]-6-溴-7-氟-異喹啉-1-酮(170 mg, 0.48 mmol)、5-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-3-酮(237 mg, 0.722 mmol)、及*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.5 mL, 2.9 mmol)於DMF (5.0 mL)中之混合物，在80℃下加熱1小時。在完成後，將反應用EtOAc稀釋，用水洗滌，用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，並在真空中濃縮，以給出粗製產物。將粗製殘餘物使用管柱層析法純化，用於己烷中之0至100% EtOAc洗提，以提供**6-溴-7-氟-2-[[(1R,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]環己基]甲基]異喹啉-1-酮**。ES/MS: *m/z* 647.1 $[M+H]^+$。

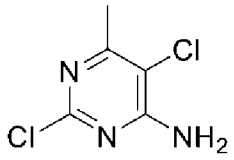
【0701】 **步驟5.**將小瓶裝入6-溴-7-氟-2-[[(1R,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]環己基]甲基]異喹啉-1-酮(118 mg, 0.18 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) (15 mg, 0.018 mmol)、乙酸鉀(54 mg, 0.54 mmol)、及雙(頻哪醇)二硼(70 mg, 0.27 mmol)，並

用乾燥氮氣沖洗。添加二噁烷(5 mL)，且將反應加熱至100℃達2小時。在冷卻之後，添加2-氯-5-(二氟甲基)嘧啶(45 mg, 0.28 mmol)、CataCXium Pd G4 (14 mg, 0.018 mmol)、及碳酸鈉水溶液(2.0 M, 0.28 mL)，並將混合物用乾燥氮氣短暫地鼓泡。接著將反應在100℃下攪拌1小時，之後用EtOAc稀釋，並通過矽藻土塞過濾。將濾液蒸發並將粗製物經由層析法純化，用於己烷中之0至100% EtOAc洗提，以提供**6-[5-(二氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[[(1R,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]環己基]甲基]異喹啉-1-酮**ES/MS: *m/z* 695.3 $[M+H]^+$。

【0702】 **步驟6.**在室溫下向6-[5-(二氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[[(1R,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]環己基]甲基]異喹啉-1-酮(73 mg, 0.11 mmol)於二氯甲烷(2.0 mL)中之溶液中，添加三氟乙酸(0.5 mL, 6.41 mmol)並將混合物攪拌1小時。將過量三氟乙酸及溶劑在減壓下移除，並將殘餘物溶解於MeOH (1.0 mL)中。向此添加乙二胺(0.072 mL, 1.05 mmol)，且將所得混合物在室溫下攪拌10分鐘。在完成後，將混合物在真空中濃縮且經由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**6-[5-(二氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[[(1R,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]環己基]甲基]異喹啉-1-酮**1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.80 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 1H), 2.11 – 1.92 (m, 1H), 1.57 (d, J = 12.5 Hz, 1H),

1.44 – 1.33 (m, 2H), 1.27 (q, J = 11.1 Hz, 2H), 0.96 (q, J = 12.8, 12.0 Hz, 1H)。ES/MS m/z = 565.3 $[M+H]^+$。

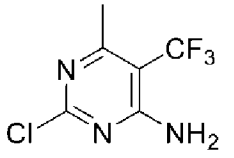
中間物48：2,5-二氯-6-甲基嘧啶-4-胺



中間物48

【0703】 將2,4,5-三氯-6-甲基-嘧啶(300 mg, 1.52 mmol)溶解於THF (5 mL)中，並用氨水（7M於MeOH中，0.65 mL，4.56 mmol）處理。使反應在環境溫度下攪拌整夜，接著倒入水中。收集所得沈澱物且乾燥以提供呈白色結晶固體之標題化合物。ES/MS m/z: 177.9 $[M+H]^+$。

中間物49：2-氯-6-甲基-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺

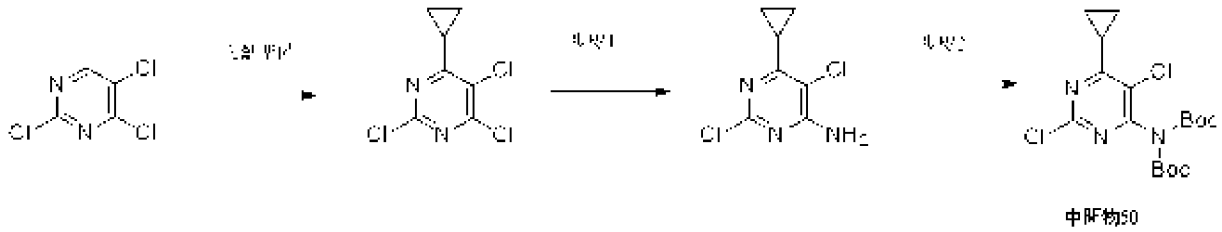


中間物49

【0704】 將2,4-二氯-6-甲基-5-(三氟甲基)嘧啶(250 mg, 1.08 mmol)溶解於THF (3 mL)中，並用氨水（7M於MeOH中，0.46 mL，3.25 mmol）處理。使反應在環境溫度下攪拌整夜，接著倒入水中並萃取3x至EtOAc中。將合併之萃取物用鹽水洗滌，濃縮且藉由快速層析法純化，使用於庚烷中之3:1 EtOAc/EtOH

作為洗提液，以給出異構物之混合物。將第一洗提的少量異構物分離以給出呈白色固體之標題化合物。ES/MS m/z: 211.9 $[M+H]^+$。

中間物50：(三級丁氧基羰基)(2,5-二氯-6-環丙基嘧啶-4-基)胺甲酸三級丁酯

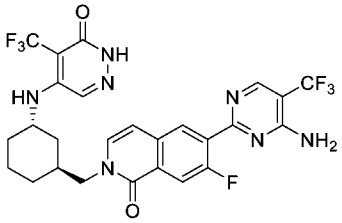
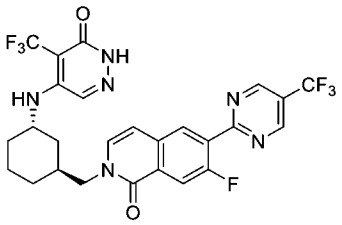
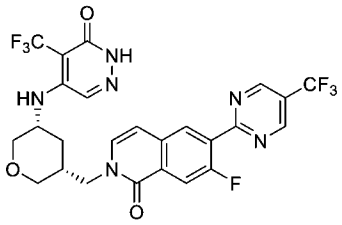
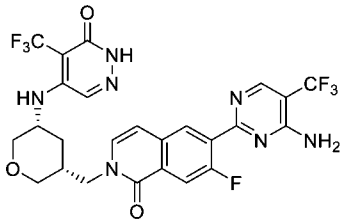
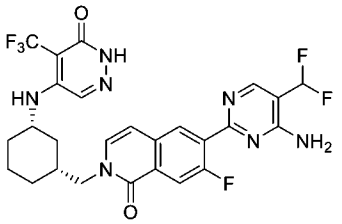


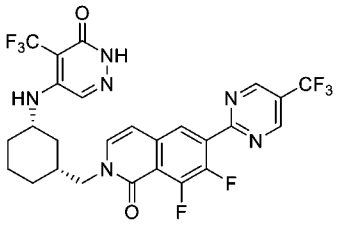
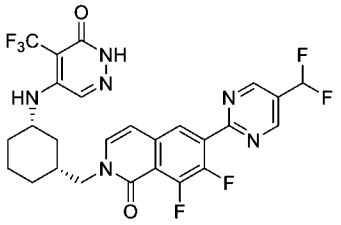
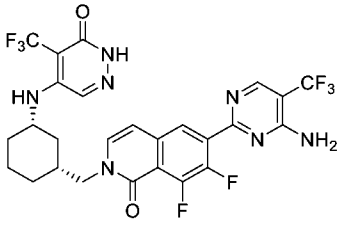
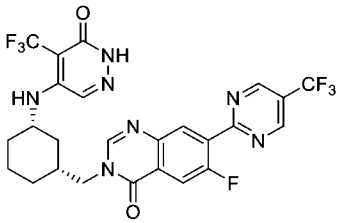
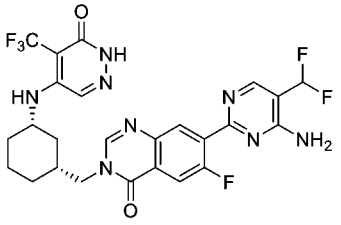
中間物50

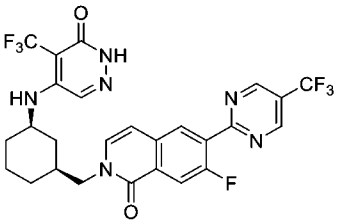
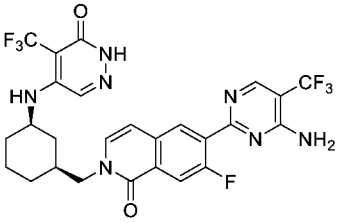
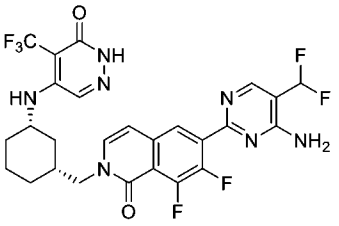
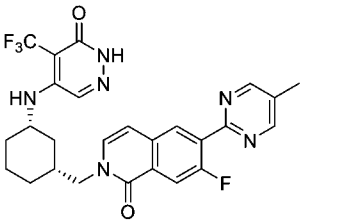
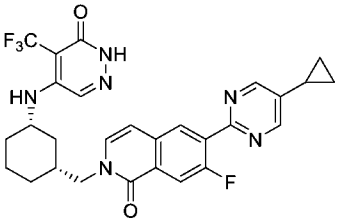
【0705】 **步驟1.**將2,4,5-三氯-6-環丙基-嘧啶(115 mg, 0.52 mmol)及DIEA (0.18 mL, 1.0 mmol)溶解於DMF (1 mL)中，並用氨水（7M於MeOH中，0.10 mL，0.10 mL，0.67 mmol）處理。在環境溫度下攪拌18小時之後，將反應倒入水中且萃取3×至EtOAc中。將合併之萃取物用鹽水洗滌，濃縮且藉由快速層析法純化，使用於庚烷中之3:1 EtOAc/EtOH作為洗提液，以給出呈白色固體之**2,5-二氯-6-環丙基嘧啶-4-胺**。ES/MS m/z: 203.9 $[M+H]^+$。

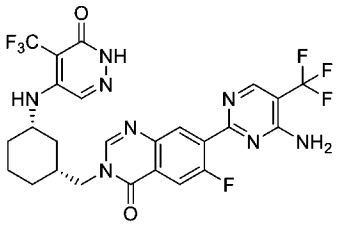
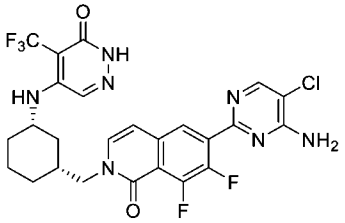
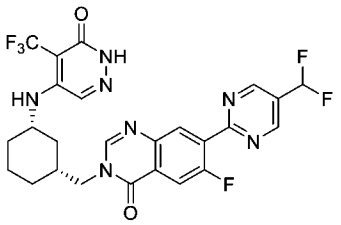
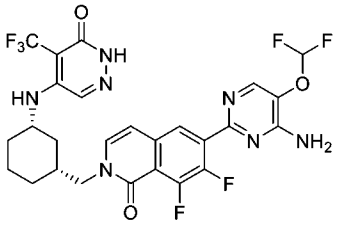
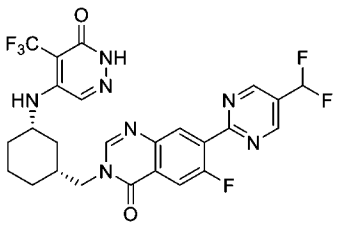
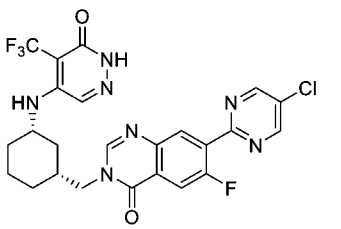
【0706】 **步驟2.**將DIEA (0.11 mL, 0.65 mmol)、二碳酸二-三級丁酯(490 mg, 2.25 mmol)、及DMAP (2.5 mg, 0.021 mmol)添加至2,5-二氯-6-環丙基嘧啶-4-胺(126 mg, 0.62 mmol)於DCM (3 mL)中之懸浮液中。使所得溶液在環境溫度下攪拌。在完成後，將反應倒入$NaHCO_3$水溶液中且萃取3x至DCM中。將合併之萃取物濃縮且藉由快速層析法純化，使用於己烷中之EtOAc作為洗提液，以給出呈無色油狀物之標題化合物。ES/MS *m/z*: 426.0 $[M+Na]^+$。

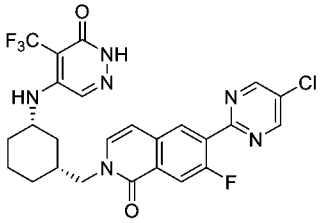
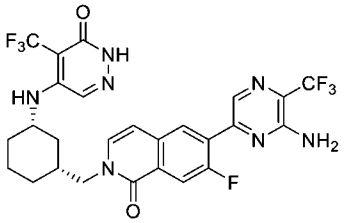
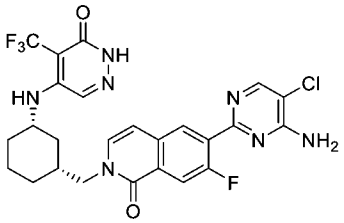
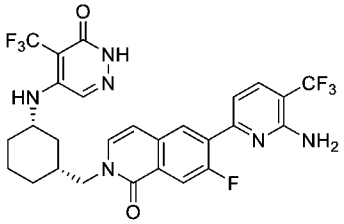
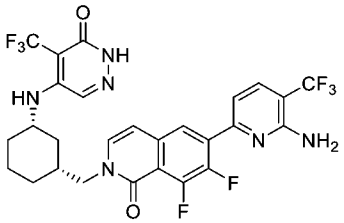
【0707】 使用如實例226中所述之程序自對應的起始材料合成以下化合物。

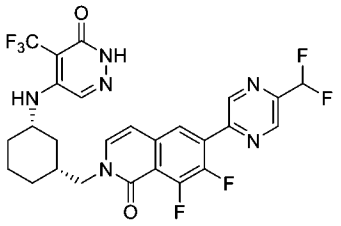
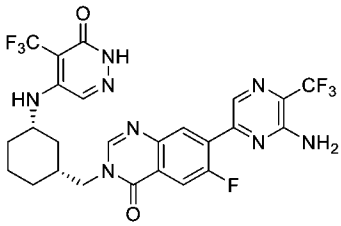
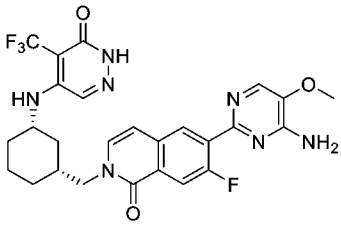
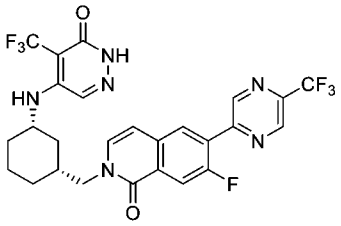
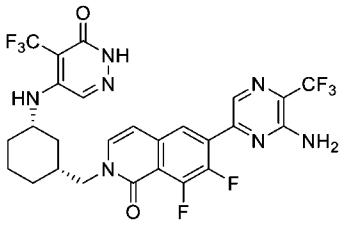
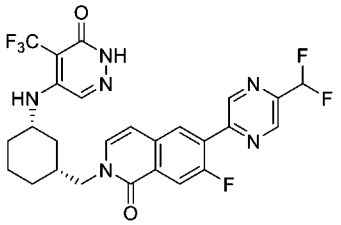
實例編號	結構	^{1}H NMR/MS [M+H]$^+$
227		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.16 – 7.88 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 4.33 – 3.99 (m, 4H), 3.91 (dd, J = 13.2, 7.2 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.84 – 1.21 (m, 6H)。ES/MS m/z: 598.3 [M+H]$^+$。
228		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.11 – 7.95 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 4.17 (ddd, J = 21.3, 13.3, 9.0 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.81 – 1.27 (m, 8H)。ES/MS m/z: 583.3 [M+H]$^+$。
229		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 12.7, 6.5 Hz, 2H), 3.86 – 3.70 (m, 3H), 3.24 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.08 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.48 – 2.14 (m, 1H), 1.97 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.52 (q, J = 11.9 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 585.3 [M+H]$^+$。
230		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.05 – 7.81 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 4.00 – 3.61 (m, 5H), 3.24 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.07 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.39 – 2.15 (m, 1H), 1.96 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.52 (q, J = 11.8 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 600.3 [M+H]$^+$。
231		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.99 – 7.75 (m, 2H), 7.69 – 7.34 (m, 2H), 7.09 (t, J = 54.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.80 – 3.65 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.92 – 1.66 (m, 4H), 1.56 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 34.6, 11.9 Hz, 2H), 0.95 (d, J = 12.9 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 580.3 [M+H]$^+$。

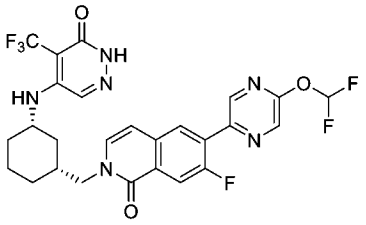
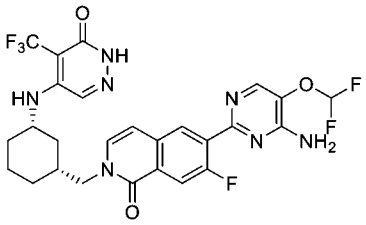
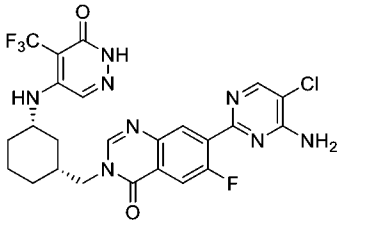
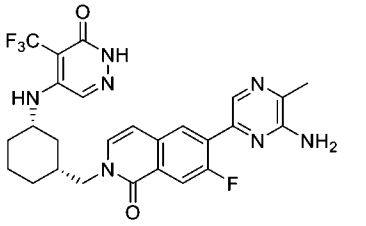
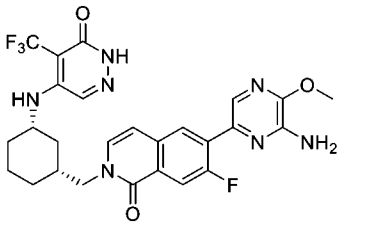
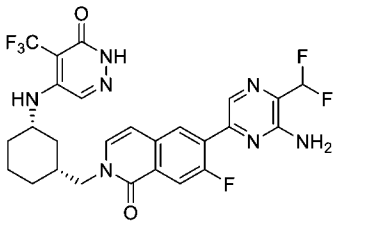
232		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.35 – 8.16 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.44 – 6.03 (m, 1H), 3.91 – 3.73 (m, 2H), 3.77 – 3.65 (m, 2H), 1.93 – 1.66 (m, 3H), 1.58 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 36.5, 11.7 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 12.0 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 601.3 $[M+H]^+$。
233		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.26 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.21 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 54.7 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 3.85 (dt, J = 7.1, 4.3 Hz, 2H), 2.11 – 1.94 (m, 1H), 1.87 – 1.64 (m, 4H), 1.58 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 36.1, 11.7 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 12.1 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 583.3 $[M+H]^+$。
234		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.13 – 7.96 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 7.0, 2.9 Hz, 2H), 3.76 – 3.58 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.92 – 1.64 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 36.6, 11.8 Hz, 3H), 0.94 (q, J = 12.0, 10.6 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 616.3 $[M+H]^+$。
235		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.49 – 6.15 (m, 1H), 3.91 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 1H), 1.73 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.36 (q, J = 11.7, 11.3 Hz, 2H), 1.26 (q, J = 11.8 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 12.1 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 584.3 $[M+H]^+$。
236		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.09 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.10 – 1.87 (m, 1H), 1.89 – 1.68 (m, 3H), 1.60 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.30 (dq, J = 43.7, 11.8, 11.4 Hz, 3H), 0.94 (q, J = 12.6, 12.0 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 581.3 $[M+H]^+$。

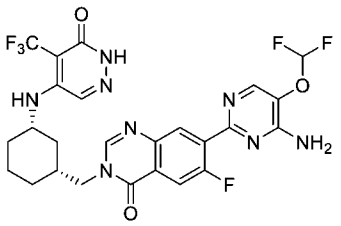
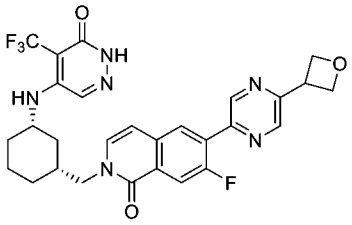
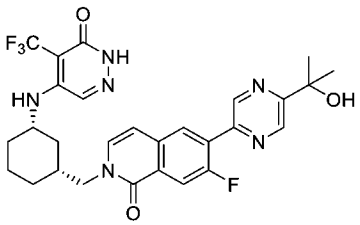
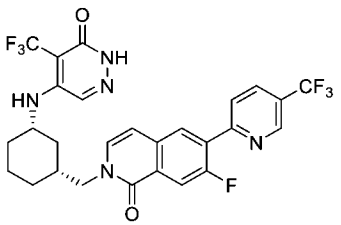
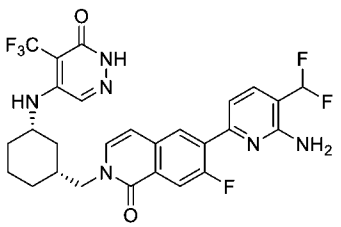
237		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 3.94 – 3.78 (m, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.76 (dd, J = 30.5, 10.8 Hz, 3H), 1.57 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.33 (dp, J = 33.6, 12.2, 11.7 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 12.2 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 583.3 $[M+H]^+$。
238		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.83 – 8.52 (m, 1H), 8.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.5, 3.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 23.3 Hz, 1H), 1.92 – 1.65 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 35.1, 12.2 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 12.0 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 598.3 $[M+H]^+$。
239		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.08 – 7.96 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.94 – 3.57 (m, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.87 – 1.66 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.32 (dp, J = 36.4, 12.2 Hz, 3H), 0.94 (q, J = 12.8, 12.2 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 598.3 $[M+H]^+$。
240		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.89 – 1.66 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.45 – 1.18 (m, 3H), 1.10 – 0.82 (m, 1H)。ES/MS m/z: 529.1 $[M+H]^+$。
241		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.08 – 7.79 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 1H), 2.04 (ddd, J = 13.4, 8.5, 5.0 Hz, 2H), 1.92 – 1.60 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.33 (dp, J = 35.2, 12.2 Hz, 3H), 1.11 (dt, J = 8.5, 3.2 Hz, 2H), 0.95 (dt, J = 7.0, 4.5 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 555.2 $[M+H]^+$。

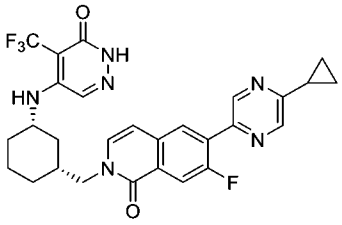
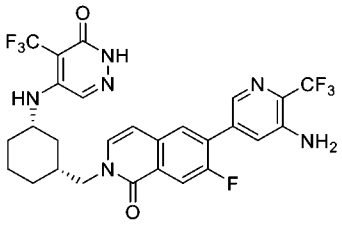
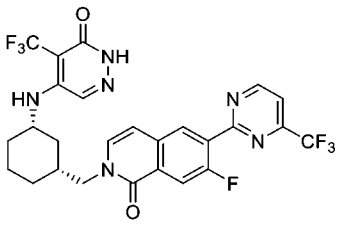
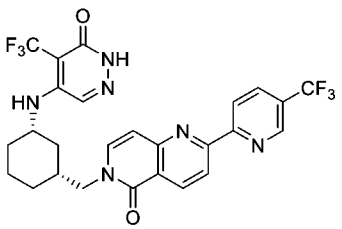
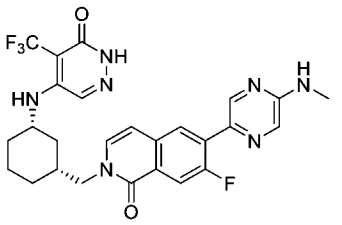
242		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.37 – 6.28 (m, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 2H), 3.77 – 3.66 (m, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 1H), 1.85 – 1.70 (m, 3H), 1.59 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.42 – 1.19 (m, 3H), 0.99 – 0.86 (m, 1H)。ES/MS m/z: 529.1 $[M+H]^+$。
243		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.25 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.86 – 1.67 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 35.2, 12.0 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 12.3 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 582.3 $[M+H]^+$。
244		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.31 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.33 (dt, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.87 – 1.69 (m, 3H), 1.61 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.44 – 1.21 (m, 3H), 0.95 (td, J = 12.5, 8.8 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 566.3 $[M+H]^+$。
245		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 73.1 Hz, 1H), 6.72 – 6.66 (m, 1H), 6.33 (dd, J = 7.6, 3.6 Hz, 1H), 3.88 – 3.79 (m, 2H), 3.79 – 3.69 (m, 2H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.75 (d, J = 17.0 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.43 – 1.21 (m, 3H), 0.98 – 0.86 (m, 1H)。ES/MS m/z: 614.2 $[M+H]^+$。
246		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.17 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.35 – 6.27 (m, 1H), 3.90 – 3.77 (m, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.84 – 1.70 (m, 3H), 1.58 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.46 – 1.22 (m, 4H), 0.99 – 0.87 (m, 1H)。ES/MS m/z: 567.2 $[M+H]^+$。
247		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.35 – 6.29 (m, 1H), 3.90 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.87 – 1.70 (m, 3H), 1.60 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.43 – 1.21 (m, 3H), 1.01 – 0.87 (m, 1H)。

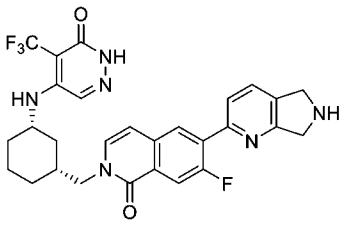
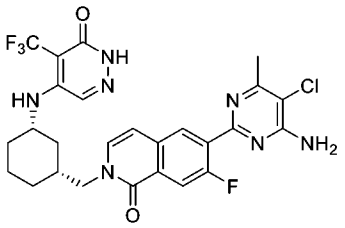
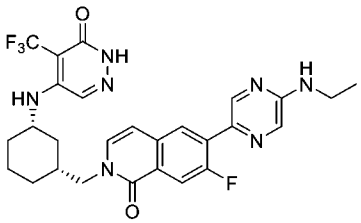
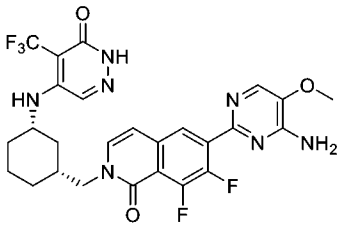
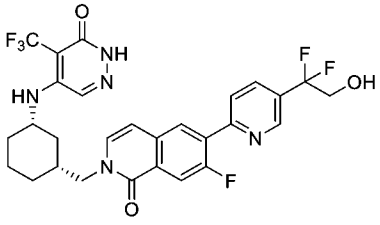
		ES/MS m/z: 550.2 $[M+H]^+$。
248		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.35 – 6.28 (m, 1H), 3.88 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.73 (s, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.85 – 1.69 (m, 3H), 1.57 (d, J = 20.3 Hz, 1H), 1.41 – 1.23 (m, 3H), 1.00 – 0.87 (m, 1H)。ES/MS m/z: 549.1 $[M+H]^+$。
249		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.24 (m, 1H), 3.96 – 3.81 (m, 2H), 3.80 – 3.65 (m, 1H), 2.10 – 1.94 (m, 1H), 1.88 – 1.64 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.41 – 1.22 (m, 3H), 1.04 – 0.87 (m, 1H)。ES/MS m/z: 598.3 $[M+H]^+$。
250		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 – 7.03 (m, 3H), 6.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.3, 3.9 Hz, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 1H), 1.88 – 1.64 (m, 3H), 1.62 – 1.49 (m, 1H), 1.44 – 1.19 (m, 3H), 1.03 – 0.86 (m, 1H)。ES/MS m/z: 564.3 $[M+H]^+$。
251		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.01 – 7.85 (m, 3H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 11.9 Hz, 3H), 6.32 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.85 – 1.67 (m, 3H), 1.56 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 35.0, 12.0 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 12.6, 11.5 Hz, 1H)。ES/MS *m/z*: $[M+H]^+$。
252		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 7.98 – 7.87 (m, 3H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 – 6.62 (m, 3H), 6.37 – 6.27 (m, 1H), 3.89 – 3.64 (m, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.86 – 1.68 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.32 (dp, J = 36.8, 12.3 Hz, 3H), 0.94 (q, J = 12.1 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 615.3 $[M+H]^+$。

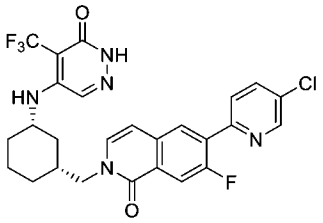
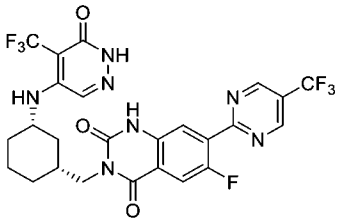
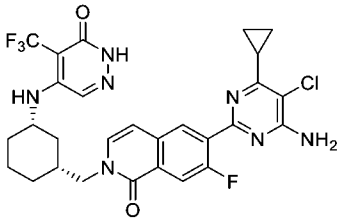
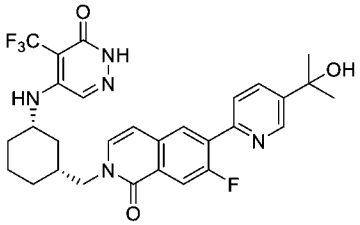
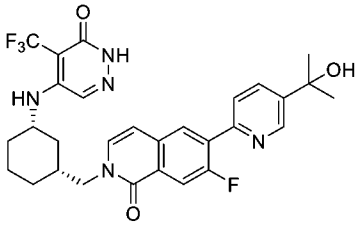
253		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.15 – 8.06 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.38 – 6.28 (m, 1H), 3.85 (dd, J = 7.1, 2.4 Hz, 2H), 3.73 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.77 (dt, J = 20.8, 10.2 Hz, 3H), 1.58 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 37.3, 11.9 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 11.8 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 583.3 $[M+H]^+$。
254		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.32 (m, 1H), 4.33 – 3.45 (m, 2H), 2.14 – 1.94 (m, 1H), 1.88 – 1.50 (m, 5H), 1.31 (m, 3H), 0.97 – 0.77 (m, 1H)。ES/MS m/z: 599.2 $[M+H]^+$。
255		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.32 (m, 1H), 4.33 – 3.45 (m, 2H), 2.14 – 1.94 (m, 1H), 1.88 – 1.50 (m, 5H), 1.31 (m, 3H), 0.97 – 0.77 (m, 1H)。ES/MS m/z: 560.1 $[M+H]^+$。
256		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.40 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.33 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.13 – 1.96 (m, 1H), 1.87 – 1.65 (m, 3H), 1.63 – 1.50 (m, 1H), 1.47 – 1.19 (m, 3H), 1.06 – 0.87 (m, 1H)。ES/MS m/z: 583.2 $[M+H]^+$。
257		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 – 7.86 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.69 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 3.97 – 3.35 (m, 3H), 2.11 – 1.94 (m, 1H), 1.88 – 1.65 (m, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.31 (m, 3H), 1.02 – 0.77 (m, 1H)。ES/MS m/z: 616.2 $[M+H]^+$。
258		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.25 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.86 – 1.67 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 35.2, 12.0

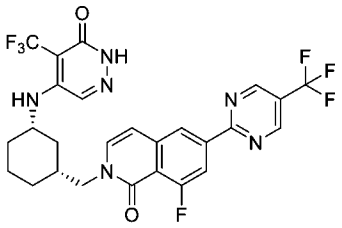
		Hz, 3H), 0.95 (d, J = 12.3 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 565.1 $[M+H]^+$。
259		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.90 – 8.71 (m, 2H), 8.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (t, J = 71.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.37 – 6.28 (m, 1H), 3.93 – 3.84 (m, 2H), 3.79 – 3.67 (m, 1H), 1.87 – 1.66 (m, 3H), 1.63 – 1.51 (m, 1H), 1.46 – 1.19 (m, 3H), 1.04 – 0.87 (m, 1H)。ES/MS m/z: 581.1 $[M+H]^+$。
260		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 – 7.88 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.34 – 6.22 (m, 1H), 3.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.81 – 1.46 (m, 5H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 596.1 $[M+H]^+$。
261		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.47 – 8.33 (m, 2H), 8.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.98 – 7.82 (m, 2H), 7.80 – 7.07 (m, 2H), 6.39 – 6.23 (m, 1H), 3.89 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.77 – 3.65 (m, 1H), 2.08 – 1.91 (m, 1H), 1.89 – 1.67 (m, 3H), 1.65 – 1.53 (m, 1H), 1.41 – 1.19 (m, 3H), 1.03 – 0.84 (m, 1H)。ES/MS m/z: 565.3 $[M+H]^+$。
262		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.25 – 7.72 (m, 3H), 7.46 (dd, J = 13.7, 7.3 Hz, 1H), 7.28 – 6.87 (m, 1H), 6.87 – 6.60 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.00 – 3.62 (m, 4H), 2.36 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.90 – 1.63 (m, 3H), 1.62 – 1.44 (m, 1H), 1.32 (dt, J = 35.1, 11.8 Hz, 1H), 1.03 – 0.85 (m, 1H)。ES/MS m/z: 543.8 $[M+H]^+$。
263		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.02 – 7.69 (m, 3H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.28 – 6.87 (m, 1H), 6.77 – 6.50 (m, 2H), 6.31 (s, 0H), 4.02 – 3.66 (m, 7H), 2.01 (s, 1H), 1.76 (d, J = 23.4 Hz, 4H), 1.56 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 34.4, 11.7 Hz, 3H), 1.04 – 0.76 (m, 1H)。ES/MS m/z: 560.2 $[M+H]^+$。
264		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.19 – 8.12 (m, 1H), 8.00 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.21 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.94 – 3.84 (m, 2H), 3.72 (s, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.82 – 1.71 (m,

		2H), 1.59 – 1.52 (m, 1H), 1.36 – 1.24 (m, 2H), 0.94 (d, J = 12.0 Hz, 2H)。ES/MS m/z: 580.1 $[M+H]^+$。
265		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.95 – 7.86 (m, 2H), 7.47 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.37 – 6.27 (m, 1H), 3.89 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.71 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.74 (s, 1H), 1.59 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.30 (dq, J = 43.8, 11.9, 11.3 Hz, 3H), 0.94 (q, J = 12.6 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 597.1 $[M+H]^+$。
266		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.16 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 2H), 4.85 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.60 (ddd, J = 15.1, 8.4, 6.7 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.85 – 3.50 (m, 2H), 2.02 (s, 0H), 1.91 – 1.64 (m, 4H), 1.57 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 34.8, 11.8 Hz, 3H), 0.94 (dd, J = 13.8, 10.4 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 571.2 $[M+H]^+$。
267		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.17 – 8.87 (m, 2H), 8.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.42 – 6.23 (m, 1H), 4.02 – 3.58 (m, 7H), 2.02 (s, 1H), 1.86 – 1.67 (m, 3H), 1.53 (s, 8H), 1.31 (dq, J = 35.2, 12.0 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 12.2 Hz, 1H)。ES/MS *m/z:* 573.2 $[M+H]^+$。
268		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.22 – 9.14 (m, 1H), 8.41 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.86 – 1.69 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 34.3, 12.2, 11.6 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 13.1, 12.5 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 582.1 $[M+H]^+$。
269		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 – 6.93 (m, 2H), 6.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 10.4 Hz, 1H),

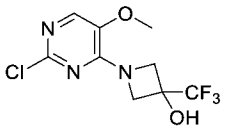
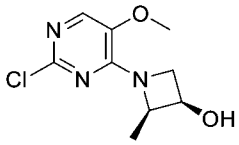
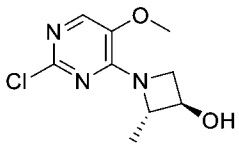
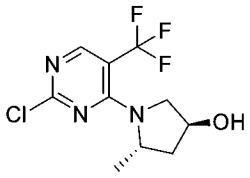
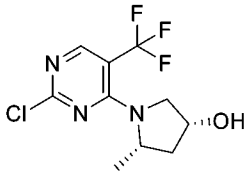
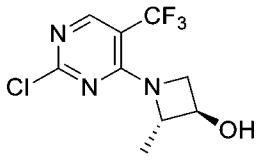
		2.01 (s, 1H), 1.86 – 1.66 (m, 3H), 1.56 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 35.0, 11.9 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 12.0 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 579.2 $[M+H]^+$。
270		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.92 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.37 – 6.27 (m, 1H), 3.88 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.79 – 3.66 (m, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 1.84 – 1.68 (m, 3H), 1.56 (br. d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.45 – 1.20 (m, 3H), 1.18 – 1.08 (m, 2H), 1.08 – 1.02 (m, 2H), 1.01 – 0.88 (m, 1H)。ES/MS m/z: 555.2 $[M+H]^+$。
271		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.38 – 6.28 (m, 1H), 3.89 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.81 – 3.66 (m, 1H), 2.09 – 1.94 (m, 1H), 1.87 – 1.65 (m, 3H), 1.63 – 1.50 (m, 1H), 1.47 – 1.19 (m, 3H), 1.03 – 0.87 (m, 1H)。ES/MS m/z: 597.1 $[M+H]^+$。
272		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.38 – 6.25 (m, 1H), 3.89 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.81 – 3.65 (m, 1H), 2.12 – 1.95 (m, 1H), 1.87 – 1.66 (m, 3H), 1.63 – 1.48 (m, 1H), 1.47 – 1.21 (m, 3H), 1.05 – 0.87 (m, 1H)。ES/MS m/z: 583.2 $[M+H]^+$。
273		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.80 – 8.68 (m, 2H), 8.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.38 – 6.26 (m, 1H), 3.91 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.80 – 3.65 (m, 1H), 2.13 – 1.97 (m, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.77 – 1.69 (m, 1H), 1.64 – 1.54 (m, 1H), 1.46 – 1.20 (m, 3H), 1.03 – 0.87 (m, 1H)。ES/MS m/z: 565.1 $[M+H]^+$。
274		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.00 – 7.82 (m, 2H), 7.59 – 7.34 (m, 2H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (q, J = 4.6, 4.1 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.89 – 1.67 (m,

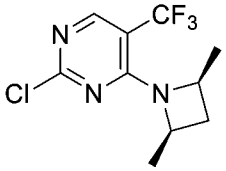
		3H), 1.56 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.32 (dp, J = 35.1, 12.2, 11.7 Hz, 3H), 0.94 (q, J = 12.1 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 544.5 $[M+H]^+$。
275		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.26 – 9.10 (m, 4H), 8.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.33 (dt, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.97 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.89 – 1.65 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.32 (dq, J = 34.7, 11.8 Hz, 3H), 1.10 – 0.78 (m, 1H)。ES/MS m/z: 586.2 $[M+H]^+$。
276		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.85 – 7.08 (br. m, 2H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.37 – 6.28 (m, 1H), 3.87 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.80 – 3.66 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.86 – 1.68 (m, 3H), 1.56 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.44 – 1.20 (m, 3H), 1.02 – 0.88 (m, 1H)。 ES/MS m/z: 578.2 $[M+H]^+$。
277		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.50 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.98 – 7.82 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.88 – 1.63 (m, 3H), 1.56 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.48 – 1.11 (m, 6H), 0.94 (q, J = 11.9 Hz, 1H)。ES/MS *m/z*: 558。2$[M+H]^+$。
278		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 2H), 7.85 – 7.52 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.37 – 6.28 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 – 3.78 (m, 2H), 3.78 – 3.65 (m, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 1H), 1.86 – 1.68 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.46 – 1.19 (m, 3H), 1.01 – 0.87 (m, 1H)。ES/MS m/z: 578.1 $[M+H]^+$。
279		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 8.06 – 7.98 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.38 – 6.29 (m, 1H), 3.97 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 21.2 Hz, 1H), 1.85 – 1.66 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.31 (dq,

		J = 35.0, 11.8 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 12.5, 12.0 Hz, 1H)。ES/MS *m/z*: 594.2[M+H]$^+$。
280		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.97 – 7.87 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.5, 3.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.86 – 1.67 (m, 3H), 1.56 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 35.0, 12.2 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 12.2 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 548.1 [M+H]$^+$。
281		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 11.67 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 7.98 – 7.86 (m, 2H), 7.81 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.84 – 3.79 (m, 2H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 2.06 – 1.89 (m, 1H), 1.87 – 1.75 (m, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 1H), 1.66 – 1.54 (m, 1H), 1.46 – 1.20 (m, 3H), 1.02 – 0.82 (m, 1H)。ES/MS m/z: 600.1 [M+H]$^+$。
282		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.01 (m, 2H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.37 – 6.27 (m, 1H), 3.90 – 3.83 (m, 2H), 3.79 – 3.66 (m, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.87 – 1.65 (m, 3H), 1.56 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.45 – 1.19 (m, 3H), 1.13 – 1.01 (m, 4H), 1.01 – 0.87 (m, 1H)。ES/MS m/z: 605.2 [M+H]$^+$。
283		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.06 – 7.95 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.86 – 1.65 (m, 3H), 1.51 (s, 7H), 1.33 (dp, J = 34.8, 12.3, 11.8 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 11.8, 11.3 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 572.2 [M+H]$^+$。
284		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.38 – 6.28 (m, 1H), 3.88 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.76 (dd, J = 30.7, 10.4 Hz, 3H), 1.55 (s, 7H), 1.33 (dp, J = 34.2, 12.4, 11.7 Hz, 3H), 0.97 (dd, J = 13.8, 10.3 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 573.2 [M+H]$^+$。

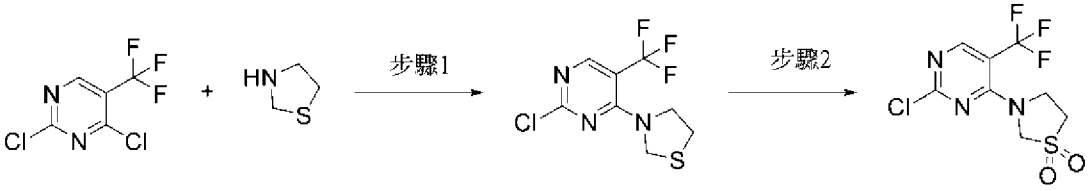
285		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.45 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.14 – 7.99 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.92 – 6.80 (m, 1H), 6.40 – 6.23 (m, 1H), 3.91 – 3.78 (m, 2H), 3.78 – 3.66 (m, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 1H), 1.86 – 1.67 (m, 3H), 1.65 – 1.51 (m, 1H), 1.47 – 1.16 (m, 3H), 1.02 – 0.85 (m, 1H)。ES/MS m/z: 583.1 $[M+H]^+$。

【0708】 使用中間物41中所述之程序自對應的起始材料合成以下中間物。

中間物編號	結構	LCMS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$
51		284.2
52		268.2
53		268.2
54		264.2
55		264.2
56		267.2

57		266.2

中間物58：3-[2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1,3-噻唑啶-1,1-二氧化物

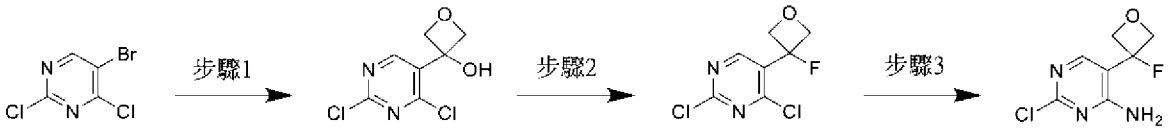


中間物58

【0709】 **步驟1.**將2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(656 mg, 3.02 mmol)、噻唑啶(0.239 ml, 3.02 mmol)、及三乙胺(1.26 ml, 9.0 mmol)在室溫下於DMF中攪拌18小時。接著將反應倒入水中並用Et_2O萃取。將有機層用鹽水洗滌，並以$MgSO_4$乾燥。將粗製產物經由製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**3-[2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]噻唑啶**。ES/MS: *m/z* 270.50 $[M+H]^+$。

【0710】 **步驟2.**將3-[2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]噻唑啶(125 mg, 0.464 mmol)、$NaHCO_3$ (195 mg, 2.32 mmol)、及3-氯過氧苯甲酸(260 mg, 1.16 mmol)在室溫下於DCM (5.0 ml)中攪拌18 hr。接著將反應倒入飽和$NaHCO_3$水溶液中並用DCM萃取，用鹽水洗滌並以$MgSO_4$乾燥。將粗製產物用管柱層析法純化，用於己烷中之0至100% EtOAc洗提，以提供**3-[2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1,3-噻唑啶-1,1-二氧化物**。ES/MS: *m/z* 301.9 $[M+H]^+$。

中間物59：2-氯-5-(3-氟氧雜環丁烷-3-基)嘧啶-4-胺之製備



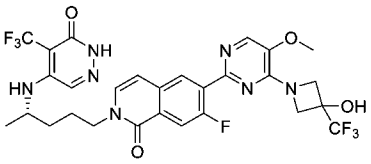
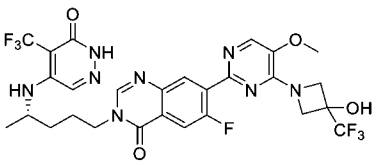
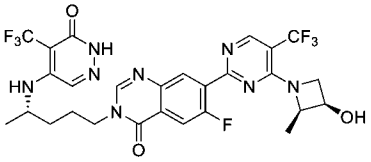
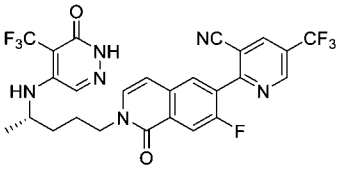
中間物59

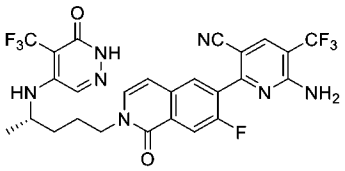
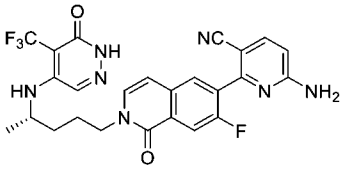
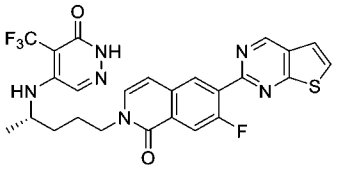
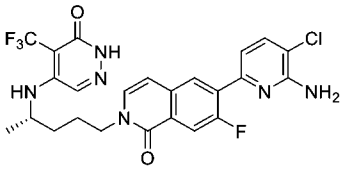
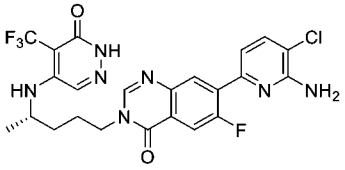
【0711】 **步驟1.**在燒瓶中放置5-溴-2,4-二氯-嘧啶(800 mg, 3.51 mmol)及THF (18 mL)。將溶液用氮氣噴氣且冷卻至-78℃。逐滴添加於THF中之2.0 M異丙基氯化鎂(1.93 mL, 3.86 mmol)。在15分鐘之後，逐滴添加3-氧雜環丁酮(0.25 mL, 3.86 mmol)，並將反應溫熱至0℃。在1小時之後，將反應用飽和NH_4Cl淬滅，用水稀釋並用EtOAc萃取。將有機層濃縮且藉由快速層析法純化，以給出**3-(2,4-二氯嘧啶-5-基)氧雜環丁烷-3-醇**。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.54 (s, 1H), 5.19 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 2H), 4.90 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 2H), 3.50 (s, 1H)。

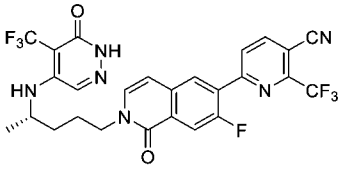
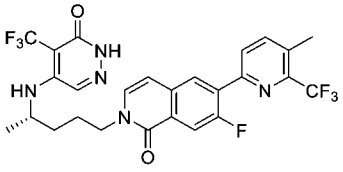
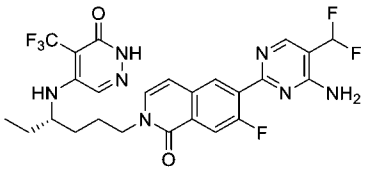
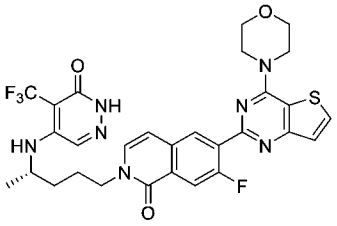
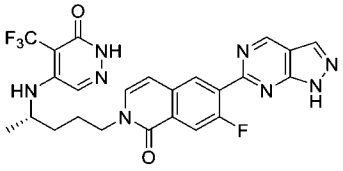
【0712】 **步驟2.**在小瓶中放置於DCE (5.0 mL)中之3-(2,4-二氯嘧啶-5-基)氧雜環丁烷-3-醇(114 mg, 0.52 mmol)及XtalFluor-M (251 mg, 1.03 mmol)。將混合物在75℃下加熱並攪拌整夜。接著將混合物冷卻至室溫並藉由管柱層析法(Hex/EtOAc)純化，以給出**2,4-二氯-5-(3-氟氧雜環丁烷-3-基)嘧啶**。1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.29 – 5.04 (m, 4H)。19F NMR (376 MHz,氯仿-d) δ -141.21 (m, 1F)。

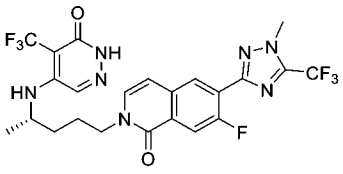
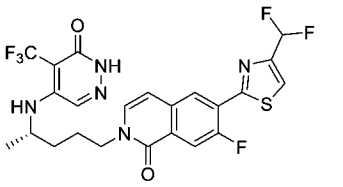
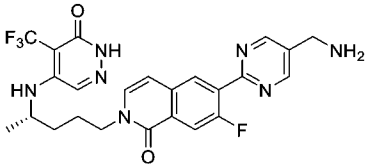
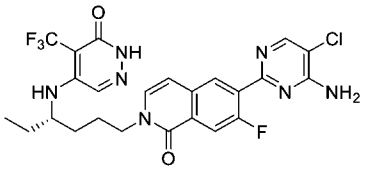
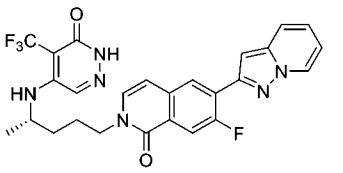
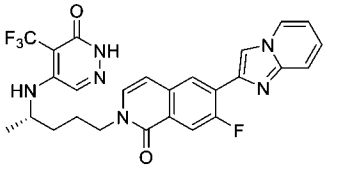
【0713】 **步驟3.**在小瓶中放置於二噁烷中之2,4-二氯-5-(3-氟氧雜環丁烷-3-基)嘧啶(32 mg, 0.14 mmol)及於二噁烷中之0.4 M氨水(1.08 mL, 0.43 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時並濃縮，以給出**2-氯-5-(3-氟氧雜環丁烷-3-基)嘧啶-4-胺**。ES/MS m/z = 203.9 [M+H]。

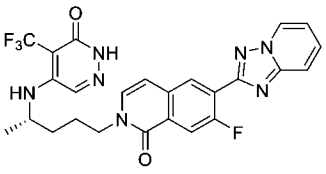
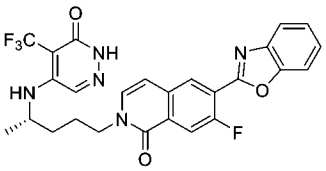
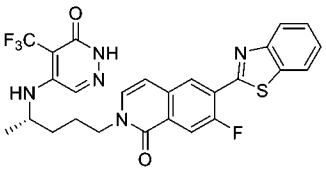
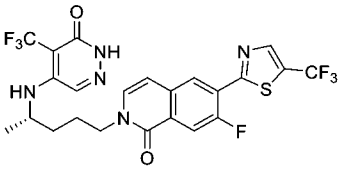
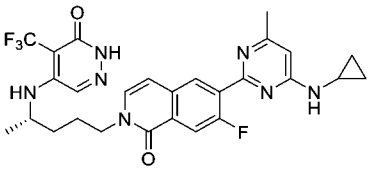
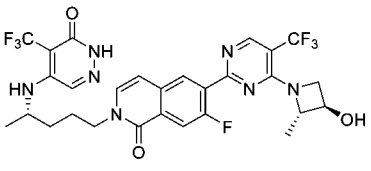
【0714】 使用如實例17中所述之程序合成以下化合物，具有以下修改：在完成硼化步驟後添加20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。

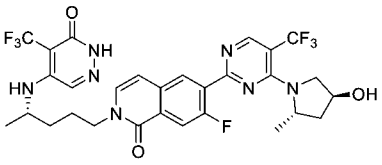
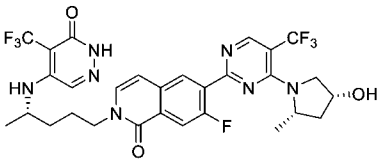
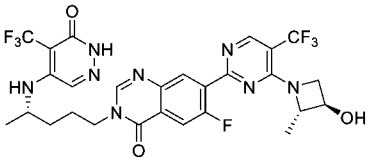
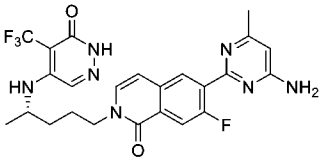
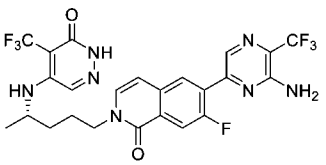
實例編號	結構	^{1}H NMR/MS [M+H]$^+$
286		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 – 7.88 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.43 – 6.27 (m, 1H), 4.55 – 4.50 (m, 2H), 4.35 – 4.23 (m, 3H), 4.06 – 3.92 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.82 – 1.57 (m, 3H), 1.58 – 1.41 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 658.2 [M+H]$^+$。
287		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.24 – 8.07 (m, 2H), 7.91 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 6.41 – 6.26 (m, 1H), 4.51 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 4.30 – 4.21 (m, 3H), 4.05 – 3.96 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.84 – 1.58 (m, 3H), 1.60 – 1.43 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 659.2 [M+H]$^+$。
288		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.99 – 7.85 (m, 2H), 6.40 – 6.29 (m, 1H), 4.88 – 4.78 (m, 2H), 4.64 – 4.56 (m, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 4.09 – 3.92 (m, 4H), 1.84 – 1.60 (m, 3H), 1.60 – 1.48 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 643.2 [M+H]$^+$。
289		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.45 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 9.18 – 9.11 (m, 1H), 8.14 – 8.03 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.42 – 6.30 (m, 1H), 4.06 – 3.93 (m, 3H), 1.82 – 1.61 (m, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 581.1 [M+H]$^+$。

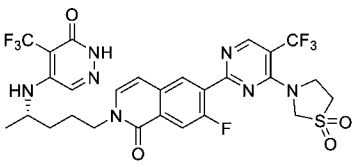
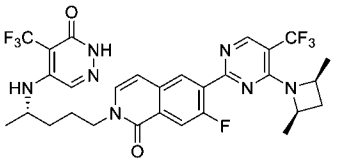
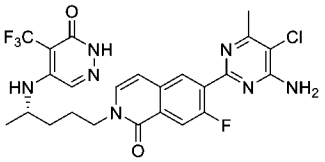
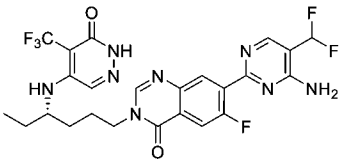
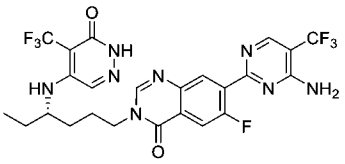
290		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (br s, 2H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.41 – 6.30 (m, 1H), 4.07 – 3.92 (m, 3H), 1.81 – 1.60 (m, 3H), 1.57 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 596.3 $[M+H]^+$。
291		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 7.99 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.28 (br s, 2H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.40 – 6.32 (m, 1H), 4.07 – 3.93 (m, 3H), 1.81 – 1.60 (m, 3H), 1.57 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 528.3 $[M+H]^+$。
292		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.06 – 3.93 (m, 3H), 1.86 – 1.45 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 545.3 $[M+H]^+$。
293		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.50 (br. s, 2H), 6.35 (dq, J = 7.0, 3.4 Hz, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 3H), 1.79 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 537.2 $[M+H]^+$。
294		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 7.03 – 5.89 (m, 2H), 4.04 – 3.93 (m, 3H), 1.80 – 1.60 (m, 3H), 1.57 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 538.2 $[M+H]^+$。

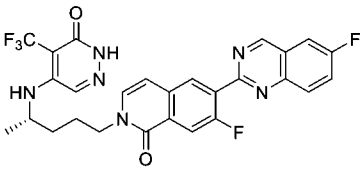
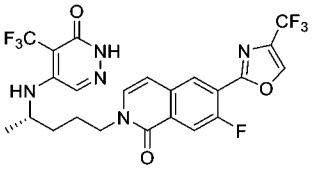
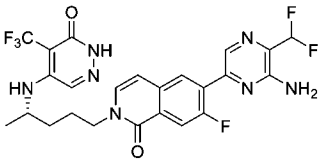
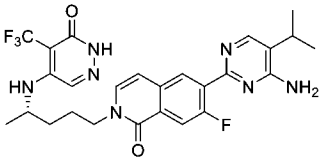
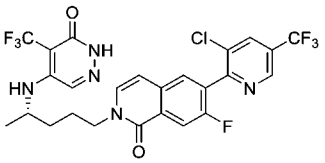
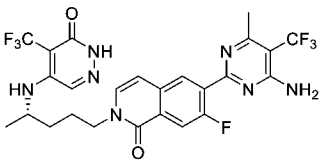
295		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 4.03 – 3.98 (m, 3H), 1.80 – 1.60 (m, 3H), 1.59 – 1.42 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 581.3 $[M+H]^+$。
296		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.15 – 8.05 (m, 2H), 8.01 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.30 (m, 1H), 4.04 – 3.93 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.82 – 1.59 (m, 3H), 1.55 – 1.45 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。ES/MS *m/z*: $[M+H]^+$。ES/MS m/z: 570.3 $[M+H]^+$。
297		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 8.8, 3.9 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.93 – 3.73 (m, 1H), 1.87 – 1.44 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 568.3 $[M+H]^+$。
298		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.41 – 6.31 (m, 1H), 4.06 – 3.96 (m, 7H), 3.83 – 3.78 (m, 4H), 1.82 – 1.59 (m, 3H), 1.59 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 630.2 $[M+H]^+$。
299		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.47 – 8.39 (m, 2H), 8.00 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.40 – 6.29 (m, 1H), 4.02 – 3.96 (m, 4H), 1.80 – 1.59 (m, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 2.8 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 529.3 $[M+H]^+$。

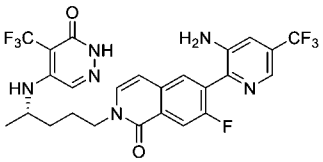
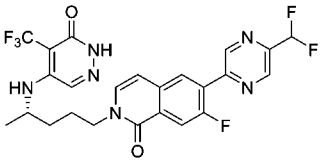
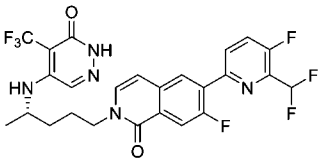
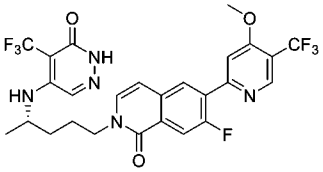
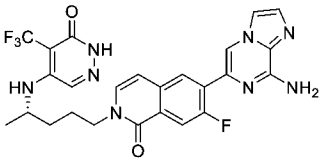
300		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.07 – 7.80 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.99 (m, 3H), 1.83 – 1.41 (m, 4H), 1.27 – 1.09 (m, 3H)。ES/MS m/z: 560.2 $[M+H]^+$。
301		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.57 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.45 – 8.41 (m, 1H), 8.09 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 4.01 – 3.96 (m, 3H), 1.74 – 1.61 (m, 3H), 1.55 – 1.44 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 545.2 $[M+H]^+$。
302		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.40 – 8.24 (m, 4H), 8.01 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.43 – 6.26 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.99 (q, J = 5.7, 5.1 Hz, 3H), 1.84 – 1.60 (m, 3H), 1.58 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 518.2 $[M+H]^+$。
303		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.87 – 7.19 (br. m, 2H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 – 6.24 (m, 1H), 4.02 – 3.77 (m, 4H), 1.78 – 1.48 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 552.2 $[M+H]^+$。
304		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.78 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.9, 6.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.07 – 6.98 (m, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dt, J = 6.6, 3.6 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.80 – 1.41 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 527.2 $[M+H]^+$。
305		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.67 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.55 (m, 2H), 7.99 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H),

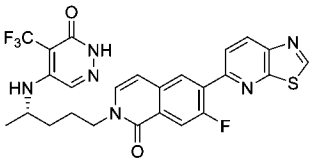
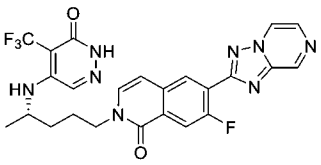
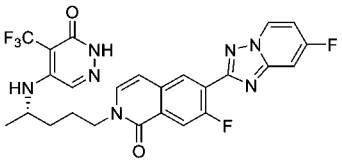
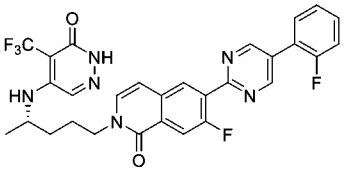
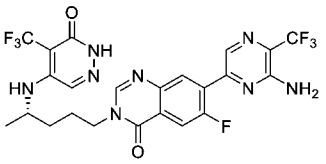
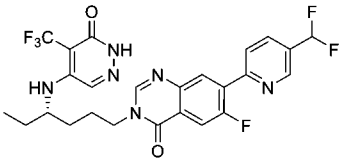
		3.99 (m, 3H), 1.72 (m, 4H), 1.17 (m, 3H)。ES/MS m/z: 527.3 $[M+H]^+$。
306		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.18 – 7.88 (m, 3H), 7.82 – 7.60 (m, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 4.00 (m, 3H), 1.88 – 1.39 (m, 4H), 1.17 (m, 3H)。ES/MS m/z: 528.2 $[M+H]^+$。
307		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 – 7.80 (m, 3H), 7.66 – 7.36 (m, 3H), 6.89 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (m, 1H), 3.99 (m, 3H), 1.83 – 1.39 (m, 4H), 1.17 (m, 3H)。ES/MS m/z: 528.2 $[M+H]^+$。
308		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.74 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 6.92 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.36 (m, 1H), 3.99 (m, 3H), 1.85 – 1.42 (m, 4H), 1.17 (m, 3H)。ES/MS m/z: 544.2 $[M+H]^+$。
309		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.65 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (m, 1H), 3.99 (m, 3H), 1.82 – 1.41 (m, 4H), 1.23 – 1.06 (m, 3H)。ES/MS m/z: 562.1 $[M+H]^+$。
310		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.14 (br. s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.98 – 6.39 (m, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 4.04 – 3.93 (m, 3H), 3.22 – 2.58 (m, 1H), 2.51 – 2.45 (m, 3H), 1.80 – 1.59 (m, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.90 – 0.83 (m, 2H), 0.66 – 0.58 (m, 2H)。ES/MS m/z: 558.5 $[M+H]^+$。
311		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.26 (m, 1H), 4.55 – 4.49 (m, 1H), 4.45 – 4.39 (m, 1H), 4.17 – 4.14 (m, 1H), 4.02 – 3.96 (m, 3H), 3.90 – 3.85 (m, 1H), 1.79 – 1.58 (m, 3H), 1.58 – 1.44 (m,

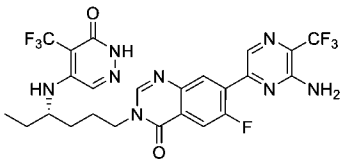
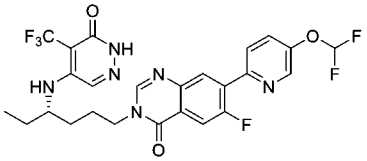
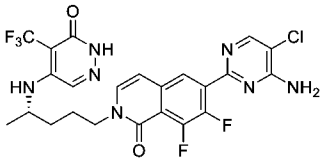
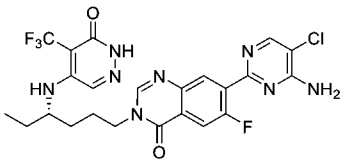
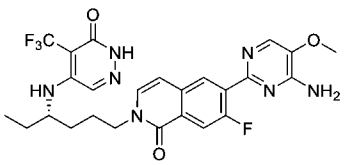
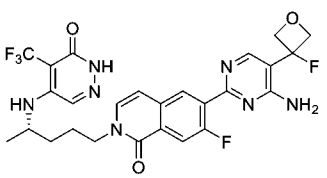
		4H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 642.2 $[M+H]^+$。
312		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 4.72 – 4.66 (m, 1H), 4.39 – 4.36 (m, 1H), 4.04 – 3.95 (m, 3H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 3.39 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 1.81 – 1.59 (m, 4H), 1.57 – 1.44 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 565.2 $[M+H]^+$。
313		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.28 (m, 1H), 4.67 – 4.60 (m, 1H), 4.36 – 4.28 (m, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 3H), 3.70 (dd, J = 11.0, 6.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 11.1, 5.5 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 13.1, 7.7, 6.0 Hz, 1H), 1.79 – 1.57 (m, 4H), 1.55 – 1.44 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 656.4 $[M+H]^+$。
314		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.99 – 7.87 (m, 2H), 6.40 – 6.27 (m, 1H), 4.52 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 4.16 (dt, J = 6.8, 4.3 Hz, 1H), 4.00 (q, J = 7.5, 6.9 Hz, 3H), 3.88 (ddd, J = 10.2, 4.6, 2.3 Hz, 1H), 1.82 – 1.60 (m, 3H), 1.52 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 643.4 $[M+H]^+$。
315		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.61 (br. s, 2H), 8.14 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.80 – 1.59 (m, 3H), 1.57 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 518.3 $[M+H]^+$。
316		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.38 – 6.29 (m, 1H), 4.03 – 3.92 (m, 3H),

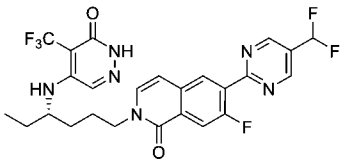
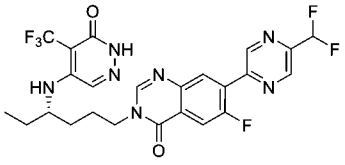
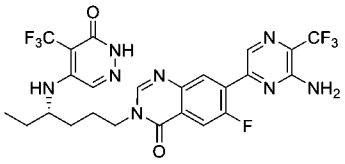
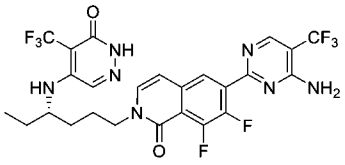
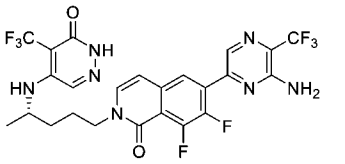
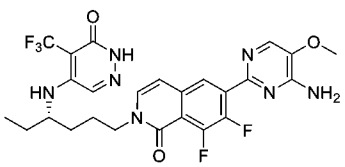
		1.80 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 572.3 $[M+H]^+$。
317		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.27 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.27 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.07 – 3.90 (m, 3H), 3.65 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.83 – 1.59 (m, 3H), 1.58 – 1.42 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 676.3 $[M+H]^+$。
318		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.30 (m, 1H), 4.72 – 4.59 (m, 2H), 4.02 – 3.97 (m, 4H), 2.95 – 2.79 (m, 1H), 1.81 – 1.64 (m, 3H), 1.60 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.56 – 1.47 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 640.3 $[M+H]^+$。
319		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.97 – 7.90 (m, 2H), 7.73 – 7.22 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.79 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 552.3 $[M+H]^+$。
320		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.04 – 7.88 (m, 2H), 7.09 (t, J = 54.2 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.85 – 1.46 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 569.3 $[M+H]^+$。
321		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.02 – 7.80 (m, 2H), 6.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 1H), 1.79 – 1.51 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 587.3 $[M+H]^+$。

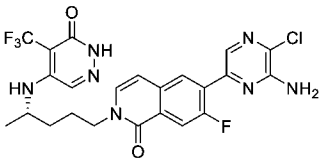
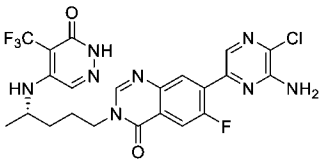
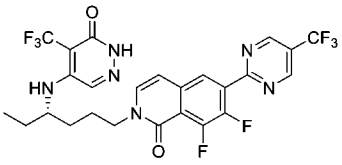
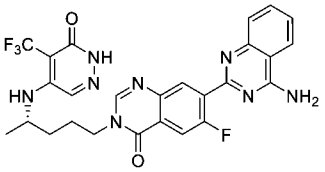
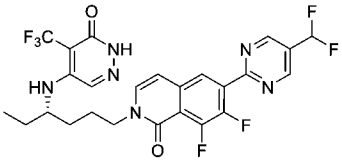
322		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.25 – 8.19 (m, 1H), 8.12 – 7.99 (m, 3H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.42 – 6.32 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 3H), 1.83 – 1.58 (m, 3H), 1.58 – 1.42 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 557.1 $[M+H]^+$。
323		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.20 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.28 (m, 1H), 4.06 – 3.92 (m, 3H), 1.79 – 1.58 (m, 3H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 546.3 $[M+H]^+$。
324		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.9, 3.7 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.82 – 1.43 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 554.3 $[M+H]^+$。
325		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.60 – 8.26 (m, 2H), 8.23 – 8.11 (m, 2H), 8.05 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.7, 4.0 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 2.98 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.83 – 1.44 (m, 4H), 1.21 (dd, J = 29.4, 6.5 Hz, 9H)。ES/MS m/z: 545.3 $[M+H]^+$。
326		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.13 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 3.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 8.4, 3.8 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.87 – 1.38 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 590.2 $[M+H]^+$。
327		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.02 – 7.22 (br. m, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 3H), 2.56 – 2.51 (m, 3H), 1.81 – 1.59 (m, 3H), 1.57 – 1.46 (m, 1H),

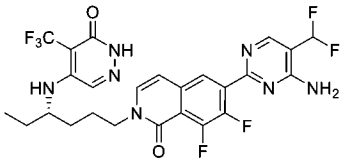
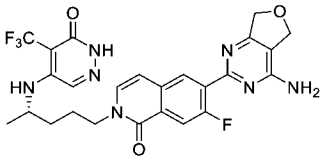
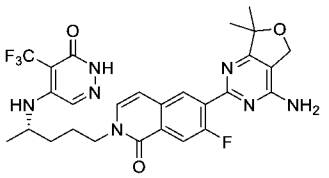
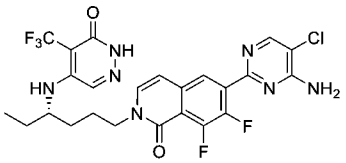
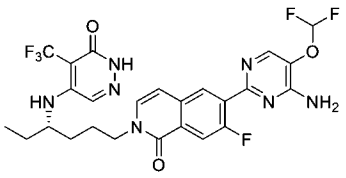
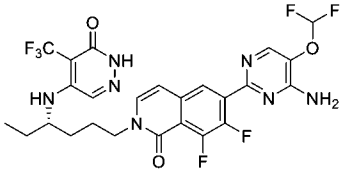
		1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 586.3 $[M+H]^+$。
328		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.01 – 7.89 (m, 2H), 7.81 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.82 – 1.43 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 571.3 $[M+H]^+$。
329		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.26 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44 – 6.89 (m, 2H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.41 – 6.28 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.87 – 1.37 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 539.2 $[M+H]^+$。
330		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.24 – 8.08 (m, 3H), 8.01 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 53.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.26 (m, 1H), 4.10 – 3.90 (m, 3H), 1.83 – 1.58 (m, 3H), 1.57 – 1.42 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 556.3 $[M+H]^+$。
331		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.00 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.85 – 1.43 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 586.3 $[M+H]^+$。
332		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 – 7.86 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 9.0, 3.7 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 1.87 – 1.33 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 543.2 $[M+H]^+$。

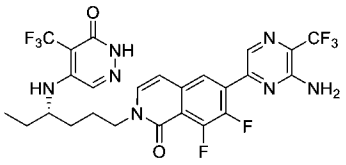
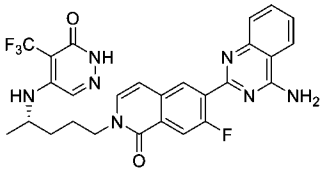
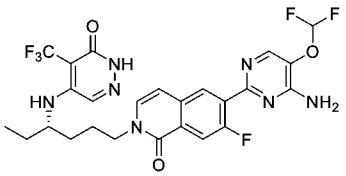
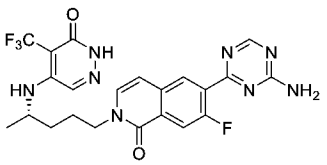
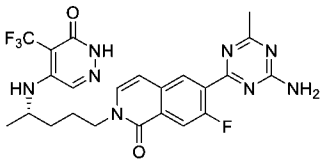
333		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.15 – 7.87 (m, 3H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.41 – 6.27 (m, 1H), 4.05 – 3.94 (m, 3H), 1.81 – 1.60 (m, 3H), 1.58 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 545.3 $[M+H]^+$。
334		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.53 (m, 1H), 9.42 – 9.13 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 4.00 (m, 3H), 1.62 (m, 3H), 1.17 (m, 3H)。ES/MS m/z: 529.2 $[M+H]^+$。
335		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.46 (m, 1H), 8.55 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.10 – 8.00 (m, 2H), 7.95 – 7.81 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.36 (m, 1H), 4.00 (m, 3H), 1.80 – 1.33 (m, 4H), 1.26 – 1.10 (m, 3H)。ES/MS m/z: 546.2 $[M+H]^+$。
336		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.24 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 8.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 – 7.75 (m, 1H), 7.65 – 7.36 (m, 4H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.29 (m, 1H), 4.07 – 3.91 (m, 3H), 1.86 – 1.60 (m, 3H), 1.60 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 583.3 $[M+H]^+$。
337		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.39 – 6.27 (m, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 3H), 1.81 – 1.60 (m, 3H), 1.58 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 573.3 $[M+H]^+$。
338		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 – 8.17 (m, 2H), 8.09 – 8.04 (m, 1H), 8.02 – 7.93 (m, 2H), 7.25 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 6.36 – 6.20 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.48 (m, 3H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 553.3 $[M+H]^+$。

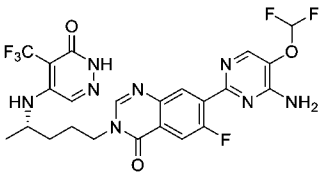
339		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 – 6.23 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.82 – 1.46 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 586.2 $[M+H]^+$。
340		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.04 – 7.92 (m, 2H), 7.89 – 7.82 (m, 1H), 7.44 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.34 – 6.20 (m, 1H), 1.82 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.48 (m, 3H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 569.3 $[M+H]^+$。
341		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 – 7.20 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.35 (dq, J = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 4.02 – 3.90 (m, 3H), 1.79 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 556.3 $[M+H]^+$。
342		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.84 – 7.20 (m, 2H), 6.33 – 6.24 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.92 – 3.78 (m, 1H), 1.84 – 1.49 (m, 6H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 553.3 $[M+H]^+$。
343		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 9.5, 4.0 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.9 Hz, 5H), 3.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 1.87 – 1.42 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 548.3 $[M+H]^+$。
344		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.00 – 7.84 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 5.0 Hz, 0H), 5.22 – 4.97 (m, 4H), 3.99 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.86 – 1.39 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 578.3 $[M+H]^+$。

345		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.25 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.06 – 7.93 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.29 (dq, J = 10.1, 3.5 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.86 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 1.84 – 1.48 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 553.3 $[M+H]^+$。
346		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 9.29 – 9.15 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.24 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.37 – 6.15 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 – 3.76 (m, 1H), 1.83 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.48 (m, 3H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 554.3 $[M+H]^+$。
347		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.03 – 7.90 (m, 2H), 7.17 (s, 2H), 6.33 – 6.22 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 1.83 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.42 (m, 3H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 587.3 $[M+H]^+$。
348		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.05 – 7.92 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.33 – 6.22 (m, 1H), 4.02 – 3.75 (m, 3H), 1.83 – 1.45 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 604.3 $[M+H]^+$。
349		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 – 7.87 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.73 – 6.65 (m, 1H), 6.40 – 6.28 (m, 1H), 1.78 – 1.59 (m, 3H), 1.59 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。*在水下隱藏之亞甲基/次甲基峰。ES/MS m/z: 590.3 $[M+H]^+$。
350		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 – 6.68 (m, 1H), 6.32 – 6.24 (m, 1H), 3.98 – 3.91 (m, 4H), 1.77 – 1.62 (m, 2H), 1.62 – 1.48 (m, 3H),

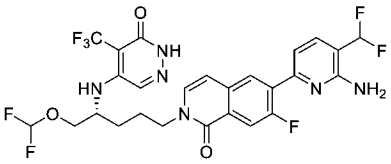
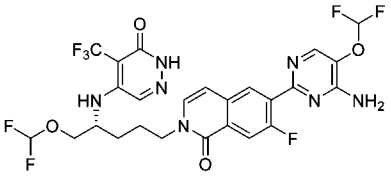
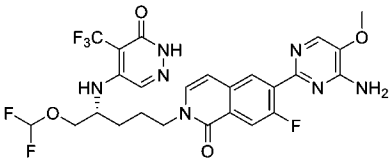
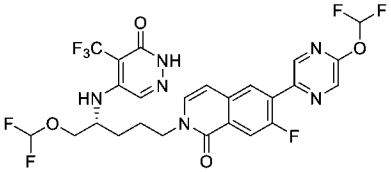
		0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。*在水下隱藏之亞甲基/次甲基質子。ES/MS m/z: 566.3 $[M+H]^+$。
351		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 3H), 1.81 - 1.58 (m, 3H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 583.3 $[M+H]^+$。
352		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.35 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 3H), 1.80 – 1.61 (m, 3H), 1.59 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 583.3 $[M+H]^+$。
353		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.33 – 8.13 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.92 – 6.71 (m, 1H), 6.39 – 6.08 (m, 1H), 3.99 – 3.89 (m, 2H), 3.91 – 3.68 (m, 2H), 1.78 – 1.51 (m, 5H), 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 589.2 $[M+H]^+$。
354		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.07 – 7.95 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 – 7.61 (m, 2H), 7.38 – 7.23 (m, 1H), 6.43 – 6.32 (m, 1H), 4.07 – 3.97 (m, 3H), 1.83 – 1.64 (m, 3H), 1.60 – 1.49 (m, 1H), 1.23 – 1.10 (m, 3H)。ES/MS m/z: 555.3 $[M+H]^+$。
355		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.27 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 8.26 – 8.15 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.15 (m, 1H), 6.84 – 6.72 (m, 1H), 6.34 – 6.18 (m, 1H), 4.01 – 3.91 (m, 2H), 3.90 – 3.76 (m, 1H), 1.83 – 1.45 (m, 6H), 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 571.3 $[M+H]^+$。

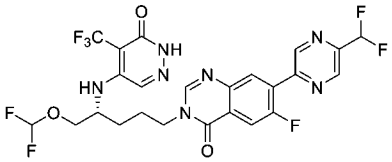
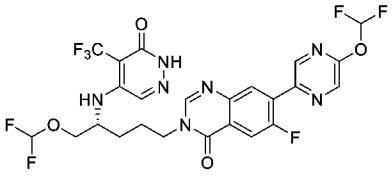
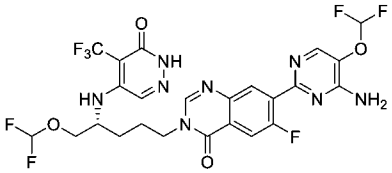
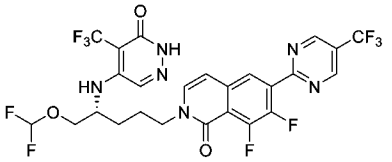
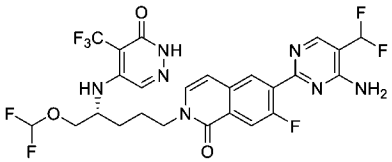
356		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.86 – 7.32 (m, 3H), 7.11 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.32 – 6.24 (m, 1H), 3.95 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.89 – 3.78 (m, 1H), 1.83 – 1.41 (m, 6H), 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 586.1 $[M+H]^+$。
357		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (br. s, 2H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.95 (t, J = 2.7 Hz, 2H), 4.88 (t, J = 2.6 Hz, 2H), 4.02 – 3.94 (m, 3H), 1.79 – 1.60 (m, 3H), 1.57 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 546.1 $[M+H]^+$。
358		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.98 – 7.88 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (br. s, 2H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.03 – 3.94 (m, 3H), 1.80 – 1.59 (m, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.41 (s, 6H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 574.2 $[M+H]^+$。
359		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.99 – 7.92 (m, 2H), 7.64 (br. s, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.33 – 6.23 (m, 1H), 3.94 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.90 – 3.78 (m, 1H), 1.81 – 1.47 (m, 4H), 1.56 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 570.1 $[M+H]^+$。
360		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 – 7.88 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.34 – 6.22 (m, 1H), 3.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.81 – 1.46 (m, 5H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 584.1 $[M+H]^+$。
361		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.02 – 3.74 (m, 3H), 1.82 – 1.38 (m, 5H),

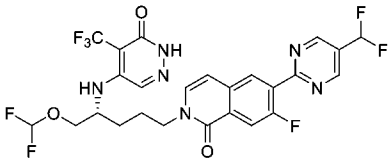
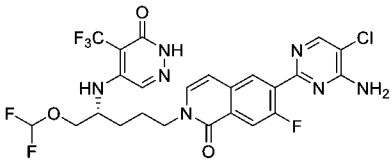
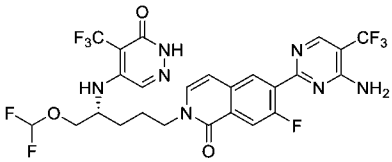
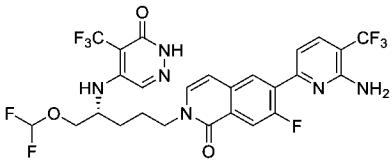
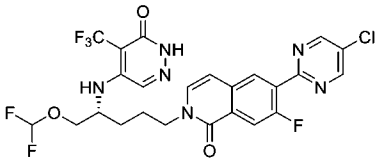
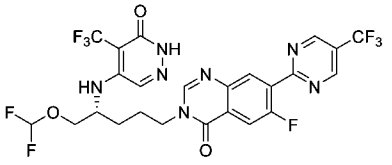
		0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 602.2 $[M+H]^+$。
362		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 – 7.89 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.70 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.33 – 6.20 (m, 1H), 3.95 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.89 – 3.76 (m, 1H), 1.79 – 1.64 (m, 2H), 1.64 – 1.45 (m, 4H), 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 604.1 $[M+H]^+$。
363		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.03 – 3.99 (m, 2H), 1.83 – 1.60 (m, 4H), 1.60 – 1.41 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.14 – 1.10 (m, 1H)。ES/MS m/z: 554.3 $[M+H]^+$。
364		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.21 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 9.4, 3.6 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.84 – 1.47 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 585.2 $[M+H]^+$。
365		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.98 – 7.90 (m, 2H), 7.86 – 7.78 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.32 (m, 1H), 4.03 – 3.93 (m, 3H), 1.75 – 1.64 (m, 3H), 1.53 – 1.47 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 504.8 $[M+H]^+$。
366		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.01 – 7.85 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.27 (m, 1H), 4.05 – 3.92 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.78 – 1.45 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 519.2 $[M+H]^+$。

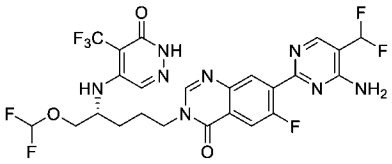
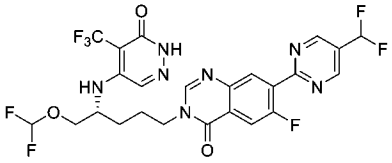
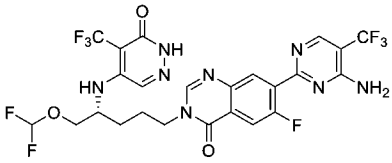
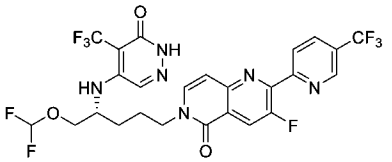
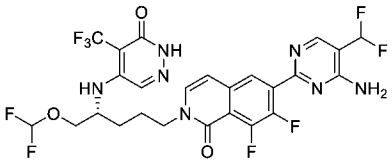
367		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.96 – 7.85 (m, 2H), 7.21 (t, J = 73.0 Hz, 1H), 6.44 – 6.25 (m, 1H), 4.04 – 3.90 (m, 2H), 1.83 – 1.61 (m, 3H), 1.61 – 1.41 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 571.2 $[M+H]^+$。

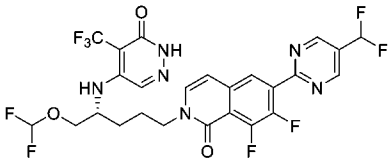
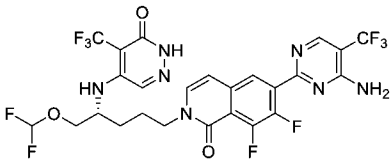
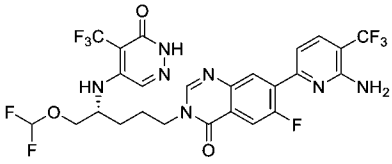
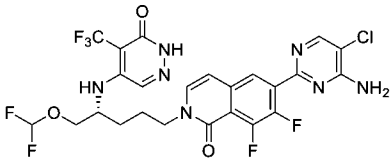
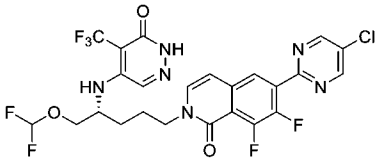
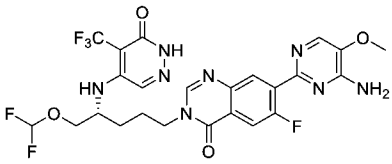
【0715】 使用如實例168中所述之程序自對應的起始材料合成以下化合物。

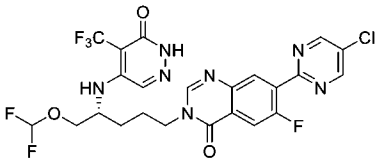
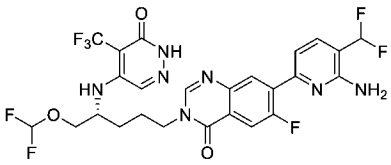
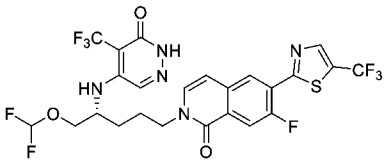
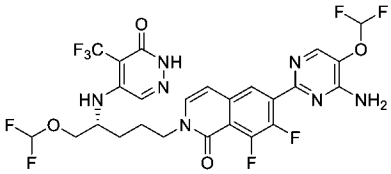
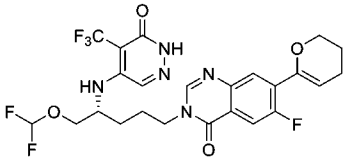
實例編號	結構	^{1}H NMR/MS $[M+H]^+$
368		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 – 6.94 (m, 2H), 6.87 – 6.46 (m, 2H), 6.44 – 6.37 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.99 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.86 – 1.46 (m, 4H)。ES/MS m/z: 619.1 $[M+H]^+$。
369		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.20 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.41 (dt, J = 9.6, 3.8 Hz, 1H), 4.32 – 4.18 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.51 (m, 2H)。ES/MS m/z: 636.2 $[M+H]^+$。
370		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.33 (m, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 1H), 4.03 – 3.96 (m, 2H), 3.96 – 3.87 (m, 5H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 1.69 – 1.47 (m, 2H)。ES/MS m/z: 600.3 $[M+H]^+$。
371		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.90 – 8.74 (m, 2H), 8.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 8.00 – 7.58 (m, 4H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.36 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92

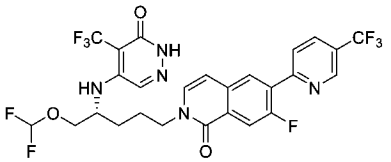
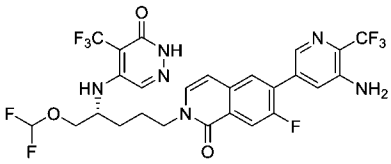
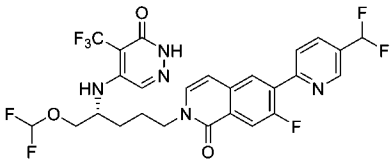
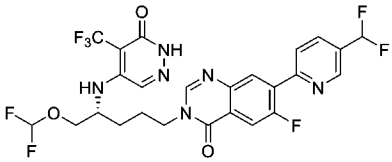
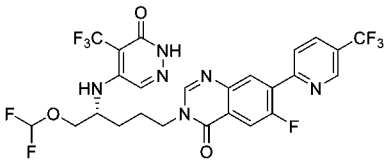
		(d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.50 (m, 2H)。ES/MS m/z: 621.3 $[M+H]^+$。
372		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.23 (d, J = 36.2 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.24 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.37 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.90 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.51 (m, 2H)。ES/MS m/z: 606.1 $[M+H]^+$。
373		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.90 – 8.73 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.04 – 7.60 (m, 3H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.36 (m, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.88 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.56 (m, 2H)。ES/MS m/z: 621.9 $[M+H]^+$。
374		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.34 (m, 1H), 3.94 – 3.89 (m, 2H), 1.87 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.54 (m, 2H)。ES/MS m/z: 368.1 $[M+H]^+$。
375		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.24 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 – 6.45 (m, 2H), 6.45 – 6.36 (m, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 4H), 1.82 – 1.69 (m, 2H), 1.68 – 1.54 (m, 2H)。ES/MS m/z: 641.1 $[M+H]^+$。
376		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.00 – 7.91 (m, 2H), 7.58 (br s, 2H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.36 (m, 1H), 4.33 – 4.20 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.52 (m, 2H)。ES/MS m/z: 620.3 $[M+H]^+$。

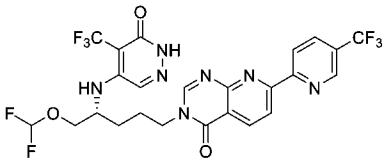
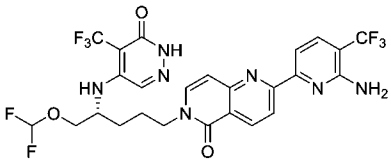
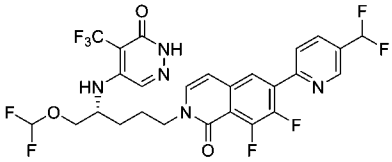
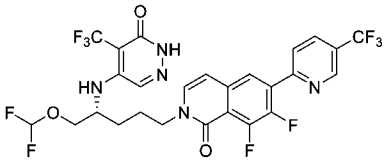
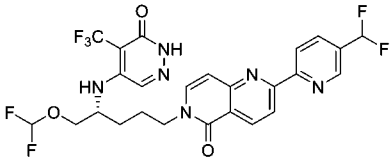
377		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.25 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.87 – 6.45 (m, 2H), 6.45 – 6.36 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.53 (m, 2H)。ES/MS m/z: 605.3 $[M+H]^+$。
378		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.64 (br s, 2H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.35 (m, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.83 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.52 (m, 2H)。ES/MS m/z: 604.3 $[M+H]^+$。
379		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.03 – 7.90 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 4.33 – 4.20 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.52 (m, 2H)。ES/MS m/z: 638.3 $[M+H]^+$。
380		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 – 7.94 (m, 2H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.36 (m, 1H), 4.33 – 4.19 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.85 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.50 (m, 2H)。ES/MS m/z: 637.3 $[M+H]^+$。
381		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 – 7.94 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 – 6.46 (m, 2H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 4.32 – 4.21 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.51 (m, 2H)。ES/MS m/z: 589.2 $[M+H]^+$。
382		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.43 – 6.36 (m, 1H), 4.31 –

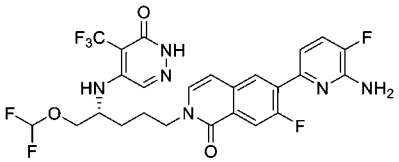
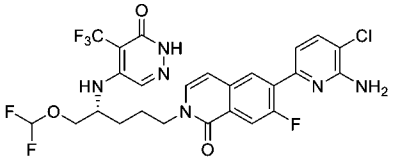
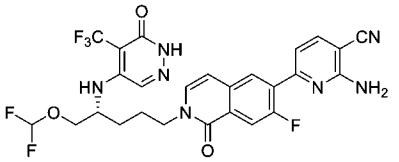
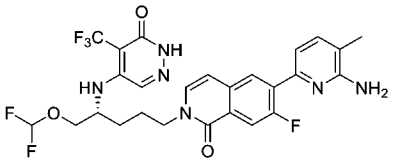
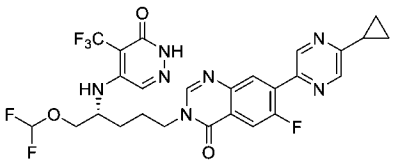
		4.21 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.88 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.55 (m, 2H)。ES/MS m/z: 624.3 $[M+H]^+$。
383		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.59 (br s, 2H), 7.09 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.36 (m, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.53 (m, 2H)。ES/MS m/z: 621.3 $[M+H]^+$。
384		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.26 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.02 – 7.94 (m, 2H), 7.31 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.36 (m, 1H), 4.32 – 4.21 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.87 – 1.72 (m, 2H), 1.72 – 1.55 (m, 2H)。ES/MS m/z: 606.3 $[M+H]^+$。
385		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.35 (m, 1H), 4.33 – 4.18 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.54 (m, 2H)。ES/MS m/z: 639.3 $[M+H]^+$。
386		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.21 – 9.12 (m, 1H), 8.78 – 8.67 (m, 2H), 8.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 – 6.44 (m, 2H), 6.45 – 6.35 (m, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 4.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.86 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.53 (m, 2H)。ES/MS m/z: 605.3 $[M+H]^+$。
387		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.04 – 7.90 (m, 2H), 7.57 (br s, 2H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 54.1 Hz, 2H), 6.73 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 4.33 – 4.20 (m, 1H), 4.00 – 3.88 (m, 4H), 1.82 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.52 (m, 2H)。ES/MS m/z: 638.3 $[M+H]^+$。

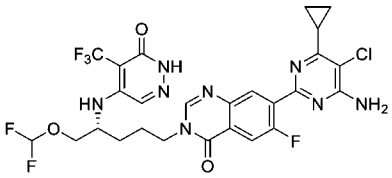
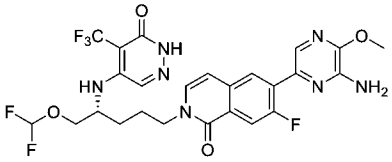
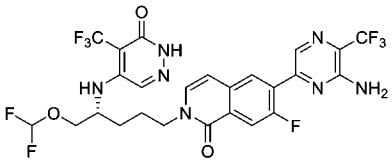
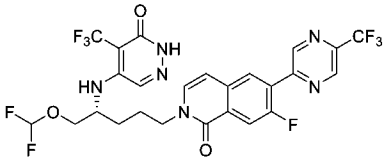
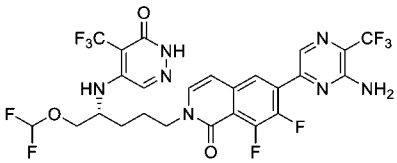
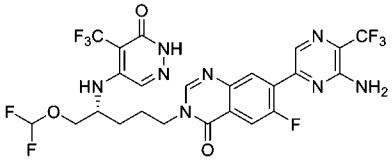
388		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.27 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.21 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.36 (m, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 4.02 – 3.88 (m, 4H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.53 (m, 2H)。ES/MS m/z: 623.3 $[M+H]^+$。
389		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.04 – 7.94 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.35 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.02 – 3.86 (m, 4H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.51 (m, 2H)。ES/MS m/z: 656.3 $[M+H]^+$。
390		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.21 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.01 – 7.88 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 6.68 (br s, 2H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.88 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.52 (m, 2H)。ES/MS m/z: 638.3 $[M+H]^+$。
391		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01 – 7.91 (m, 2H), 7.65 (br s, 3H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.35 (m, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 4.01 – 3.87 (m, 4H), 1.83 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.53 (m, 2H)。ES/MS m/z: 622.3 $[M+H]^+$。
392		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.16 (dd, J = 6.7, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.36 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.00 – 3.89 (m, 4H), 1.83 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.53 (m, 2H)。ES/MS m/z: 607.0 $[M+H]^+$。
393		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 – 7.94 (m, 2H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.86 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.54 (m, 2H)。ES/MS m/z: 601.1 $[M+H]^+$。

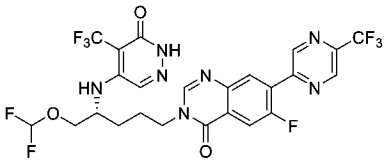
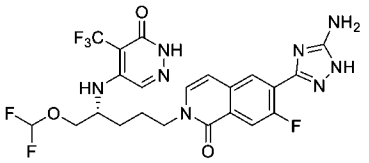
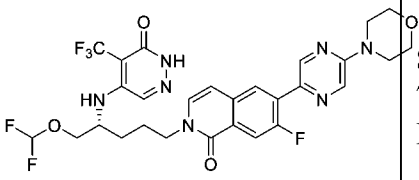
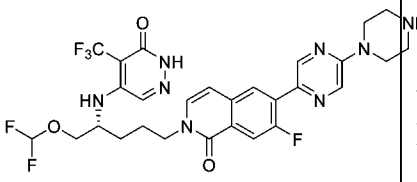
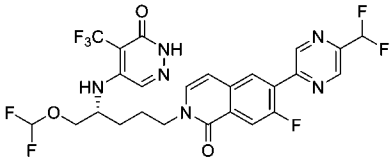
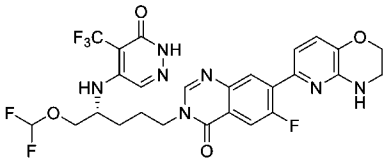
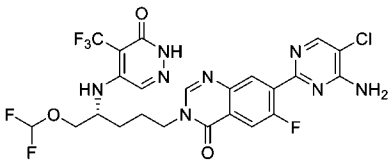
394		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.01 – 7.92 (m, 2H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.35 (m, 1H), 4.33 – 4.19 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.87 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.54 (m, 2H)。ES/MS m/z: 590.1 $[M+H]^+$。
395		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 54.7 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.53 (m, 2H)。ES/MS m/z: 620.1 $[M+H]^+$。
396		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.79 – 8.72 (m, 1H), 8.66 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.36 (m, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.85 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.52 (m, 2H)。ES/MS m/z: 628.0 $[M+H]^+$。
397		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.42 (m, 3H), 7.21 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.36 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.00 – 3.87 (m, 4H), 1.82 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.52 (m, 2H)。ES/MS m/z: 654.1 $[M+H]^+$。
398		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.43 – 6.35 (m, 1H), 5.67 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 1H), 4.21 – 4.15 (m, 2H), 3.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.24 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 1.88 (p, J = 6.1 Hz, 2H), 1.82 – 1.69 (m, 2H), 1.68 – 1.52 (m, 2H)。ES/MS m/z: 560.1 $[M+H]^+$。

399		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.21 – 9.14 (m, 1H), 8.41 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.36 (m, 1H), 4.32 – 4.21 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.86 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.52 (m, 2H)。ES/MS m/z: 622.1 $[M+H]^+$。
400		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 – 7.90 (m, 3H), 7.55 – 7.45 (m, 2H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 5.99 (br s, 2H), 4.33 – 4.19 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.85 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.49 (m, 2H)。ES/MS m/z: 637.1 $[M+H]^+$。
401		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.23 – 8.17 (m, 1H), 8.08 – 7.94 (m, 3H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 55.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.36 (m, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.51 (m, 2H)。ES/MS m/z: 604.1 $[M+H]^+$。
402		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 – 8.17 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 2H), 7.26 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.87 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.54 (m, 2H)。ES/MS m/z: 605.0 $[M+H]^+$。
403		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.46 – 8.38 (m, 2H), 8.24 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.87 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.54 (m, 2H)。ES/MS m/z: 623.1 $[M+H]^+$。

404		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.78 – 8.65 (m, 3H), 8.59 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.35 (m, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 1H), 4.04 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.89 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.56 (m, 2H)。ES/MS m/z: 606.1 $[M+H]^+$。
405		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.82 – 7.74 (m, 2H), 6.85 – 6.45 (m, 4H), 6.44 – 6.36 (m, 1H), 4.33 – 4.22 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 3H), 1.69 – 1.54 (m, 3H)。ES/MS m/z: 620.1 $[M+H]^+$。
406		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.22 (dt, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 8.10 – 8.01 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.35 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.01 – 3.89 (m, 4H), 1.82 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.52 (m, 2H)。ES/MS m/z: 622.1 $[M+H]^+$。
407		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.36 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.02 – 3.86 (m, 4H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.68 – 1.53 (m, 2H)。ES/MS m/z: 640.1 $[M+H]^+$。
408		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.99 – 8.94 (m, 1H), 8.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (dt, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 4.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.86 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.53 (m, 2H)。ES/MS m/z: 587.1 $[M+H]^+$。

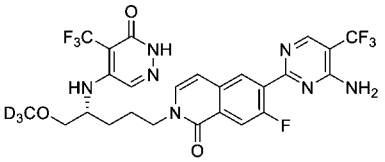
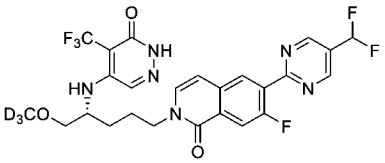
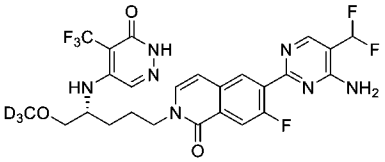
409		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 11.0, 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.07 – 6.97 (m, 1H), 6.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 4.33 – 4.19 (m, 1H), 3.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.50 (m, 2H)。ES/MS m/z: 587.1 $[M+H]^+$。
410		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 6.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.36 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.83 – 1.69 (m, 2H), 1.70 – 1.50 (m, 2H)。ES/MS m/z: 603.0 $[M+H]^+$。
411		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99 – 7.92 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.25 – 6.99 (m, 3H), 6.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 4.33 – 4.19 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.50 (m, 2H)。ES/MS m/z: 594.1 $[M+H]^+$。
412		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.34 (m, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.85 – 1.67 (m, 2H), 1.69 – 1.50 (m, 2H)。ES/MS m/z: 583.1 $[M+H]^+$。
413		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.95 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.01 – 7.94 (m, 2H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.35 (m, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 1.87 – 1.71 (m, 2H), 1.70 – 1.53 (m, 2H), 1.19 – 1.09 (m, 2H), 1.09 – 1.01 (m, 2H)。ES/MS m/z: 596.2 $[M+H]^+$。

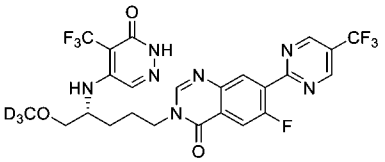
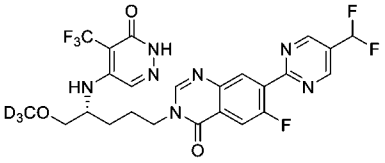
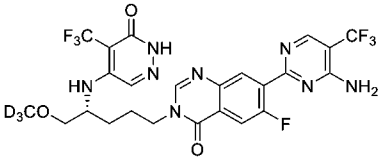
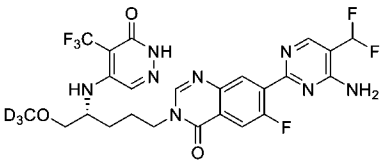
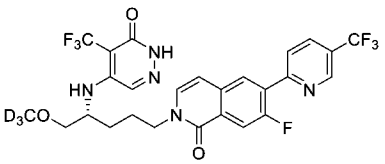
414		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.39 (br. s, 2H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.35 (m, 1H), 4.32 – 4.21 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 1.87 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.53 (m, 2H), 1.13 – 1.01 (m, 4H)。ES/MS m/z: 645.1 $[M+H]^+$。
415		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.01 – 7.87 (m, 2H), 7.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.76 – 6.57 (m, 2H), 6.40 (dd, J = 9.6, 3.8 Hz, 1H), 4.33 – 4.17 (m, 2H), 4.04 – 3.80 (m, 7H), 1.90 – 1.46 (m, 5H)。ES/MS m/z: 600.2 $[M+H]^+$。
416		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.36 (m, 1H), 1.83 – 1.69 (m, 2H), 1.60 (hd, J = 13.9, 6.9 Hz, 2H)。ES/MS m/z: 638.2 $[M+H]^+$。
417		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.40 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (m, 2H), 6.55 – 6.30 (m, 1H), 4.90 – 3.59 (m, 6H), 1.88 – 1.44 (m, 4H)。ES/MS m/z: 623.3 $[M+H]^+$。
418		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (bs, 2H), 6.90 – 6.30 (m, 3H), 4.24 (m, 1H), 4.09 – 3.80 (m, 4H), 1.85 – 1.50 (m, 4H)。ES/MS m/z: 656.2 $[M+H]^+$。
419		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.03 – 7.92 (m, 2H), 7.17 (bs, 2H), 6.89 – 6.34 (m, 2H), 4.42 – 4.15 (m, 1H), 4.19 – 3.80 (m, 4H), 1.94 – 1.32 (m, 4H)。ES/MS m/z: 639.2 $[M+H]^+$。

420		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.39 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.28 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.22 – 7.80 (m, 2H), 6.98 – 6.27 (m, 2H), 4.60 – 3.56 (m, 5H), 1.72 (m, 4H)。ES/MS m/z: 624.1 $[M+H]^+$。
421		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.21 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.04 – 7.79 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 – 6.45 (m, 2H), 6.40 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.10 – 2.94 (m, 6H), 1.88 – 1.48 (m, 5H)。ES/MS m/z: 559.1 $[M+H]^+$。
422		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.06 – 7.89 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 – 6.30 (m, 3H), 4.51 – 3.29 (m, 13H), 1.94 – 1.36 (m, 4H)。ES/MS m/z: 640.2 $[M+H]^+$。
423		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.86 (bs, 2H), 8.75 – 8.48 (m, 2H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.04 – 7.83 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.01 – 6.21 (m, 3H), 4.26 (m, 1H), 3.95 (m, 8H), 3.42 (m, 3H), 1.68 (m, 4H)。ES/MS m/z: 639.2 $[M+H]^+$。
424		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.36 – 8.98 (m, 2H), 8.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.13 – 7.85 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.92 – 6.27 (m, 3H), 4.67 – 3.21 (m, 6H), 1.70 (m, 4H)。ES/MS m/z: 605.2 $[M+H]^+$。
425		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.87 – 6.27 (m, 2H), 4.37 – 4.15 (m, 3H), 4.06 – 3.18 (m, 6H), 1.88 – 1.50 (m, 5H)。ES/MS m/z: 612.7 $[M+H]^+$。
426		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.42 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.4 Hz, 1H), 6.42 – 6.36 (m, 1H), 4.29 – 4.22 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 3.92 (d, J =

		5.9 Hz, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 2H), 1.68 – 1.55 (m, 2H)。ES/MS m/z: 605.3 $[M+H]^+$。

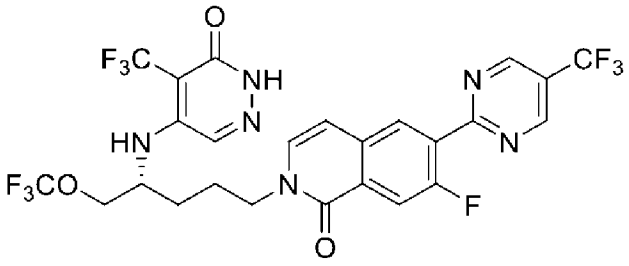
【0716】 使用如實例181中所述之程序自對應的起始材料合成以下化合物。

實例編號	結構	^{1}H NMR/MS $[M+H]^+$
427		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.97 – 7.94 (m, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 12.0, 3.0 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.99 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.44 – 3.33 (m, 2H), 1.74 (t, J = 16.5 Hz, 2H), 1.64 – 1.49 (m, 2H)。ES/MS m/z: 605.2 $[M+H]^+$。
428		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 8.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.34 – 6.25 (m, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 2H), 3.45 – 3.35 (m, 3H), 1.82 – 1.69 (m, 2H), 1.62 – 1.50 (m, 2H)。ES/MS m/z: 572.3 $[M+H]^+$。
429		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 54.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.29 (dq, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 4.17 – 4.10 (m, 2H), 3.98 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.43 – 3.33 (m, 2H), 1.83 – 1.66 (m, 2H), 1.62 – 1.49 (m, 2H)。ES/MS m/z: 587.2 $[M+H]^+$。

430		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.29 (dt, J = 6.9, 3.5 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 1.59 (dt, J = 15.7, 7.0 Hz, 2H)。ES/MS m/z: 591.2 $[M+H]^+$。
431		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.02 – 7.93 (m, 2H), 7.31 (t, J = 54.7 Hz, 1H), 6.32 – 6.24 (m, 1H), 4.13 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 1.77 (dt, J = 12.4, 6.8 Hz, 2H), 1.59 (dt, J = 16.9, 7.9 Hz, 2H)。 ES/MS m/z: 5731 $[M+H]^+$。
432		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.98 – 7.88 (m, 2H), 6.29 (dd, J = 9.3, 4.1 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 1.75 (dd, J = 15.3, 7.6 Hz, 2H), 1.65 – 1.54 (m, 2H)。 ES/MS m/z: 606.1 $[M+H]^+$。
433		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.29 (dt, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.65 – 1.52 (m, 2H)。 ES/MS m/z: 588.1 $[M+H]^+$。
434		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 9.1, 4.4 Hz, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 1.83 – 1.69 (m,

		2H), 1.63 – 1.50 (m, 2H)。ES/MS m/z: 589.1 $[M+H]^+$。

實例435：(R)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)-5-(三氟甲氧基)戊基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮



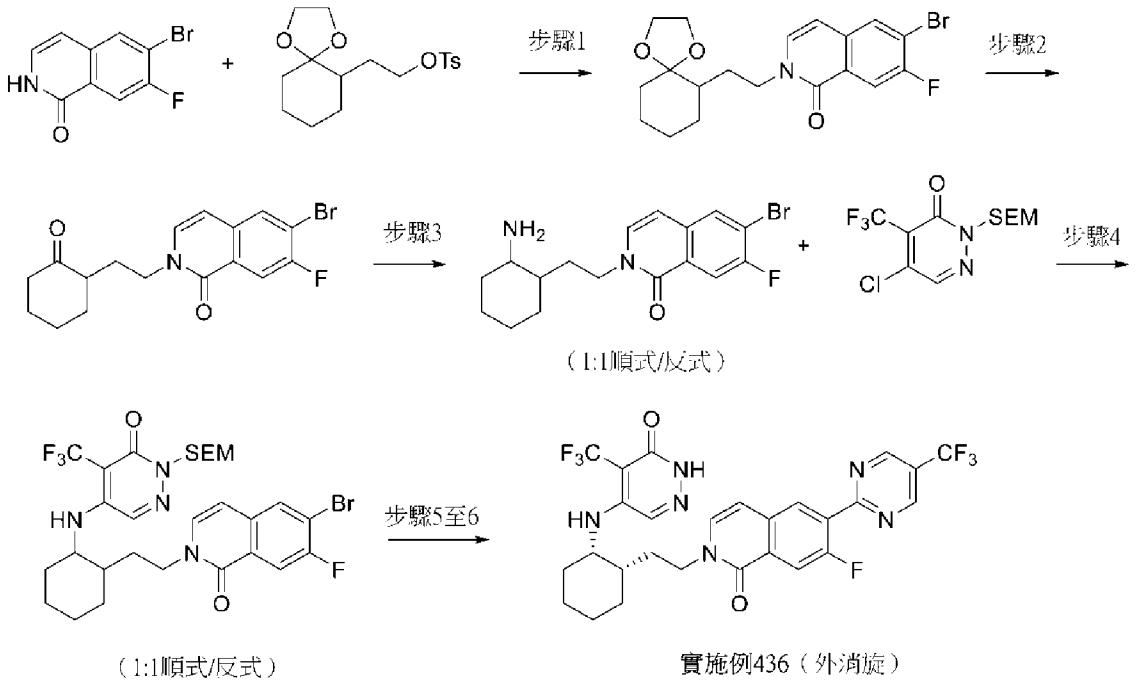
實例435

【0717】 如實例135中所述合成標題化合物，但在**步驟1**中有以下變化。^{1}H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 10.44 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.27 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.60 – 5.52 (m, 1H), 4.16 – 4.07 (m, 1H), 4.06 – 4.02 (m, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 3H), 1.78 – 1.72 (m, 2H), 1.60 (d, J = 4.9 Hz, 2H)。ES/MS *m/z*: 641.2 $[M+H]^+$。

【0718】 **步驟1.**在氮氣氣氛下向(2R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-5-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-異喹啉基]戊酸（如**實例89**，步驟1至3中所述合成）(40.0 mg, 0.09 mmol)、三氟甲磺酸銀(70.0 mg, 0.27 mmol)、氟試劑(Selectfluor) (48.0 mg, 0.14 mmol)、氟化鉀(21.0 mg, 0.36 mmol)於無水EtOAc (1.0 mL)中之混合物中，添加三氟甲基三甲矽烷(38.0 mg, 0.27 mmol)及2-氟吡啶(26.0 mg, 0.27 mmol)並將混合物在室溫下攪拌12 hr。接著將混合物通過Celite®墊過濾，且將濾液在減壓下濃縮。將粗製產物使用快速層析法純化，用於已烷

中之0至100% EtOAc洗提，以提供N-[(1R)-4-(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)-1-(三氟甲氧基甲基)丁基]胺甲酸三級丁酯。ES/MS *m/z*: 512.9 $[M+H]^{++}$。

實例436：(外消旋)-7-氟-2-(2-((1S,2S)-2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)乙基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮



【0719】 **步驟1**：如實例1之步驟2所述，使用6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮及2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-6-基)乙基4-甲基苯磺酸酯，合成2-(2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-6-基)乙基)-6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮。ES/MS *m/z*: 410.2 $[M+H]^{+}$。

【0720】 **步驟2**：將2-(2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-6-基)乙基)-6-溴-7氟異喹啉-1(2H)-酮(644 mg, 1.57 mmol)及對甲苯磺酸吡啶鹽(237 mg, 0.942 mmol)於甲苯(15.0 mL)中之溶液在回流下攪拌2 hr。在冷卻後，添加飽和$NaHCO_3$及乙酸乙酯。將各層分離，且將水層用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層乾燥($MgSO_4$)並

在減壓下濃縮。將固體用少量乙酸乙酯研磨並過濾，以提供6-溴-7-氟-2-(2-(2-側氧基環己基)乙基)異喹啉-1(2H)-酮。ES/MS *m/z*: 366.2 $[M+H]^+$。

【0721】 **步驟3**：將6-溴-7-氟-2-(2-(2-側氧基環己基)乙基)異喹啉-1(2H)-酮(550 mg, 1.50 mmol)及甲酸銨(947 mg, 15 mmol)於EtOH (15 mL)中之溶液在60 ℃下攪拌1 hr。在冷卻後，添加氰基硼氫化鈉(472 mg, 7.5 mmol)並將反應混合物在室溫下攪拌24 hr。將混合物在減壓下濃縮。添加乙酸乙酯及飽和 $NaHCO_3$。將各層分離，且將水層用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層乾燥($MgSO_4$)並在減壓下濃縮。粗製2-(2-(2-胺基環己基)乙基)-6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮未經進一步純化即用於下一步驟中。ES/MS *m/z*: 367.2 $[M+H]^+$。

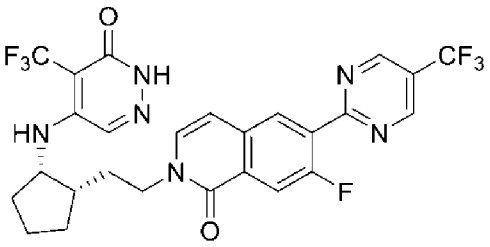
【0722】 **步驟4**：如實例5之步驟7中所述，使用2-(2-(2-胺基環己基)乙基)-6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮，合成6-溴-7-氟-2-(2-(2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)環己基)乙基)異喹啉-1(2H)-酮。ES/MS *m/z*: 659.2 $[M+H]^+$。

【0723】 **步驟5**：如實例168之步驟2中所述，使用6-溴-7-氟-2-(2-(2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)環己基)乙基)異喹啉-1(2H)-酮，合成7-氟-2-(2-(2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)環己基)乙基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。ES/MS *m/z*: 727.3 $[M+H]^+$。

【0724】 **步驟6**：如實例168之步驟3中所述，使用7-氟-2-(2-(2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)環己基)乙基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮，合成(外消旋)-7-氟-2-(2-((1S,2S)-2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)環己基)乙基)-6-(5-

(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化之後分離順式非鏡像異構物。ES/MS *m/z*: 597.3; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.42 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.83 - 5.75 (m, 1H), 4.09 - 3.91 (m, 3H), 1.88 – 1.25 (m, 11H)。

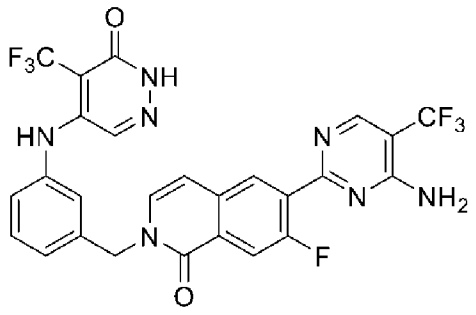
實例437：(外消旋)-7-氟-2-(2-((1S,2S)-2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環戊基)乙基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮



實施例437（外消旋）

【0725】 如實例436中所述，使用2-(1,4-二氧雜螺[4.4]壬-6-基)乙基4-甲基苯磺酸酯代替2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-6-基)乙基4-甲基苯磺酸酯，合成(外消旋)-7-氟-2-(2-((1S,2S)-2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環戊基)乙基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。ES/MS *m/z*: 583.3; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.47 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.42 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.08 - 5.98 (m, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 1H), 4.11 – 3.89 (m, 2H), 2.16 – 1.43 (m, 9H)。

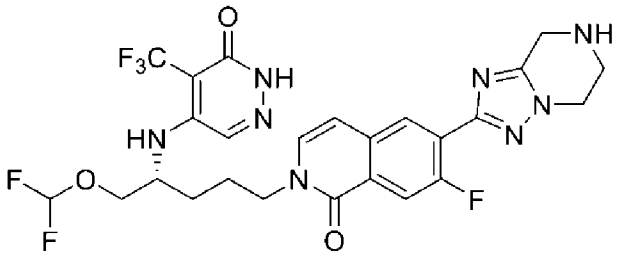
實例438：6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)苄基)異喹啉-1(2H)-酮



實例438

【0726】 如實例91中所述，在步驟2中使用2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.67 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.33 – 7.19 (m, 3H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H)。ES/MS *m/z*: 591.7 [M+H]。

實例439：(R)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟-6-(5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮

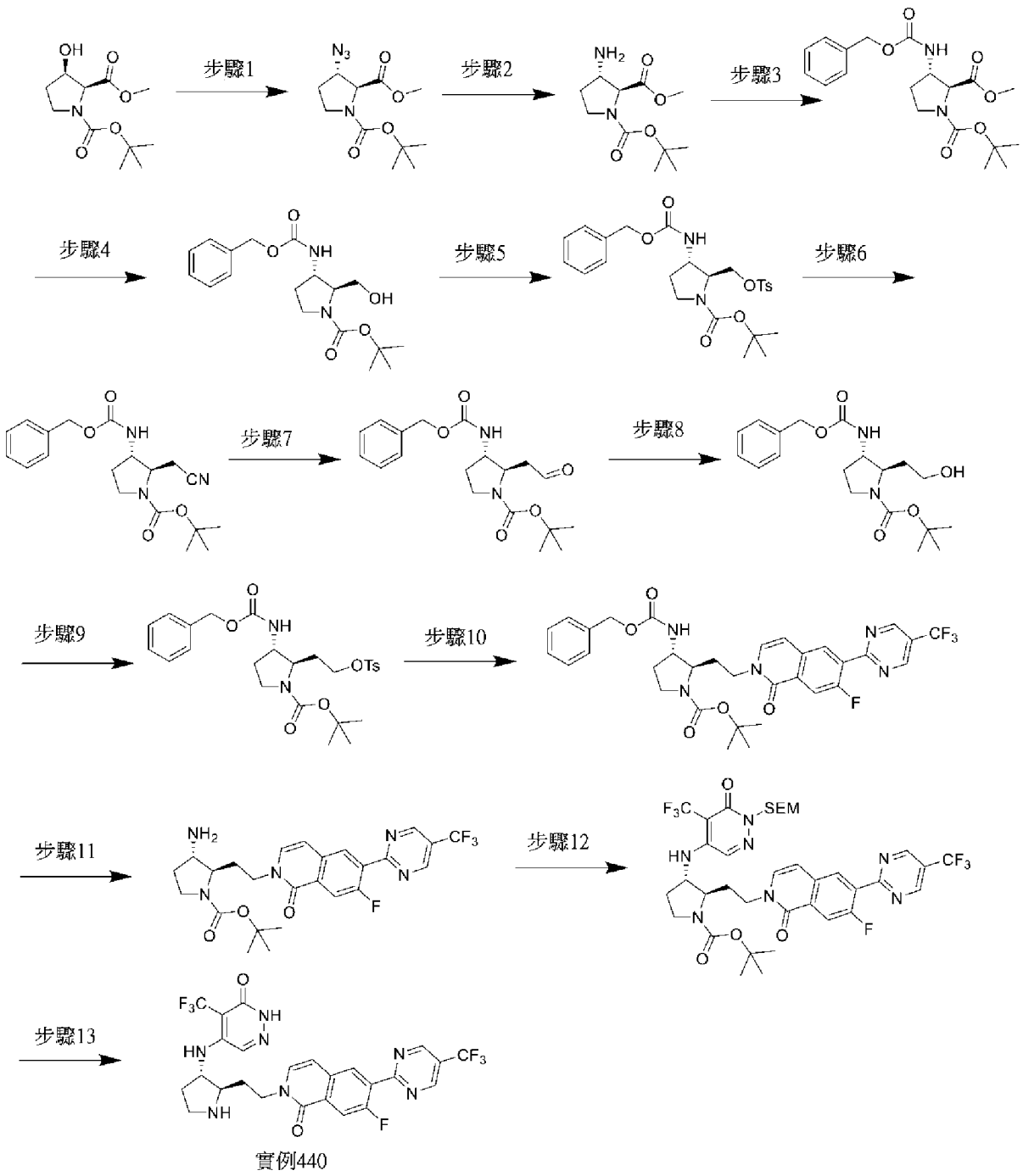


實例439

【0727】 如實例168中所述，在步驟2中使用2-溴-5,6-二氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7(8H)-羧酸三級丁酯代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，合成標題化合

物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.64 (s, 2H), 8.34 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.89 – 6.45 (m, 2H), 6.44 – 6.34 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.49 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.05 – 3.90 (m, 4H), 3.79 (m, 2H), 1.87 – 1.45 (m, 4H)。ES/MS *m/z*: 598.5 [M+H]。

實例440：(*S*)-6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-8-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒咿-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮之製備



實例440

【0728】 **步驟1.**在100 mL圓底單頸燒瓶中放置於THF (20.0 mL)中之1-(三級丁基)2-甲基(2S,3R)-3-羥基吡咯啶-1,2-二羧酸酯(3.0 g, 12.0 mmol)及PPh_3 (4.8 g, 18.0 mmol)。將混合物冷卻至0℃，並向此混合物中添加偶氮二甲酸二異丙酯(3.6 mL, 18.0 mmol)於THF (3.0 mL)中之溶液，接著添加疊氮磷酸二苯酯(3.9 mL, 18.0 mmol)於THF (3.0 mL)中之溶液。將所得混合物升溫至室溫，並攪拌16

hr。接著將反應濃縮且藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc，接著100% DCM至100% MeOH）純化，以給出**1-(三級丁基)2-甲基(2S,3S)-3-疊氮基吡咯啶-1,2-二羧酸酯**。

【0729】 **步驟2.**在100 mL圓底單頸燒瓶中放置於MeOH (15.0 mL)中之1-(三級丁基)2-甲基(2S,3S)-3-疊氮基吡咯啶-1,2-二羧酸酯(2.9 g, 11.0 mmol)。用N_2吹掃該溶液，接著添加Pd/C (10%, 340 mg, 0.320 mmol)。將混合物在室溫下在1 ATM的H_2下攪拌16 hr，並通過Celite®墊過濾。將濾液濃縮，且未經進一步純化即用於下一步驟中。ES/MS *m/z*: 245.1 [M+H]。

【0730】 **步驟3.**向1-(三級丁基)2-甲基(2S,3S)-3-胺基吡咯啶-1,2-二羧酸酯(660 mg, 2.7 mmol)及DIPEA (0.94 mL, 5.4 mmol)之混合物中添加THF (3.0 mL)。將混合物冷卻至0℃，接著添加氯甲酸苄酯（50% (v/v)於二甲苯中，1.2 mL，4.1 mmol）。將混合物緩慢溫熱至室溫並在此溫度下攪拌16 h。完成後，將混合物裝載至矽膠預裝匣上並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc，接著100% DCM至100% MeOH）純化，以給出**1-(三級丁基)2-甲基(2S,3S)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)吡咯啶-1,2-二羧酸酯**。ES/MS *m/z*: 379.1 [M+H]。

【0731】 **步驟4.**在100 mL圓底單頸燒瓶中放置於THF (30 mL)中之1-(三級丁基)2-甲基(2S,3S)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)吡咯啶-1,2-二羧酸酯(2.7 g, 7.1 mmol)，並將溶液冷卻至0℃。向此添加硼氫化鋰（2.0 M於THF中，8.9 mL，18 mmol）。將混合物溫熱至室溫且攪拌3 h。接著，將其用飽和$NaHCO_3$淬滅並用EtOAc萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc，接著100% DCM至100% MeOH）純化，

以給出**(2S,3S)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯**。ES/MS *m/z*: 351.1 [M+H]。

【0732】 **步驟5.**在100 mL圓底單頸燒瓶中放置於DCM (30 mL)中之(2S,3S)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯(2.2 g, 6.3 mmol)、三乙胺(8.8 mL, 62 mmol)、對甲苯磺醯氯(2.4 g, 13 mmol)、及4-二甲基胺基吡啶(77 mg, 0.63 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2 hr。將混合物濃縮且藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc，接著100% DCM至100% MeOH）純化，以給出**(2S,3S)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)-2-((甲基磺醯基氧基)甲基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯**。ES/MS *m/z*: 505.2 [M+H]。

【0733】 **步驟6.**在100 mL圓底單頸燒瓶中放置於DMSO (35 mL)中之(2S,3S)-3-(苄氧基羰基胺基)-2-(對甲基磺醯基氧基甲基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯(2.7 g, 5.4 mmol)。向此添加氰化鈉(1.0 g, 21 mmol)。將混合物在室溫下攪拌7天。接著，將其用飽和$NaHCO_3$淬滅並用EtOAc萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc，接著100% DCM至100% MeOH）純化，以給出**(2R,3S)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)-2-(氰甲基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯**。ES/MS *m/z*: 360.1 [M+H]。

【0734】 **步驟7.**在100 mL圓底單頸燒瓶中放置於DCM (30 mL)中之(2R,3S)-3-(苄氧基羰基胺基)-2-(氰甲基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯(1.5 g, 4.2 mmol)，並將混合物冷卻至0℃。向此添加二異丁基氫化鋁（1.0 M於DCM中，17 mL，17 mmol），且將所得混合物在0℃下攪拌2 hr。將混合物用酒石酸鉀鈉鹽溶液淬滅並通過Celite®墊過濾。將濾液用DCM萃取，並將合併之有機層用

水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，濃縮，且未經進一步純化即用於下一步驟。ES/MS *m/z*: 363.1 [M+H]。

【0735】 **步驟8.**在100 mL圓底單頸燒瓶中放置於MeOH (15 mL)中之(2R,3S)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)-2-(2-側氧基乙基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯(1.3 g, 3.6 mmol)，並將溶液冷卻至0℃。向此添加硼氫化鈉(0.27 g, 7.2 mmol)。將混合物溫熱至室溫，並攪拌2 hr。接著，將其冷卻至0℃並用飽和$NaHCO_3$淬滅並用DCM萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc，接著100% DCM至100% MeOH）純化，以給出**(2R,3S)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)-2-(2-羥乙基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯**。ES/MS *m/z*: 365.1 [M+H]。

【0736】 **步驟9.**在小瓶中放置於DCM (2.0 mL)中之(2R,3S)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)-2-(2-羥乙基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯(30 mg, 0.082 mmol)、三乙胺(83 mg, 0.82 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(0.50 mg, 0.0041 mmol)、及對甲苯磺醯氯(19 mg, 0.099 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌24 hr之後，將其裝載至矽膠預裝匣上並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc，接著100% DCM至100% MeOH）純化，以給出**(2R,3S)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)-2-(2-(甲基磺醯基氧基)乙基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯**。ES/MS *m/z*: 519.2 [M+H]。

【0737】 **步驟10.**在小瓶中放置於DMF (2.0 mL)中之(2R,3S)-3-(苄氧基羰基胺基)-2-[2-(對甲苯磺醯基氧基)乙基]吡咯啶-1-羧酸三級丁酯(15 mg, 0.029 mmol)、7-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(18 mg, 0.058 mmol)、及碳酸銫(28 mg, 0.087 mmol)。將混合物在室溫下攪拌72 hr，並將其裝載至矽膠預裝匣上且藉由快速層析法（100% DCM至100% MeOH）純化，以給出

(2R,3S)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)-2-(2-(7-氟-1-側氧基-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-2(1H)-基)乙基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯。ES/MS *m/z*: 656.4 [M+H]。

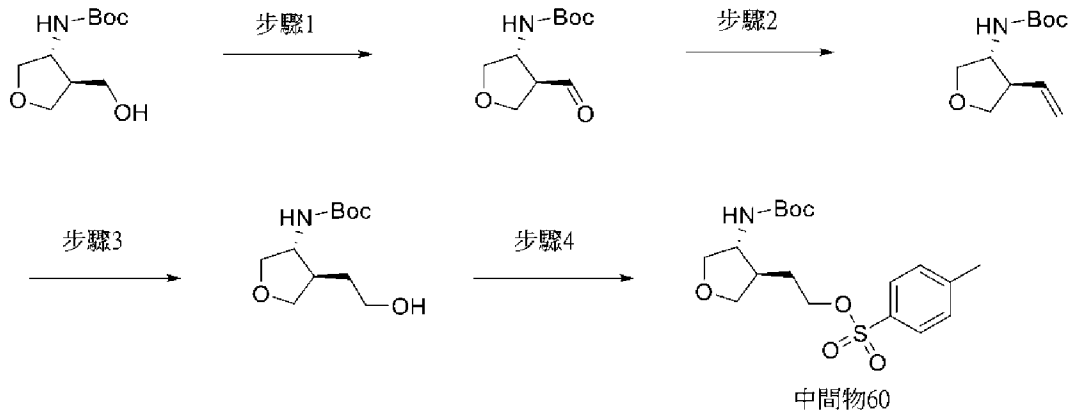
【0738】 **步驟11.**在小瓶中放置於MeOH (2.0 mL)中之(2R,3S)-3-(((苄氧基)羰基)胺基)-2-(2-(7-氟-1-側氧基-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-2(1H)-基)乙基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯(9.0 mg, 0.014 mmol)。用N_2吹掃該溶液，接著添加Pd/C (10%, 2.5 mg, 0.0023 mmol)。接著，將混合物在室溫下在1 ATM的H_2下攪拌16 h，並通過Celite墊過濾。將濾液濃縮，且未經進一步純化即用於下一步驟中。ES/MS *m/z*: 656.4 [M+H]。

【0739】 **步驟12.**在小瓶中放置於DMF (1.0 mL)中之(2R,3S)-3-胺基-2-(2-(7-氟-1-側氧基-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-2(1H)-基)乙基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯(8.0 mg, 0.015 mmol)、5-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-3-酮(6.1 mg, 0.018 mmol)、及*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.027 mL, 0.15 mmol)。將混合物在80℃下攪拌2 hr之後，將其裝載至矽膠預裝匣上且藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc，接著100% DCM至100% MeOH）純化，以給出**(2R,3S)-2-(2-(7-氟-1-側氧基-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-2(1H)-基)乙基)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯**。ES/MS *m/z*: 814.3 [M+H]。

【0740】 **步驟13.**在小瓶中放置於DCM (1 mL)中之(2R,3S)-2-(2-(7-氟-1-側氧基-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-2(1H)-基)乙基)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)吡咯啶-1-羧酸三級丁酯(5.0 mg, 0.0061 mmol)。向此添加TFA (0.0093 mL, 0.12 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1 hr。將反應濃縮且再溶解於MeOH (1.0 mL)中，接著添加

乙二胺(0.0087 mL, 0.13 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1 hr之後，將其濃縮且藉由逆相層析法純化，以給出**7-氟-2-(2-((2R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吋-4-基)胺基)吡咯啶-2-基)乙基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮**。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 9.30 (s, 2H), 8.46 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.77 – 3.63 (m, 1H), 3.60 – 3.39 (m, 2H), 2.59 – 2.50 (m, 1H), 2.42 – 2.28 (m, 1H), 2.24 – 2.13 (m, 1H), 2.01 (m, 1H)。ES/MS m/z: 584.1 [M+H]。

中間物60：(外消旋)2-((3R,4R)-4-((三級丁氧基羰基)胺基)四氫呋喃-3-基)乙基4-甲基苯磺酸酯



中間物60

【0741】 **步驟1.**將(外消旋)((3R,4S)-4-(羥甲基)四氫呋喃-3-基)胺甲酸三級丁酯(2.0 g, 9.2 mmol)溶解於燒瓶中之DCM (30 mL)中，並在N_2下冷卻至0℃。添加DMSO (1.96 mL, 27.6 mmol)，接著添加三乙胺(3.85 mL, 27.6 mmol)，接著三氧化硫吡啶錯合物(2.93 g, 18.4 mmol)。將N_2管線移除並使反應逐漸地達到環境溫度且攪拌整夜。在完成後，添加水並將反應倒入NH_4Cl水溶液中且萃取3x

至DCM中。將合併之萃取物濃縮並藉由快速層析法純化，使用於己烷中之EtOAc作為洗提液及ELS偵測，以給出呈無色油狀物之**(外消旋)((3R,4R)-4-甲醯基四氫呋喃-3-基)胺甲酸三級丁酯**。ES/MS *m/z*: 238.1 $[M+Na]^+$。

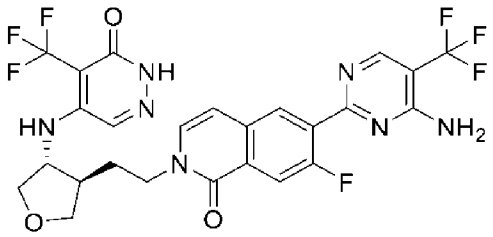
【0742】 **步驟2.**將甲基(三苯基)溴化鏻(1.08 g, 3.02 mmol)懸浮於THF (6.0 mL)中，並在N_2下在冰浴中冷卻。逐漸添加NaHMDS（於THF中之1 M溶液；3.48 mL，3.48 mmol）。將所得黃色懸浮液在環境溫度下攪拌一小時，接著再次冷卻至0℃。分批添加(外消旋)((3R,4R)-4-甲醯基四氫呋喃-3-基)胺甲酸三級丁酯(500 mg, 2.32 mmol)於THF (3 mL)中之溶液。在添加之後，將N_2管線移除並使反應達到環境溫度且攪拌整夜。在完成後，添加水並將反應倒入NH_4Cl水溶液中且萃取3x至EtOAc中。將合併之萃取物用鹽水洗滌，濃縮並藉由快速層析法純化，使用於己烷中之EtOAc作為洗提液及ELS偵測，以給出呈無色油狀物之**(外消旋)((3R,4R)-4-乙烯基四氫呋喃-3-基)胺甲酸三級丁酯**。ES/MS *m/z*: 236.2 $[M+Na]^+$。

【0743】 **步驟3.**在小瓶中於THF (6 mL)中將(外消旋)((3R,4R)-4-乙烯基四氫呋喃-3-基)胺甲酸三級丁酯(370 mg, 1.73 mmol)與氯參(三苯膦)銠(I) (80 mg, 0.089 mmol)合併，並在N_2下冷卻至0℃。逐滴添加兒茶酚硼烷(catecholborane)（於THF中之1 M溶液；3.47 mL，3.47 mmol）。在添加之後，將N_2管線移除並使反應達到環境溫度且攪拌整夜。將反應再次冷卻至0°C，接著用$NaHCO_3$水溶液(3 mL)、H_2O_2（30%水溶液；1.0 mL）、及水(3 mL)處理。使反應達到環境溫度。在完成後，將反應倒入$NaHCO_3$水溶液且萃取3x至EtOAc中。將合併之萃取物用鹽水洗滌，濃縮並藉由快速層析法純化，使用於己烷中之EtOAc作

為洗提液及ELS偵測，以給出呈琥珀色油狀物之**(外消旋)((3R,4R)-4-(2-羥乙基)四氫呋喃-3-基)胺甲酸三級丁酯**。ES/MS *m/z*: 254.2 $[M+Na]^+$。

【0744】 **步驟4.**依照**實例1之步驟1**處理(外消旋)((3R,4R)-4-(2-羥乙基)四氫呋喃-3-基)胺甲酸三級丁酯，以提供**(外消旋)2-((3R,4R)-4-((三級丁氧基羰基)胺基)四氫呋喃-3-基)乙基4-甲基苯磺酸酯**，ES/MS *m/z*: 408.3 $[M+Na]^+$。

實例441：(外消旋)6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(2-((3R,4R)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)四氫呋喃-3-基)乙基)異喹啉-1(2H)-酮

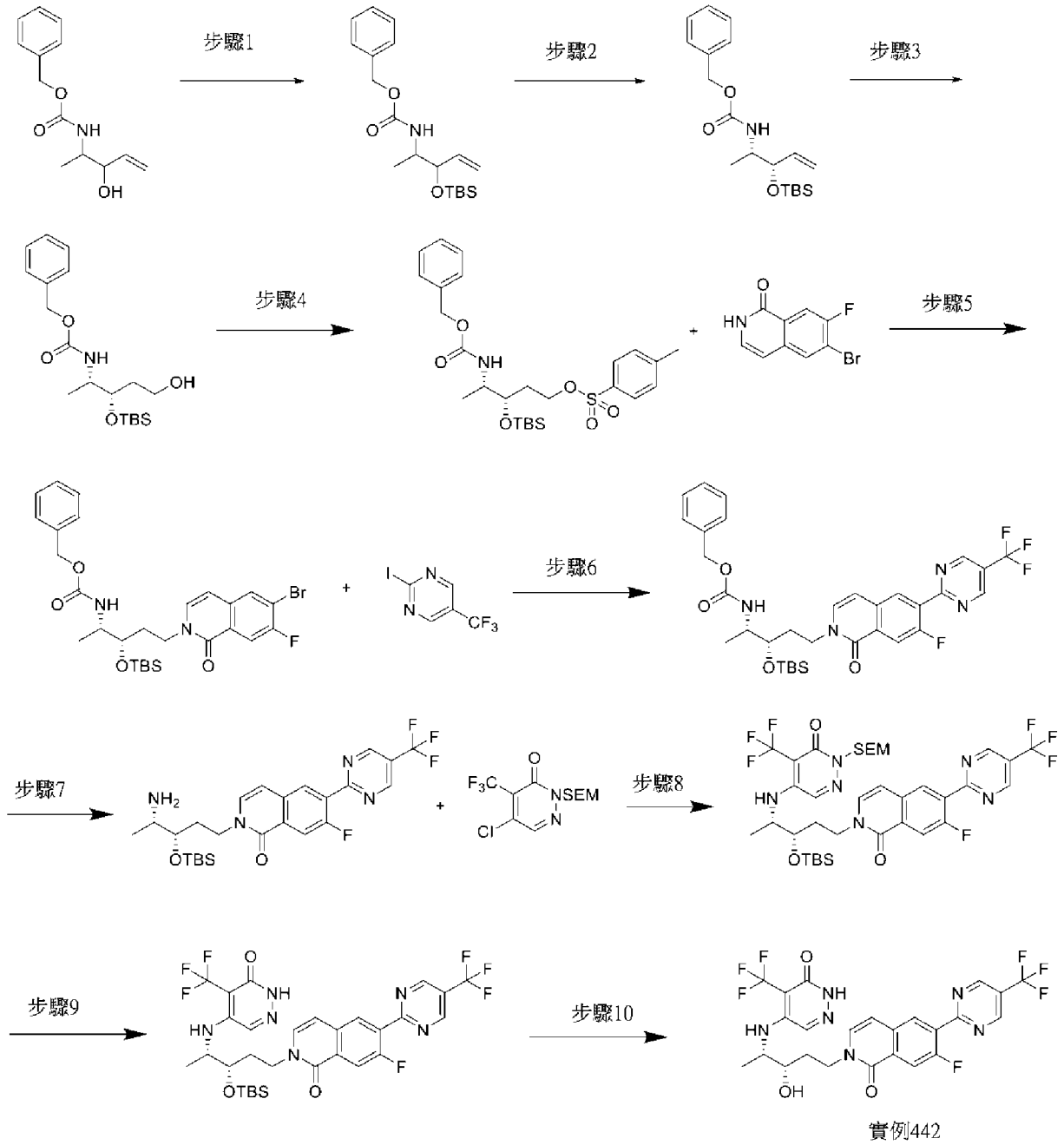


實例441

【0745】 如**實例17**中所述，在**步驟1**中使用(外消旋)2-((3R,4R)-4-((三級丁氧基羰基)胺基)四氫呋喃-3-基)乙基4-甲基苯磺酸酯及6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮，且在**步驟3**中使用2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.55 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.09 – 6.83 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 – 6.58 (m, 1H), 4.24 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.09 – 3.91 (m, 4H), 3.55 (dd, J = 8.9, 5.4 Hz, 1H), 3.46 (dd, J =

8.7, 6.9 Hz, 1H), 2.38 (td, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 1.96 (dq, J = 13.3, 7.0 Hz, 1H), 1.85 – 1.71 (m, 1H)。ES/MS m/z: 600.1 $[M+H]^+$。

實例442：7-氟-2-((3S,4S)-3-羥基-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-



【0746】 **步驟1.**將自文獻製備中分離出來之呈異構物混合物的(3-羥基戊-4-烯-2-基)胺甲酸苄酯(17 g, 72.2 mmol)溶解於THF (119 mL)中。添加咪唑(9.84 g, 144 mmol)，接著添加TBSCl (13.0 g, 86.7 mmol)。在攪拌2小時之後，將反應倒入水(100 mL)中並用DCM (2 × 100 mL)萃取。將合併之萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由快速層析法純化，使用於石油醚中之EtOAc作為洗提液及ELS偵測，以提供呈異構物混合物之**(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)戊-4-烯-2-基)胺甲酸苄酯**。ES/MS m/z: 350.2 $[M+H]^+$。

【0747】 **步驟2.**將(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)戊-4-烯-2-基)胺甲酸苄酯藉由逆相掌性製備型SFC（Chiralpak AD，0.1%NH_3H_2O於MeOH中）分離，以給出**((2S,3S)-3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)戊-4-烯-2-基)胺甲酸苄酯**，ES/MS *m/z*: 350.2 $[M+H]^+$。

【0748】 **步驟3.**依照**中間物60之步驟3**中使用的方法處理((2S,3S)-3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)戊-4-烯-2-基)胺甲酸苄酯，以提供**((2S,3S)-3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5-羥基戊-2-基)胺甲酸苄酯**，ES/MS *m/z*: 368.3 $[M+H]^+$。

【0749】 **步驟4.**依照**實例1之步驟1**中使用的方法處理((2S,3S)-3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5-羥基戊-2-基)胺甲酸苄酯，以**提供(3S,4S)-4-(((苄氧基)羰基)胺基)-3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)戊基4-甲基苯磺酸酯**，ES/MS *m/z*: 522.2 $[M+H]^+$。

【0750】 **步驟5.**依照**實例1之步驟2**中使用的方法，使用6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮代替6-溴-2H-異喹啉-1-酮，來處理(3S,4S)-4-(((苄氧基)羰基)胺基)-3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)戊基4-甲基苯磺酸酯，以提供**((2S,3S)-5-(6-溴-7-氟**

-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)戊-2-基)胺甲酸苄酯，ES/MS *m/z*: 591.2 $[M+H]^+$。

【0751】 **步驟6.**按照**實例17之步驟3**中使用的方法，使用2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，來處理((2S,3S)-5-(6-溴-7-氟-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)戊-2-基)胺甲酸苄酯。將XPhos Pd G4（0.1當量）與芳基鹵化物一起添加，並將反應藉由快速層析法純化，以給出**((2S,3S)-3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5-(7-氟-1-側氧基-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-2(1H)-基)戊-2-基)胺甲酸苄酯**。ES/MS m/z: 659.3 $[M+H]^+$。

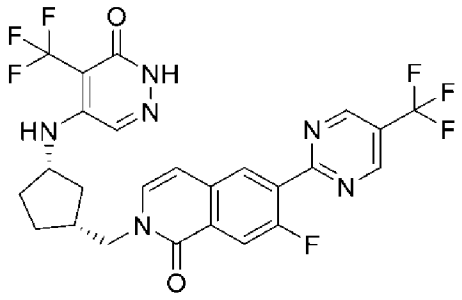
【0752】 **步驟7.**將((2S,3S)-3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5-(7-氟-1-側氧基-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-2(1H)-基)戊-2-基)胺甲酸苄酯(80 mg, 0.121 mmol)於EtOH (2 mL)及EtOAc (2 mL)中之溶液，添加至用N_2吹掃之燒瓶中的10% Pd/C中。將燒瓶抽真空並用N_2吹掃，接著裝上填充有H_2之氣球並在H_2氣氛下攪拌。在完成後，將反應抽真空並用N_2吹掃，接著通過矽藻土塞過濾。將濾液濃縮，以給出**2-((3S,4S)-4-胺基-3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)戊基)-7-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮**，其未經純化即用於下一步驟中。ES/MS m/z: 525.3 $[M+H]^+$。

【0753】 **步驟8.**依照**實例1之步驟5**中使用的方法處理2-((3S,4S)-4-胺基-3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)戊基)-7-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮，以給出**2-((3S,4S)-3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮**，ES/MS *m/z*: 817.3 $[M+H]^+$。

【0754】 **步驟9.**2-((3S,4S)-3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮經受**實例1步驟6**中之條件。在濃縮之後，將殘餘物進行水性後處理，以給出粗製產物**2-((3S,4S)-3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮**，其直接用於後續步驟中。ES/MS m/z: 687.3 $[M+H]^+$。

【0755】 **步驟10.**將2-((3S,4S)-3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(43 mg, 0.062 mmol)溶於THF (0.6 mL)中，並用TBAF（於THF中之1 M溶液；0.081 mL，0.081 mmol）處理。在1小時之後，將反應倒入$NaHCO_3$水溶液且萃取3x至EtOAc中。將合併之萃取物用鹽水洗滌，濃縮，並經由逆相製備型HPLC（於水中之5至100% MeCN，0.1% TFA）純化，以提供標題化合物，**7-氟-2-((3S,4S)-3-羥基-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.47 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.27 – 6.17 (m, 1H), 4.22 – 4.10 (m, 2H), 4.08 – 3.90 (m, 2H), 3.57 (dt, J = 9.5, 3.4 Hz, 1H), 1.95 – 1.82 (m, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 573.3 $[M+H]^+$。

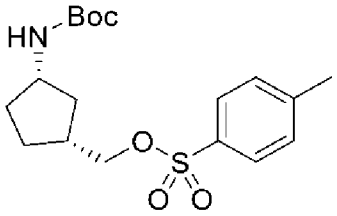
實例443：7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環戊基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮



實例443

【0756】 依照**實例17**中使用之方法，在**步驟1**中自((1R,3S)-3-((三級丁氧基羰基)胺基)環戊基)甲基4-甲基苯磺酸酯及6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮開始，且在**步驟3**中使用2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.47 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.58 – 6.50 (m, 1H), 4.18 (dt, J = 15.5, 7.2 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 13.0, 7.2 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 13.0, 7.6 Hz, 1H), 2.50 – 2.37 (m, 1H), 2.16 – 1.95 (m, 2H), 1.78 – 1.61 (m, 2H), 1.60 – 1.41 (m, 2H)。ES/MS m/z: 569.3 $[M+H]^+$。

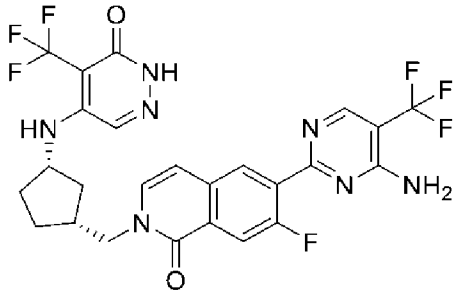
中間物61：((1R,3S)-3-((三級丁氧基羰基)胺基)環戊基)甲基4-甲基苯磺酸酯



中間物61

【0757】 依照**實例1之步驟1**製備標題化合物，自N-[(1S,3R)-3-(羥甲基)環戊基]胺甲酸三級丁酯開始，以提供**((1R,3S)-3-((三級丁氧基羰基)胺基)環戊基)甲基4-甲基苯磺酸酯**。ES/MS *m/z*: 392.2 $[M+Na]^+$。

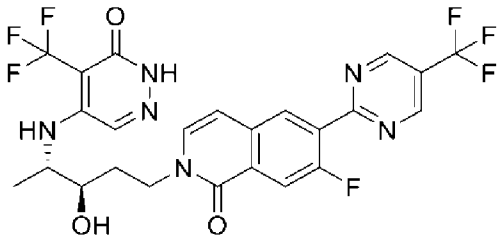
實例444：6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)環戊基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮



實例444

【0758】 依照**實例17**中使用之方法，在**步驟1**中自((1R,3S)-3-((三級丁氧基羰基)胺基)環戊基)甲基4-甲基苯磺酸酯及6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮開始，且在**步驟3**中使用2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.37 – 7.21 (br. m, 2H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.59 – 6.50 (m, 1H), 4.17 (h, J = 7.7 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 13.0, 7.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 13.0, 7.6 Hz, 1H), 2.42 (dt, J = 14.7, 7.3 Hz, 1H), 2.16 – 1.95 (m, 2H), 1.78 – 1.60 (m, 2H), 1.60 – 1.40 (m, 2H)。ES/MS m/z: 584.3 $[M+H]^+$。

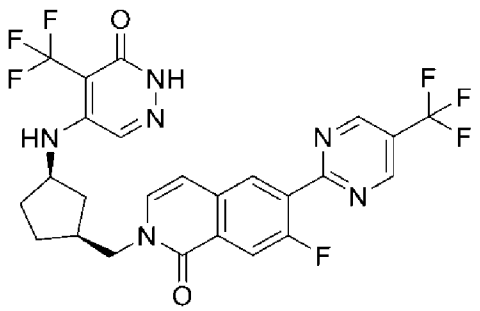
實例445：7-氟-2-((3R,4S)-3-羥基-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮



實例445

【0759】 根據實例442之程序，使用自步驟2分離的((2S,3R)-3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)戊-4-烯-2-基)胺甲酸苄酯，製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 – 6.21 (m, 1H), 4.17 (ddd, J = 13.3, 8.2, 5.2 Hz, 1H), 4.08 – 3.93 (m, 2H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 1.96 – 1.83 (m, 1H), 1.80 – 1.66 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。ES/MS m/z: 573.3 $[M+H]^+$。

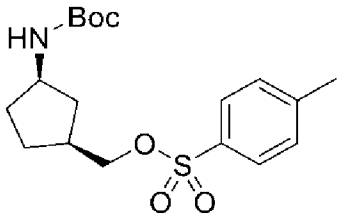
實例446：7-氟-2-(((1S,3R)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環戊基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮



實例446

【0760】 依照**實例17**中使用之方法，在**步驟1**中自((1S,3R)-3-((三級丁氧基羰基)胺基)環戊基)甲基4-甲基苯磺酸酯及6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮開始，且在**步驟3**中使用2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.47 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.45 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), .55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.59 – 6.51 (m, 1H), 4.18 (h, J = 7.7 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 13.0, 7.2 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 12.8, 7.6 Hz, 1H), 2.50 – 2.37 (m, 1H), 2.16 – 1.95 (m, 2H), 1.89 – 1.61 (m, 2H), 1.60 – 1.38 (m, 2H)。ES/MS m/z: 569.3 $[M+H]^+$。

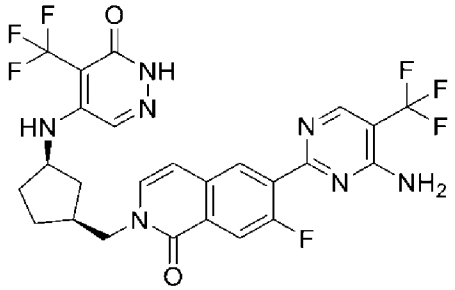
中間物62：((1S,3R)-3-((三級丁氧基羰基)胺基)環戊基)甲基4-甲基苯磺酸酯



中間物62

【0761】 依照**實例1之步驟1**製備標題化合物，自N-[(1R,3S)-3-(羥甲基)環戊基]胺甲酸三級丁酯開始，以提供**((1S,3R)-3-((三級丁氧基羰基)胺基)環戊基)甲基4-甲基苯磺酸酯**。ES/MS *m/z*: 392.1 $[M+Na]^+$。

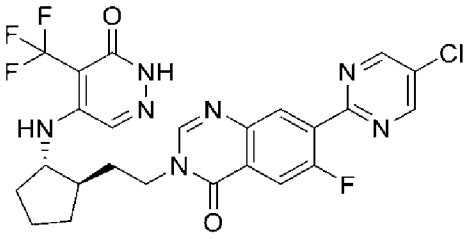
實例447：6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(((1S,3R)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)環戊基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮



實例447

【0762】 依照**實例17**中使用之方法，在**步驟1**中自((1S,3R)-3-((三級丁氧基羰基)胺基)環戊基)甲基4-甲基苯磺酸酯及6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮開始，且在**步驟3**中使用2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.10 – 7.37 (m, 3H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.59 – 6.51 (m, 1H), 4.21 – 4.14 (m, 1H), 4.05 (dd, J = 13.0, 7.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 13.0, 7.6 Hz, 1H), 2.48 – 2.36 (m, 1H), 2.16 – 1.95 (m, 2H), 1.88 – 1.60 (m, 2H), 1.60 – 1.38 (m, 2H)。ES/MS m/z: 584.3 $[M+H]^+$。

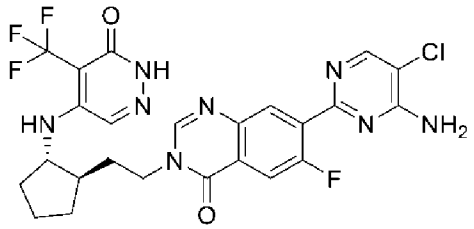
實例448：7-(5-氯嘧啶-2-基)-6-氟-3-(2-((1R,2S)-2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環戊基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮



實例448

【0763】 如**實例17**中所述，在**步驟1**中使用2-((1R,2S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)環戊基)乙基4-甲基苯磺酸酯及7-溴-6-氟-1H-喹唑啉-4-酮，且在**步驟3**中使用2,5-二氯嘧啶代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 6.52 – 6.43 (m, 1H), 4.09 – 3.93 (m, 2H), 3.85 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 2.10 – 1.85 (m, 4H), 1.73 – 1.58 (m, 3H), 1.57 – 1.44 (m, 1H), 1.29 (dq, J = 12.0, 8.6, 8.2 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 550.1 $[M+H]^+$。

實例449：7-(4-胺基-5-氯嘧啶-2-基)-6-氟-3-(2-((1R,2S)-2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)環戊基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮



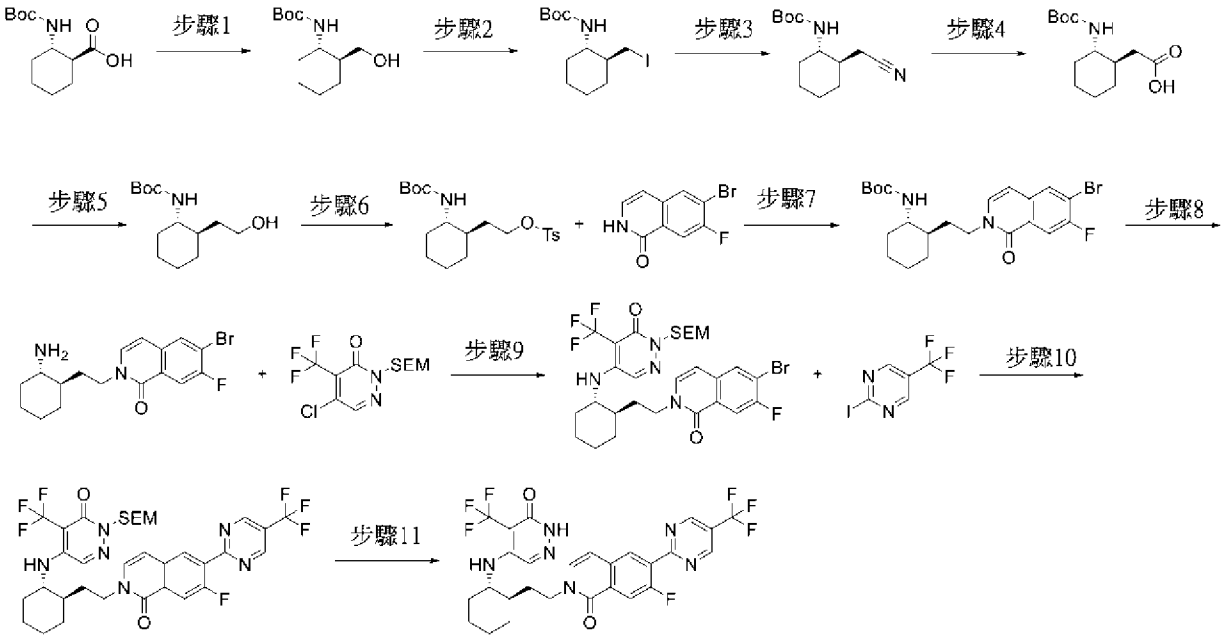
實例449

【0764】 如**實例17**中所述，在**步驟1**中使用2-((1R,2S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)環戊基)乙基4-甲基苯磺酸酯及7-溴-6-氟-1H-喹唑啉-4-酮，且在**步驟3**中使用N-三級丁氧基羰基-N-(2,5-二氯嘧啶-4-基)胺甲酸三級丁酯代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，合成標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.13 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (d, J =

10.4 Hz, 1H), 7.84 – 7.19 (m, 2H), 6.56 – 6.41 (m, 1H), 4.09 – 3.94 (m, 3H), 2.06 – 1.86 (m, 4H), 1.74 – 1.58 (m, 3H), 1.57 – 1.45 (m, 1H), 1.35 – 1.21 (m, 1H)。

ES/MS m/z: 565.1 $[M+H]^+$。

實例450：7-氟-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]環己基]乙基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮之製備



實例450

【0765】 **步驟1.**在小瓶中放置於THF (40 mL)中之(1S,2S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)環己烷羧酸(2000 mg, 8.2 mmol)及三乙胺(3.4 mL, 24.7 mmol)。將混合物冷卻至0℃並置於氮氣氣氛下。向此溶液中添加氯甲酸乙酯(1.2 mL, 12.3 mmol)並將反應在0℃下攪拌30分鐘。接著將混合物過濾以移除沈澱之三乙胺鹽酸鹽。將含有混合酸酐之濾液緩慢添加至維持在10℃的硼氫化鈉(933 mg, 24.7 mmol)於20% THF水溶液(10.0 mL)中之攪拌懸浮液中。將混合物攪拌30分鐘之後，藉由緩慢添加NH_4Cl水溶液之間。接著將混合物用EtOAc萃取，用4M

NaOH溶液洗滌，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**N-[(1S,2S)-2-(羥甲基)環己基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS: m/z 230.08 $[M+H]^+$。

【0766】 **步驟2.**將碘(2.02 g, 7.96 mmol)添加至三苯膦(2.09 g, 7.96 mmol)及咪唑(0.542 g, 7.96 mmol)於DCM (27 ml)中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌直到形成溶液（30分鐘），接著添加N-[(1S,2S)-2-(羥甲基)環己基]胺甲酸三級丁酯(1.522 g, 6.64 mmol)。在室溫下攪拌混合物18 h之後，將混合物過濾，並蒸發濾液。將殘餘物溶解於EtOAc中並用亞硫酸氫鈉飽和水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機相以$MgSO_4$乾燥，並將溶劑在減壓下移除。將殘餘物藉由快速層析法純化，使用EtOAc/己烷（0至100%）作為洗提液，以給出**N-[(1S,2S)-2-(碘甲基)環己基]胺甲酸三級丁酯。**ES/MS: m/z 340.02 $[M+H]^+$。

【0767】 **步驟3.**在RT下向[(1S,2S)-2-(碘甲基)環己基]胺甲酸三級丁酯(1841 mg, 5.43 mmol)於乙腈(53.0 ml)中之懸浮液中，添加*n*-Bu_4NCN並攪拌2 hr。接著將反應用水稀釋並將混合物用EtOAc萃取。將有機相用水及鹽水洗滌，接著乾燥($MgSO_4$)並濃縮，以提供**N-[(1S,2R)-2-(氰甲基)環己基]胺甲酸三級丁酯**，其無需進一步純化即使用ES/MS: m/z 239.09 $[M+H]^+$。

【0768】 **步驟4.**將NaOH水溶液(5.12 g, 128 mmol, 6 M)添加至N-[(1S,2R)-2-(氰甲基)環己基]胺甲酸三級丁酯(1290 mg, 5.41 mmol)於EtOH (21 ml)中之溶液中。將懸浮液在80℃下加熱。在完成後將反應用EtOAc稀釋並萃取。接著將水相用6 M HCl酸化至pH 4至5，並用EtOAc (2×100 mL)萃取，乾燥($MgSO_4$)，並濃縮，以提供**2-[(1R,2S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)環己基]乙酸**，其未經進一步純化即使用。ES/MS: m/z 258.09 $[M+H]^+$。

【0769】 **步驟5.**在燒瓶中放置於THF (16.0 mL)中之2-[(1R,2S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)環己基]乙酸(833 mg, 3.24 mmol)及三乙胺(1.35 mL, 9.71 mmol)。將混合物冷卻至0℃並置於氮氣氣氛下。向此溶液中添加氯甲酸乙酯(0.47 mL, 4.86 mmol)並將反應在0℃下攪拌30分鐘。接著將混合物過濾以移除沈澱之三乙胺鹽酸鹽。將含有混合酸酐之濾液緩慢添加至維持在10℃的硼氫化鈉(367 mg, 9.71 mmol)於20% THF水溶液(10.0 mL)中之攪拌懸浮液中。在將混合物攪拌30分鐘之後，用1N HCl將其酸化至pH約4。接著將混合物用EtOAc萃取，用4M NaOH溶液洗滌，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**N-[(1S,2R)-2-(2-羥乙基)環己基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS: m/z 244.14 $[M+H]^+$。

【0770】 **步驟6.**在0℃下向N-[(1S,2R)-2-(2-羥乙基)環己基]胺甲酸三級丁酯(445 mg, 1.83 mmol)及三乙胺(0.7 ml, 5.49 mmol)於二氯甲烷(18 mL)中之攪拌溶液中，添加對甲苯磺醯氯(558 mg, 2.93 mmol)、DMAP (13.2 mg, 0.1 mmol)，並將混合物溫熱至室溫並攪拌整夜。在完成後，將混合物用水稀釋並用二氯甲烷萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥並在真空中濃縮，以給出粗製產物。將殘餘物使用管柱層析法純化，用於己烷中之0至100% EtOAc洗提，以提供**2-[(1R,2S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)環己基]乙基4-甲基苯磺酸酯**。ES/MS: *m/z* 398.18 $[M+H]^+$。

【0771】 **步驟7.**向6-溴-2H-異喹啉-1-酮(360.0 mg, 1.49 mmol)及2-[(1R,2S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)環己基]乙基4-甲基苯磺酸酯(537 mg, 1.35 mmol)於DMF (12 mL)中之混合物中，添加Cs_2CO_3 (880 mg, 2.70 mmol)並將反應在室溫下攪拌18 hr。在完成後，將混合物用EtOAc稀釋，用水洗滌，用鹽水

洗滌，以$MgSO_4$乾燥，並在真空中濃縮，以給出粗製產物。將粗製殘餘物使用管柱層析法純化，用於己烷中之0至100% EtOAc洗提，以提供**N-[(1S,2R)-2-[2-(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)乙基]環己基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS: m/z 469.10 $[M+H]^+$。

【0772】 **步驟8.**在室溫下向N-[(1S,2R)-2-[2-(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)乙基]環己基]胺甲酸三級丁酯(207 mg, 0.443 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中，添加三氟乙酸(0.67 mL, 8.86 mmol)並將混合物攪拌1hr。在完成後，將溶劑在減壓下移除，以提供**2-(2-((1R,2S)-2-胺基環己基)乙基)-6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮**，其無需進一步純化即使用。ES/MS: *m/z* 369.67 $[M+H]^+$。

【0773】 **步驟9.**將2-(2-((1R,2S)-2-胺基環己基)乙基)-6-溴-7-氟異喹啉-1(2H)-酮(213 mg, 0.443 mmol)、5-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-3-酮(432 mg, 1.18 mmol)、及*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.90 mL, 5.22 mmol)於DMF (4.0 mL)中之混合物，在RT下加熱2 h。在完成後，將反應用EtOAc稀釋，用水洗滌，用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，並在真空中濃縮，以給出粗製產物。將粗製殘餘物使用管柱層析法純化，用於己烷中之0至100% EtOAc洗提，以提供**6-溴-7-氟-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]環己基]乙基]異喹啉-1-酮**ES/MS: *m/z* 660.33 $[M+H]^+$。

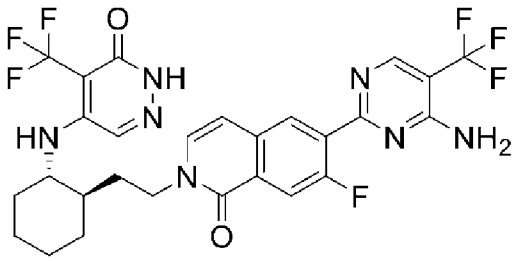
【0774】 **步驟10.**在小瓶中放置於二噁烷(2 mL)中之甲基6-溴-7-氟-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]環己基]乙基]異喹啉-1-酮(75 mg, 0.114 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(10 mg, 0.014 mmol)、乙酸鉀(33.5 mg, 0.341 mmol)、及雙(頻哪醇)二硼(43.3 mg, 0.171 mmol)。將混合物用乾燥氮氣鼓泡並

在80℃下攪拌18 hr。將反應冷卻至環境溫度，並添加2 M碳酸鈉水溶液(0.125 mL, 0.249 mmol)、2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶(46.7 mg, 0.171 mmol)、及CataCXIum Pd G4 (8 mg, 0.011 mmol)。將混合物用乾燥氮氣鼓泡並在80℃下攪拌3 hr。接著將反應冷卻，用EtOAc稀釋，並通過Celite®塞過濾。將揮發物在真空中蒸發，並經由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**7-氟-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吽-4-基]胺基]環己基]乙基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。ES/MS *m/z*: 727.21 $[M+H]^+$。

【0775】　**步驟11.**在小瓶中放置於DCM (5 mL)中之7-氟-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吽-4-基]胺基]環己基]乙基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(82.6 mg, 0.114 mmol)及三氟乙酸(0.3 mL, 3.98 mmol)。將混合物攪拌1 hr且接著在真空下濃縮。將所得粗製產物溶解於甲醇(5 mL)中且添加乙二胺(0.266 mL, 3.98 mmol)，並將混合物攪拌15分鐘，接著在真空下濃縮。將所得粗製產物藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**7-氟-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吽-4-基]胺基]環己基]乙基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.38 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.42 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.41 – 6.26 (m, 1H), 4.02 – 3.99 (m, 2H), 3.63 – 3.45 (m, 1H), 2.03 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.98 – 1.84 (m, 1H), 1.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.72 – 1.56 (m, 3H), 1.55 – 1.44 (m, 1H), 1.44 – 1.30 (m, 2H), 1.25 – 1.01 (m, 2H)。ES/MS *m/z* : 597.3 $[M+H]^+$。

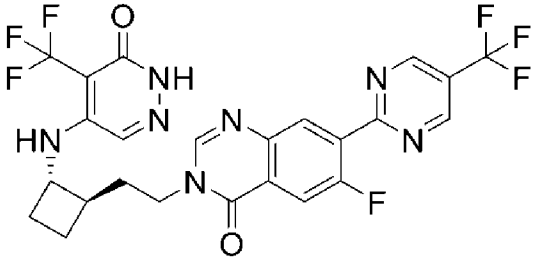
實例451：6-[4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]環己基]乙基]異喹啉-1-酮



實例451

【0776】 如實例450中所述，使用2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶，合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.39 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.00 – 7.90 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.48 – 6.23 (m, 1H), 4.12 – 3.89 (m, 2H), 3.63 – 3.45 (m, 1H), 2.03 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.98 – 1.84 (m, 1H), 1.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.73 – 1.56 (m, 3H), 1.53 – 1.30 (m, 3H), 1.23 – 1.04 (m, 2H)。ES/MS *m/z* : 612.3 $[M+H]^+$。

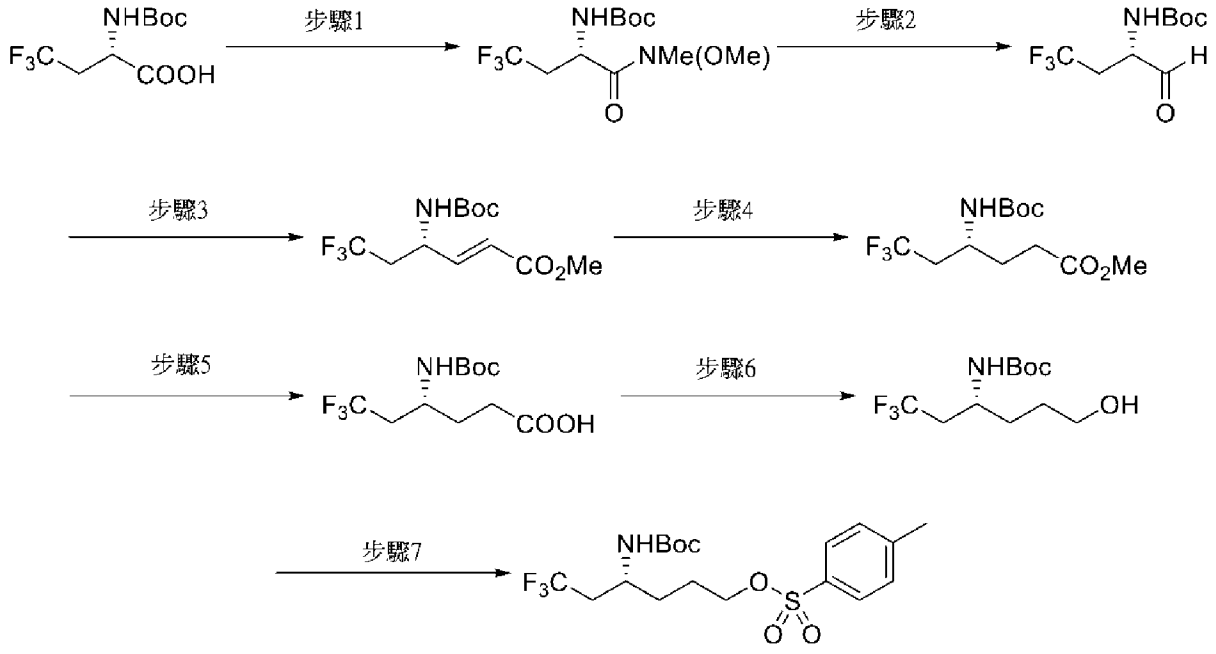
實例452：6-氟-3-[2-[(1R,2S)-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]環丁基]乙基]-7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]喹唑啉-4-酮



實例452

【0777】 如實例450中所述，使用(1S,2S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)環丁烷羧酸代替(1S,2S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)環己烷羧酸，且7-溴-6-氟-3H-喹唑啉-4-酮代替6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮，合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.49 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.92 – 6.77 (m, 1H), 4.08 – 3.86 (m, 3H), 2.66 – 2.52 (m, 1H), 2.34 – 2.19 (m, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.94 – 1.77 (m, 3H), 1.40 – 1.21 (m, 1H)。ES/MS *m/z* : 570.3 $[M+H]^+$。

中間物63：(*R*)-4-((三級丁氧基羰基)胺基)-6,6,6-三氟己基4-甲基苯磺酸酯之製備



中間物63

【0778】 **步驟1.**在小瓶中放置(*S*)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)-4,4,4-三氟丁酸(2.73 g, 10.6 mmol)及THF (16.0 mL)。在10分鐘內逐滴添加1,1'-羰基二咪唑

(1.70 g, 10.5 mmol)。在室溫下攪拌1 hr之後，添加*N*,*O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(0.932 g, 9.55 mmol)及DIPEA (1.66 mL, 9.55 mmol)於DMF (4.0 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌15 hr，接著在真空中濃縮。將殘餘物用EtOAc (100 mL)稀釋並用1 MHCl水溶液(2 × 50 mL)、$NaHCO_3$ (2 × 50 mL)飽和水溶液、及鹽水(50.0 mL)洗滌。將有機層以$MgSO_4$乾燥，過濾，並在真空中濃縮，以給出**(S)-(4,4,4-三氟-1-(甲氧基(甲基)胺基)-1-側氧基丁-2-基)胺甲酸三級丁酯**。

【0779】 **步驟2.**在200 mL圓底燒瓶中添加於Et_2O (30 mL)中之$LiAlH_4$ (0.444 g, 11.7 mmol)，在0℃下逐滴添加(S)-(4,4,4-三氟-1-(甲氧基(甲基)胺基)-1-側氧基丁-2-基)胺甲酸三級丁酯(2.56 g, 10.6 mmol)於Et_2O (20 mL)中之溶液，使得內部溫度不超過5℃。將反應混合物在0℃下攪拌30 min，並藉由逐滴添加EtOAc (20.0 mL)淬滅，接著添加5%硫酸氫鉀(20 mL)，維持內部溫度<5℃。接著將反應混合物用1 MHCl水溶液(2 × 40 mL)、$NaHCO_3$飽和水溶液(2 × 40 mL)、及鹽水(40 mL)洗滌。將有機層以$MgSO_4$乾燥，過濾，並在真空中濃縮，以提供**(S)-(4,4,4-三氟-1-側氧基丁-2-基)胺甲酸三級丁酯**。

【0780】 **步驟3.**在小瓶中放置於Et_2O (45 mL)中之(三苯基正膦亞基)乙酸甲酯(4.26 g, 12.7 mmol)及(S)-(4,4,4-三氟-1-側氧基丁-2-基)胺甲酸三級丁酯(2.56 g, 10.6 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌15小時。將固體藉由過濾移除並將溶液在真空中濃縮。經由快速管柱層析法（0至100% EtOAc/己烷）純化，以提供**(*S*,*E*)-4-((三級丁氧基羰基)胺基)-6,6,6-三氟己-2-烯酸甲酯**。

【0781】 **步驟4.**在200 mL圓底燒瓶中放置於EtOH (25 mL)中之(*S*,*E*)-4-((三級丁氧基羰基)胺基)-6,6,6-三氟己-2-烯酸甲酯(8.11 mg, 2.73 mmol)及10% Pd於C上(290 mg)。將反應放置於氫氣球下並攪拌6小時。將反應以Celite®過濾，

並用乙酸乙酯(2 × 30 mL)潤洗並濃縮，以給出**(R)-4-((三級丁氧基羰基)胺基)-6,6,6-三氟己酸甲酯**。

【0782】 **步驟5.**在小瓶中放置於5:2甲醇/水(20 mL)中之(R)-4-((三級丁氧基羰基)胺基)-6,6,6-三氟己酸甲酯(816 mg, 2.73 mmol)及氫氧化鈉(545 mg, 13.6 mmol)。將溶液攪拌1 hr並接著用水(100 mL)稀釋，並用DCM (2 × 50 mL)洗滌。將水溶液用1M HCl酸化至pH = 4，接著用DCM (3 × 50 mL)萃取。將合併之DCM萃取物以$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮，以給出**(*R*)-4-((三級丁氧基羰基)胺基)-6,6,6-三氟己酸**。

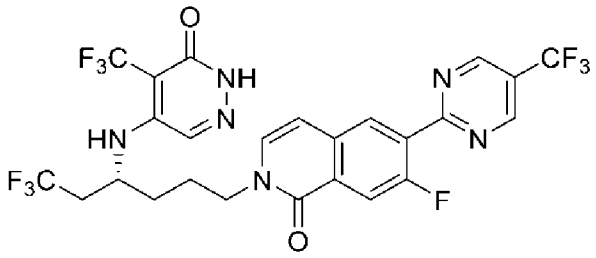
【0783】 **步驟6.**在小瓶中放置(*R*)-4-((三級丁氧基羰基)胺基)-6,6,6-三氟己酸(861 mg, 3.02 mmol)、三乙胺(0.421 mL, 3.02 mmol)、及THF (30.0 mL)。將混合物冷卻至0℃並置於氮氣氣氛下。向此溶液中添加氯甲酸乙酯(0.289 mL, 3.02 mmol)且在0℃下攪拌30 min。接著將反應過濾以移除沈澱之三乙胺鹽酸鹽。將含有混合酸酐之濾液緩慢添加至維持在10℃的硼氫化鈉(343 mg, 9.05 mmol)於20% THF水溶液(10.0 mL)中之攪拌懸浮液中。在將混合物攪拌30分鐘之後，用1N HCl將其酸化至pH約4。接著將混合物用EtOAc (x3)萃取，用4M NaOH溶液洗滌，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**(R)-(1,1,1-三氟-6-羥基己烷-3-基)胺甲酸三級丁酯**。

ES/MS *m/z:* 215.9 [M-*tBu*+1]

【0784】 **步驟7.**在小瓶中放置於DCM (8.0 mL)中之(R)-(1,1,1-三氟-6-羥基己-3-基)胺甲酸三級丁酯(436 mg, 1.61 mmol)及三乙胺(0.448 mL, 3.21 mmol)。將混合物冷卻至0℃並添加對甲苯磺醯氯(337 mg, 1.77 mmol)及若干DMAP晶體。將混合物溫熱至室溫並攪拌2 h，接著用水淬滅並用EtOAc (50 mL × 3)萃

取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**(R)-(1,1,1-三氟-6-(甲苯磺醯基氧基)己-3-基)胺甲酸**。ES/MS *m/z:* 370.1 [M+H]

實例453：(R)-7-氟-2-(6,6,6-三氟-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)己基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮



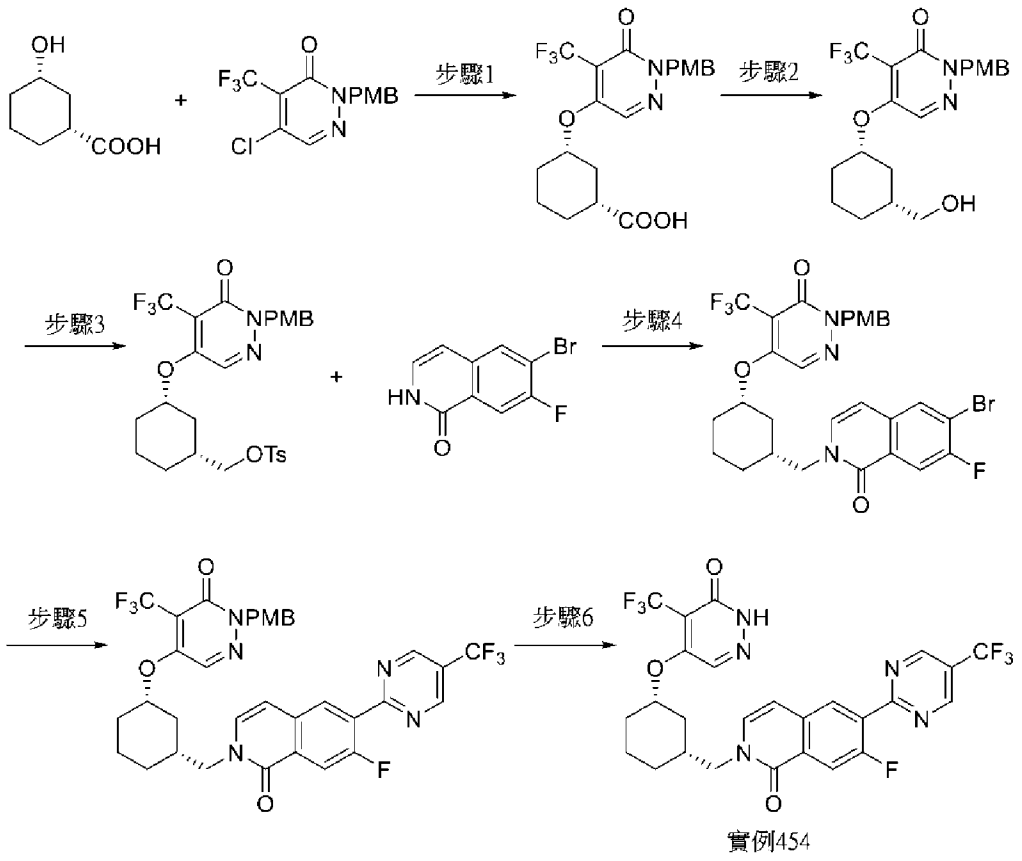
實例453

【0785】　如實例17中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0786】　**步驟1.**使用6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮，且(*R*)-4-((三級丁氧基羰基)胺基)-6,6,6-三氟己基4-甲基苯磺酸酯代替[(4*S*)-4-(三級丁氧基羰基胺基)戊基]4-甲基苯磺酸酯

【0787】　**步驟3.**使用2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，並在完成硼化步驟後添加20 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.51 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.62 – 6.52 (m, 1H), 4.42 – 4.31 (m, 1H), 4.07 – 3.89 (m, 1H), 2.90 – 2.67 (m, 1H), 2.68 – 2.46 (m, 1H), 1.85 – 1.46 (m, 3H)。ES/MS *m/z*: 625.3 [M+H]。

實例454：7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)氧基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮之合成



實例454

【0788】 **步驟1.**在室溫下在小瓶中添加MTBE (1.50 mL)及KOtBu (374 mg, 3.33 mmol)。逐滴添加(1R,3S)-3-羥基環己烷酸(200 mg, 1.39 mmol)於DMF (1.50 mL)中之溶液並攪拌30分鐘，此時以單一份添加5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(三氟甲基)嗒吡-3-酮(442 mg, 1.39 mmol)，並攪拌16小時。在完成後，將反應用水(50 mL)稀釋，並使用1 M HCl酸化至pH約5。將混合物用EtOAc (3 × 50 mL)萃取，並將合併之有機萃取物以$MgSO_4$乾燥，過濾，並藉由旋轉蒸發濃縮。藉由快速層析法（0至100% EtOAc於己烷中）純化，以給出**(1R,3S)-3-[1-**

[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)嗒吩-4基]氧基環己烷羧酸。ES/MS *m/z:* 427.1 [M+1]

【0789】 **步驟2.**在小瓶中放置(1R,3S)-3-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)嗒吩-4基]氧基環己烷羧酸(515 mg, 1.21 mmol)、三乙胺(0.185 mL, 1.33 mmol)、及THF (12.0 mL)。將混合物冷卻至0℃並置於氮氣氣氛下。向此溶液中添加氯甲酸乙酯(0.116 mL, 1.21 mmol)且在0℃下攪拌30 min。接著將反應過濾以移除沈澱之三乙胺鹽酸鹽。將含有混合酸酐之濾液緩慢添加至維持在10℃的硼氫化鈉(137 mg, 3.62 mmol)於20% THF水溶液(10.0 mL)中之攪拌懸浮液中。在將混合物攪拌30分鐘之後，用1N HCl將其酸化至pH約4。接著將混合物用EtOAc (x3)萃取，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**5-[(1S,3R)-3-(羥甲基)環己氧基]-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(三氟甲基)嗒吩-3-酮**。ES/MS *m/z:* 413.1 [M+1]

【0790】 **步驟3.**在小瓶中放置於DCM (5 mL)中之5-[(1S,3R)-3-(羥甲基)環己氧基]-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(三氟甲基)嗒吩-3-酮(260 mg, 0.63 mmol)及三乙胺(0.176 mL, 1.26 mmol)。將混合物冷卻至0℃並添加對甲苯磺醯氯(144 mg, 0.76 mmol)及若干DMAP晶體。將混合物溫熱至室溫並攪拌2 h，接著用水淬滅並用EtOAc (50 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**[(1R,3S)-3-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)嗒吩-4-基]氧基環己基]甲基4-甲基苯磺酸酯**。ES/MS *m/z:* 567.1 [M+H]

【0791】 **步驟4.**在小瓶中放置於DMF (2 mL)中之6-溴-7-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮(133 mg, 0.55 mmol)、[(1R,3S)-3-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-側氧基-5-

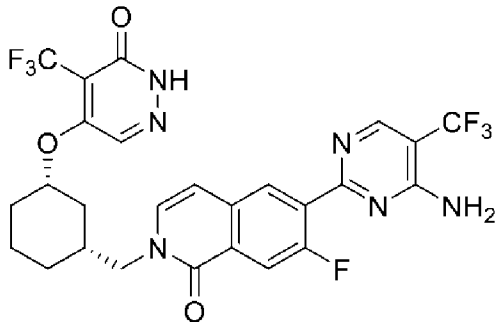
(三氟甲基)嗒咁-4-基]氧基環己基]甲基4-甲基苯磺酸酯(312 mg, 0.55 mmol)、及碳酸銫(358 mg, 1.01 mmol)。在將混合物在室溫下攪拌16 hr之後，將其用水淬滅並用EtOAc (x3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，並藉由快速層析法（100%己烷至100% EtOAc）純化，以給出**6-溴-7-氟-2-[[(1R,3S)-3-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)嗒咁-4-基]氧基環己基]甲基]異喹啉-1-酮**。ES/MS *m/z*: 638.0 $[M+2+H]^+$。

【0792】 **步驟5.**在小瓶中放置於二噁烷(2 mL)中之6-溴-7-氟-2-[[(1R,3S)-3-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)嗒咁-4-基]氧基環己基]甲基]異喹啉-1-酮(100 mg, 0.157 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(25.7 mg, 0.031 mmol)、乙酸鉀(46.3 mg, 0.471 mmol)、及雙(頻哪醇)二硼(60 mg, 0.236 mmol)。將混合物除氣15分鐘，並加熱至80℃且攪拌2 hr，冷卻至室溫，並添加cataCXium Pd G4 (23.3 mg, 0.031 mmol)，接著添加2 M碳酸鈉水溶液(0.24 mL, 0.471 mmol)及2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶(65 mg, 0.236 mmol)。接著將反應在80℃下額外攪拌一小時。在完成後，將混合物通過Celite®過濾並在真空下濃縮，提供粗製產物，將其藉由快速層析法（於己烷中之0至100% EtOAc）純化，以給出**[2-[7-氟-2-[[(1R,3S)-3-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-側氧基-5-(三氟甲基)嗒咁-4-基]氧基環己基]甲基]-1-側氧基-6-異喹啉基]嘧啶-5-基]**。ES/MS *m/z*: 704.3 [M+H]

【0793】 **步驟6.**在小瓶中添加[2-[7-氟-2-[[(1R,3S)-3-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]嗒咁-4-基]氧基環己基]甲基]-1-側氧基-6-異喹啉基]嘧啶-5-基](111 mg, 0.18 mmol)、三氟乙酸(6 mL)、及三氟甲磺酸（幾滴）。在反應完成後，將反應小心地倒入$NaHCO_3$飽和溶液(50 mL)中。將混合物用EtOAc (3 × 25 mL)萃取，並

將合併之有機萃取物以$MgSO_4$乾燥，過濾，並藉由旋轉蒸發濃縮。將所得粗製產物藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)氧基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.24 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.88 – 4.72 (m, 1H), 2.15 – 1.97 (m, 4H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.63 – 1.52 (m, 1H), 1.42 – 1.20 (m, 3H), 1.10 – 0.97 (m, 1H)。ES/MS: *m/z* 584.1 $[M+H]^+$。

實例455：6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)氧基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮



實例455

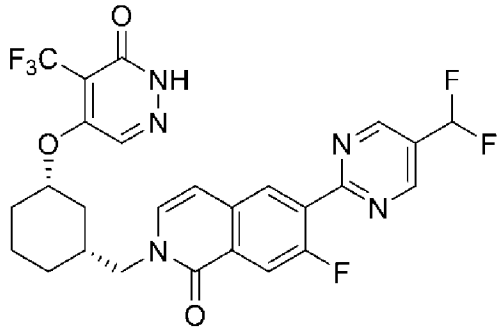
【0794】 如實例454中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0795】 **步驟5.**使用2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.24 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.89 – 4.72 (m, 1H), 4.01 – 3.78 (m, 2H), 2.15 – 1.96 (m, 4H), 1.83 –

1.70 (m, 1H), 1.62 – 1.48 (m, 1H), 1.43 – 1.18 (m, 3H), 1.11 – 0.94 (m, 1H)。

ES/MS *m/z*: 599.1 [M+H]。

實例456：6-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)氧基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮



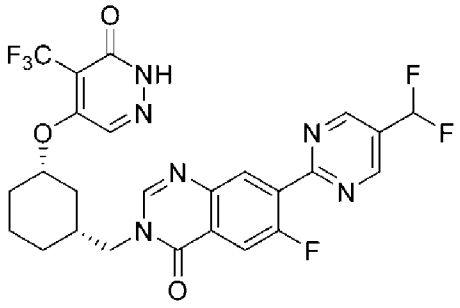
實例456

【0796】 如實例454中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0797】 **步驟5.**使用2-氯-5-(二氟甲基)嘧啶代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶。

H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.24 (s, 1H), 9.25 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.86 – 4.71 (m, 1H), 4.00 – 3.83 (m, 2H), 2.13 – 1.97 (m, 4H), 1.85 – 1.71 (m, 1H), 1.63 – 1.48 (m, 1H), 1.43 – 1.17 (m, 3H), 1.11 – 0.93 (m, 1H)。ES/MS *m/z*: 566.1 [M+H]。

實例457：7-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-6-氟-3-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)氧基)環己基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮



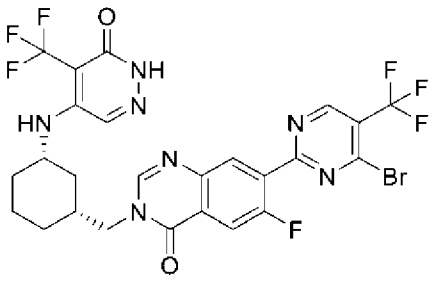
實例457

【0798】 如實例454中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0799】 **步驟4.**使用7-溴-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮代替6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮

【0800】 **步驟5.**使用2-氯-5-(二氟甲基)嘧啶代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.24 (s, 1H), 9.26 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.35 – 8.26 (m, 2H), 7.99 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 4.06 – 3.81 (m, 2H), 2.08 – 2.01 (m, 3H), 1.87 – 1.72 (m, 1H), 1.66 – 1.54 (m, 1H), 1.45 – 1.18 (m, 3H), 1.12 – 0.95 (m, 1H)。ES/MS *m/z*: 567.1 [M+H]。

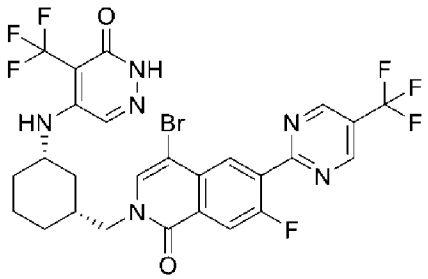
實例458：7-(4-溴-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-6-氟-3-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)環己基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮



實例458

【0801】 向**實例242** (179 mg, 0.30 mmol)於MeCN (3.9 mL)中之懸浮液中，添加$CuBr_2$ (80 mg, 0.36 mmol)及亞硝酸三級丁酯(60 μL, 0.51 mmol)。接著將反應混合物加熱至60℃達1 hr，並用EtOAc稀釋，用Na_2SO_3飽和水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，並濃縮。經由快速層析法（用於己烷中之0至100% v/v乙酸乙酯洗提）純化，提供**7-(4-溴-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-6-氟-3-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.37 – 6.26 (m, 1H), 3.91 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.79 – 3.63 (m, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.73 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.46 – 1.19 (m, 3H), 1.03 – 0.87 (m, 1H)。ES/MS *m/z*: 662.0 [M+H]。

實例459：4-溴-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮

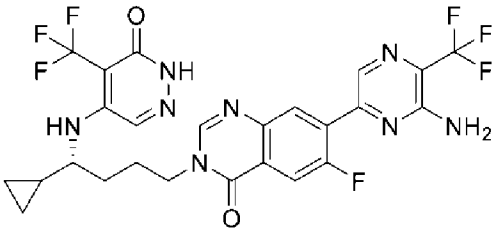


實例459

【0802】 向**實例183** (60.0 mg, 0.103 mmol)於DMSO (3.0 mL)中之溶液中添加NBS (27.5 mg, 0.155 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌10分鐘，接著藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**4-溴-**

7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.51 (s, 2H), 8.54 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.44 – 6.20 (m, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 3.73 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.09 – 1.94 (m, 1H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.77 – 1.68 (m, 1H), 1.64 – 1.52 (m, 1H), 1.45 – 1.19 (m, 3H), 1.05 – 0.86 (m, 1H)。ES/MS *m/z*: 661.0 [M+H]。

實例460：(R)-7-(6 -胺基-5-(三氟甲基)吡啉-2-基)-3-(4-環丙基-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)丁基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮



實例460

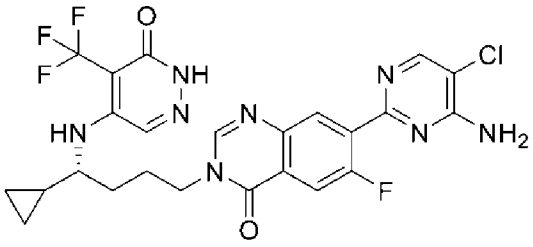
【0803】　如實例144中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0804】　**步驟1**：使用7-溴-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮。

【0805】　**步驟3**：使用(三級丁氧基羰基)(6-氯-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)胺甲酸三級丁酯代替2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺，並在完成硼化步驟後添加10 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.55 – 6.44 (m, 1H), 3.41 – 3.30 (m, 1H), 1.88 – 1.62 (m, 4H), 1.18 – 1.01 (m, 1H), 0.56 – 0.45 (m, 1H),

0.45 – 0.33 (m, 1H), 0.32 – 0.16 (m, 2H)。一個亞甲基峰由水信號遮蔽。ES/MS *m/z*: 599.3 [M+H]。

實例461：(R)-7-(4-胺基-5-氯嘧啶-2-基)-3-(4-環丙基-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)丁基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮



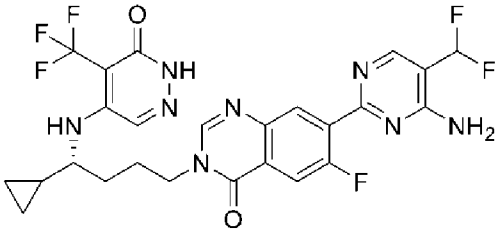
實例461

【0806】 如實例144中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0807】 **步驟1**：使用7-溴-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮。

【0808】 **步驟3**：使用*N*-三級丁氧基羰基-N-(2,5-二氯嘧啶-4-基)胺甲酸三級丁酯代替2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺，並在完成硼化步驟後添加10 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.8 Hz, 4H), 6.58 – 6.42 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 1.87 – 1.62 (m, 4H), 1.16 – 1.02 (m, 1H), 0.55 – 0.45 (m, 1H), 0.45 – 0.33 (m, 1H), 0.33 – 0.15 (m, 2H)。ES/MS *m/z*: 565.3 [M+H]。

實例462：(R)-7-(4-胺基-5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-3-(4-環丙基-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)丁基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮



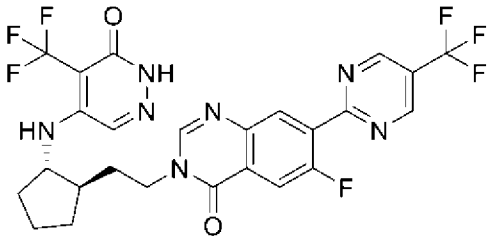
實例462

【0809】 如實例144中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0810】 **步驟1**：使用7-溴-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮。

【0811】 **步驟3**：使用2-氯-5-(二氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺，並在完成硼化步驟後添加10 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.10 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.56 – 6.42 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 2H), 3.40 – 3.26 (m, 1H), 1.88 – 1.57 (m, 4H), 1.17 – 1.00 (m, 1H), 0.57 – 0.44 (m, 1H), 0.44 – 0.33 (m, 1H), 0.33 – 0.15 (m, 2H)。ES/MS *m/z*: 581.4 [M+H]。

實例463：6-氟-3-(2-((1R,2S)-2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環戊基)乙基)-7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮



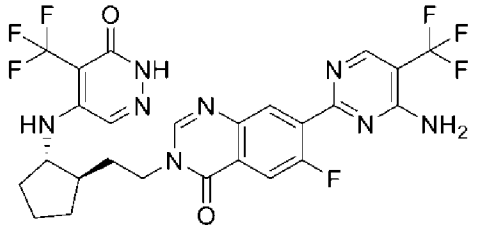
實例463

【0812】 如實例17中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0813】 **步驟1**：使用2-((1R,2S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)環戊基)乙基4-甲基苯磺酸酯（**中間物28**）代替[(4S)-4-(三級丁氧基羰基胺基)戊基]4-甲基苯磺酸酯，且使用7-溴-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮。

【0814】 **步驟3**：使用2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，並在完成硼化步驟後添加10 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.56 – 6.39 (m, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 2H), 3.91 – 3.78 (m, 1H), 2.11 – 1.87 (m, 4H), 1.74 – 1.58 (m, 3H), 1.57 – 1.44 (m, 1H), 1.36 – 1.21 (m, 1H)。ES/MS *m/z*: 584.1 [M+H]。

實例464：7-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-6-氟-3-(2-((1R,2S)-2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)環戊基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮



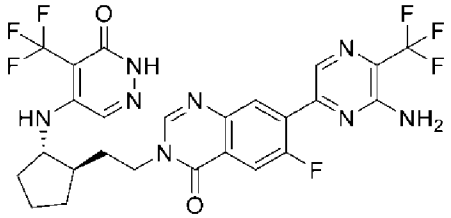
實例464

【0815】 如實例17中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0816】 **步驟1**：使用2-((1R,2S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)環戊基)乙基4-甲基苯磺酸酯（**中間物28**）代替[(4S)-4-(三級丁氧基羰基胺基)戊基]4-甲基苯磺酸酯，且使用7-溴-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮。

【0817】 **步驟3**：使用2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，並在完成硼化步驟後添加10 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.17 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 2H), 6.52 – 6.41 (m, 1H), 4.02 – 3.98 (m, 2H), 3.89 – 3.81 (m, 1H), 2.10 – 1.84 (m, 4H), 1.74 – 1.57 (m, 3H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.29 (dq, J = 12.2, 8.8, 8.3 Hz, 1H)。ES/MS *m/z*: 599.1 [M+H]。

實例465：7-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-6-氟-3-(2-((1R,2S)-2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒啡-4-基)胺基)環戊基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮



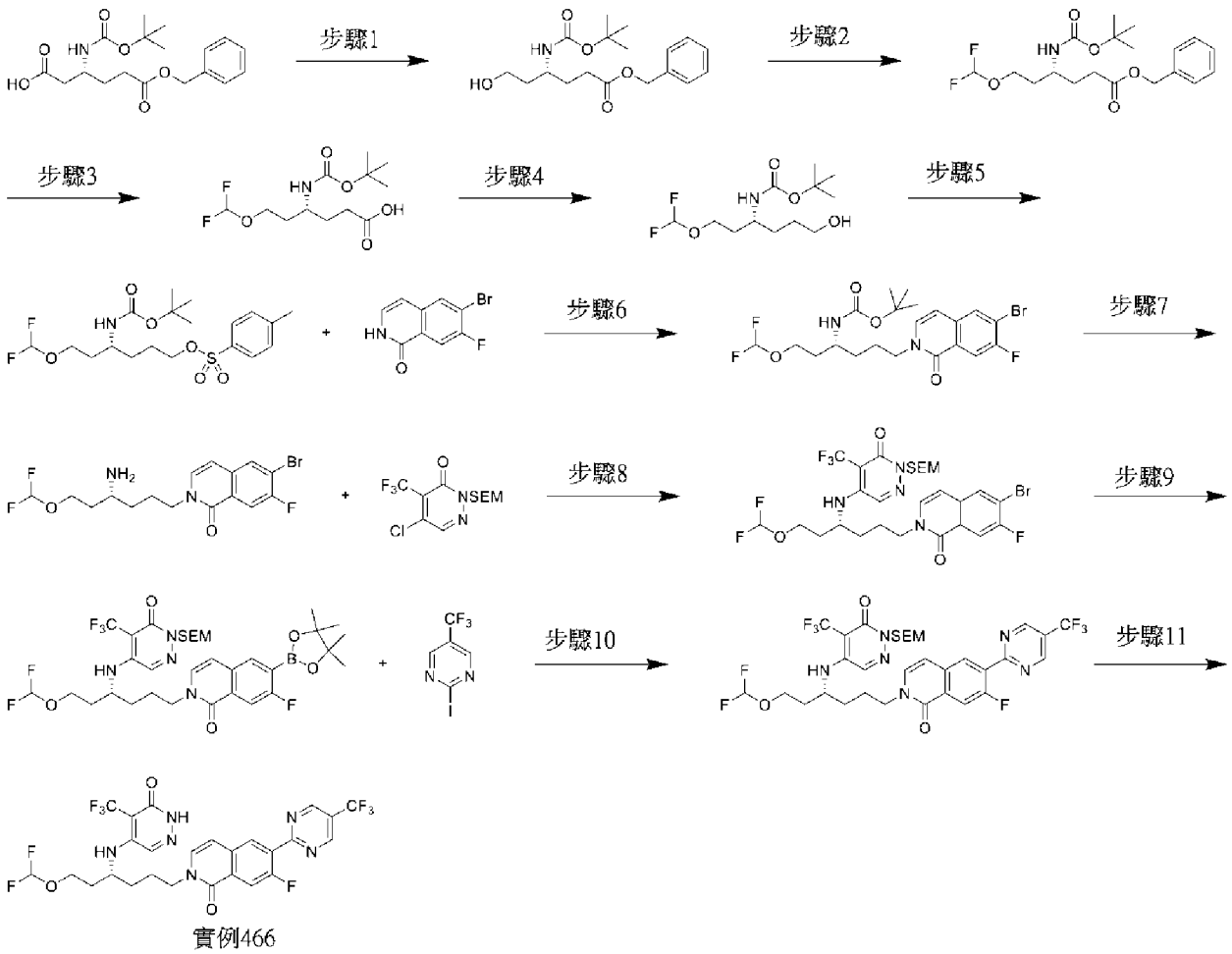
實例465

【0818】 如實例17中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0819】 **步驟1**：使用2-((1R,2S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)環戊基)乙基4-甲基苯磺酸酯（**中間物28**）代替[(4S)-4-(三級丁氧基羰基胺基)戊基]4-甲基苯磺酸酯，且使用7-溴-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮代替6-溴-8-氟-1,2-二氫異喹啉-1-酮。

【0820】 **步驟3**：使用(三級丁氧基羰基)(6-氯-3-(三氟甲基)吡啡-2-基)胺甲酸三級丁酯代替2-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶，並在完成硼化步驟後添加10 mol%的cataCXium Pd G4及2 M碳酸鈉水溶液（1.9當量）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.52 – 6.40 (m, 1H), 2.11 – 1.86 (m, 4H), 1.74 – 1.57 (m, 3H), 1.57 – 1.42 (m, 1H), 1.39 – 1.20 (m, 1H)。一個亞甲基峰及一個次甲基峰由水信號遮蔽。ES/MS *m/z*: 599.1 [M+H]。

實例466：2-[(4R)-6-(二氟甲氧基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]己基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮



實例466

【0821】 **步驟1.**將(3R)-6-苄氧基-3-(三級丁氧基羰基胺基)-6-側氧基-己酸(1500 mg, 4.27 mmol)及三乙胺(0.60 mL, 4.27 mmol)溶於THF (17.5 mL)中，並在N_2氣氛下冷卻至0℃。在0℃下攪拌的同時，添加氯甲酸乙酯(0.41 mL, 4.27 mmol)並使溶液攪拌30分鐘。將溶液過濾以移除三乙胺鹽酸鹽。將含有混合酸酐之濾液緩慢添加至維持在10℃下的$NaBH_4$ (484 mg, 12.8 mmol)於20% THF水溶液(10 mL)中之攪拌懸浮液中，並使其攪拌30分鐘。接著將溶液用1N HCl酸化至pH 4。將混合物用EtOAc萃取3x，用2M NaOH溶液洗滌，用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥並濃縮。將粗製殘餘物經由管柱層析法（100%己烷→100% EtOAc）純化，以提供(**4R)-4-(三級丁氧羰基胺基)-6-羥基-己酸苄酯**。ES/MS: *m/z* 338.088 $[M+H]^+$。

【0822】 **步驟2.**在塑膠離心管中裝入(4R)-4-(三級丁氧基羰基胺基)-6-羥基-己酸苄酯(500 mg, 1.41 mmol)、乙酸鉀(1105 mg, 11.3 mmol)、及攪拌棒。將DCM (1.5 mL)及水(1.5 mL)添加至離心管，並使其快速攪拌以充分混合。添加[溴(二氟)甲基]-三甲基-矽烷(0.88 mL, 5.63 mmol)並使溶液攪拌整夜。接著將溶液用碳酸氫鈉飽和水溶液稀釋，用DCM萃取(3x)，以Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，並經由管柱層析法（100%己烷→100% EtOAc）純化，以提供**(4R)-4-(三級丁氧基羰基胺基)-6-(二氟甲氧基)己酸苄酯**。ES/MS: *m/z* 388.173 $[M+H]^+$。

【0823】 **步驟3.**在小瓶中裝入(4R)-4-(三級丁氧基羰基胺基)-6-(二氟甲氧基)己酸苄酯(338 mg, 0.87 mmol)、攪拌棒、及MeOH (11.2 mL)。向此溶液中添加10%鈀碳(92.8 mg, 0.087 mmol)。將Vial抽真空並配備填充有H_2之氣囊，並使

溶液攪拌4h。在完全轉化後，將反應通過矽藻土過濾，並濃縮以提供**(4R)-4-(三級丁氧基羰基胺基)-6-(二氟甲氧基)己酸**。ES/MS: *m/z* 298.003 $[M+H]^+$。

【0824】 **步驟4.**將(4R)-4-(三級丁氧基羰基胺基)-6-(二氟甲氧基)己酸(326 mg, 1.1 mmol)及三乙胺(0.15 mL, 1.1 mmol)溶於THF (4.51 mL)中，並在N_2氣氛下冷卻至0℃。在0℃下攪拌的同時，添加氯甲酸乙酯(0.11 mL, 1.1 mmol)並使溶液攪拌30分鐘。將溶液過濾以移除三乙胺鹽酸鹽。將含有混合酸酐之濾液緩慢添加至維持在10℃下的$NaBH_4$ (124 mg, 3.29 mmol)於20% THF (5 mL)中之攪拌懸浮液中，並使其攪拌30 min。接著將溶液用1N HCl酸化至pH 4。將混合物用EtOAc萃取3x，用2M NaOH溶液洗滌，用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥並濃縮。將粗製殘餘物經由管柱層析法（100%己烷→100% EtOAc）純化，以提供**N-[(1R)-1-[2-(二氟甲氧基)乙基]-4-羥基-丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS: *m/z* 284.037 $[M+H]^+$。

【0825】 **步驟5.**將N-[(1R)-1-[2-(二氟甲氧基)乙基]-4-羥基-丁基]胺甲酸三級丁酯(227 mg, 0.80 mmol)、三乙胺(0.22 mL, 1.6 mmol)、4-(二甲基胺基)吡啶(1 mg, 0.008 mmol)添加至帶有攪拌棒之小瓶中，並溶解於DCM中。將溶液冷卻至0℃，並添加對甲苯磺醯氯(183 mg, 0.96 mmol)。將反應溫熱至室溫並攪拌2 hr。將反應用水稀釋，用EtOAc萃取(3x)，用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥並濃縮。將粗製殘餘物經由管柱層析法（100%己烷→100% EtOAc）純化，以提供**[(4R)-4-(三級丁氧基羰基胺基)-6-(二氟甲氧基)己基]4-甲基苯磺酸酯**。ES/MS: *m/z* 438.167 $[M+H]^+$。

【0826】 **步驟6.**在小瓶中裝有[(4R)-4-(三級丁氧基羰基胺基)-6-(二氟甲氧基)己基]4-甲基苯磺酸酯(243 mg, 0.56 mmol)、6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮(148

mg, 0.61 mmol)、碳酸銫(362 mg, 1.11 mmol)、及DMF (4.12 mL)。使反應在室溫下攪拌整夜。將反應用水稀釋，用EtOAc萃取3x，用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥並濃縮。將粗製殘餘物經由管柱層析法（100%己烷→100% EtOAc）純化，以提供**[(1R)-4-(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)-1-[2-(二氟甲氧基)乙基]丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS: *m/z* 509.006 $[M+H]^+$。

【0827】 **步驟7.**在小瓶中裝入N-[(1R)-4-(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)-1-[2-(二氟甲氧基)乙基]丁基]胺甲酸三級丁酯(172 mg, 0.34 mmol)及DCM (5.35 mL)。接著添加三氟乙酸(0.26 mL, 3.4 mmol)並使反應在室溫下攪拌1hr。將反應濃縮以提供**2-[(4R)-4-胺基-6-(二氟甲氧基)己基]-6-溴-7-氟-異喹啉-1-酮**。ES/MS: *m/z* 409.652 $[M+H]^+$。

【0828】 **步驟8.**小瓶中裝有5-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呯-3-酮(191 mg, 0.41 mmol)、2-[(4R)-4-胺基-6-(二氟甲氧基)己基]-6-溴-7-氟-異喹啉-1-酮(138 mg, 0.34 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(0.30 mL, 1.69 mmol)、及DMF (1.32 mL)。將反應加熱至60℃並使其攪拌整夜。將反應用水稀釋，用EtOAc萃取3x，用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥並濃縮。將粗製殘餘物經由管柱層析法（100%己烷→100% EtOAc）純化，以提供**6-溴-2-[(4R)-6-(二氟甲氧基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呯-4-基]胺基]己基]-7-氟-異喹啉-1-酮**。ES/MS: *m/z* 701.133 $[M+H]^+$。

【0829】 **步驟9.**在小瓶中裝入6-溴-2-[(4R)-6-(二氟甲氧基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒呯-4-基]胺基]己基]-7-氟-異喹啉-1-酮(114 mg, 0.16 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(13.5 mg, 0.016 mmol)、乙酸鉀(48 mg, 0.49 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(62.1 mg,

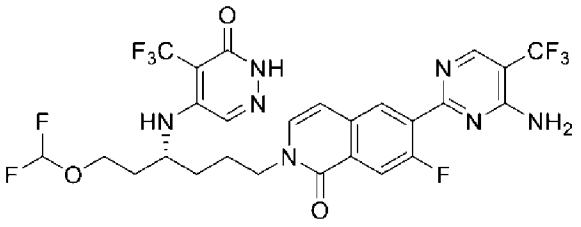
0.24 mmol)、及二噁烷(1.9 mL)。將反應用N_2噴氣，加熱至100℃，並使其攪拌1hr，以提供於二噁烷溶液中之**2-[(4R)-6-(二氟甲氧基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]己基]-7-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異喹啉-1-酮**，用於下一步驟。ES/MS: *m/z* 747.334 $[M+H]^+$。

【0830】　**步驟10.**向先前步驟中之反應混合物添加2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶(62.1 mg, 0.23 mmol)、cataCXium Pd G4 (11.2 mg, 0.015 mmol)、及2 M碳酸鈉水溶液(0.23 mL, 0.45 mmol)。將反應用N_2噴氣，加熱至80℃，並使其攪拌1hr。將反應通過Celite®過濾，濃縮，並經由管柱（100%己烷→100% EtOAc）純化，以提供**2-[(4R)-6-(二氟甲氧基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]己基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。ES/MS: *m/z* 767.349 $[M+H]^+$。

【0831】　**步驟11.**在小瓶中裝入2-[(4R)-6-(二氟甲氧基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]己基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(68 mg, 0.089 mmol)及DCM (3.89 mL)。將三氟乙酸(0.068 mL, 0.89 mmol)及反應在室溫下攪拌1hr。在完成轉化後，將反應濃縮並溶於MeOH (3.89 mL)中，並添加乙二胺(0.059 mL, 0.89 mmol)。將反應攪拌10分鐘，濃縮，並藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**2-[(4R)-6-(二氟甲氧基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]己基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.82 – 6.38

(m, 2H), 4.11 – 3.94 (m, 3H), 3.83 (dtt, J = 15.4, 9.9, 5.6 Hz, 2H), 2.03 – 1.48 (m, 4H)。ES/MS: *m/z* 637.33 $[M+H]^+$。

實例467：6-[4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-[(4R)-6-(二氟甲氧基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]己基]-7-氟-異喹啉-1-酮

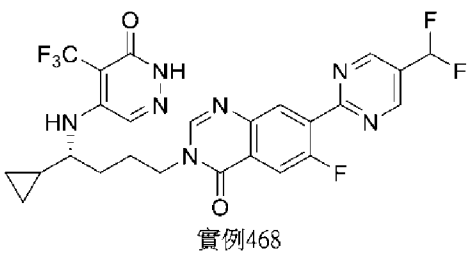


實例467

【0832】 如實例466中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0833】 **步驟10**使用2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.08 – 7.84 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 – 6.32 (m, 3H), 4.12 – 3.93 (m, 3H), 3.82 (dtd, J = 18.6, 10.2, 5.5 Hz, 2H), 2.01 – 1.46 (m, 4H)。ES/MS: *m/z* 652.3 $[M+H]^+$。

實例468：3-[(4R)-4-環丙基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]丁基]-7-[5-(二氟甲基)嘧啶-2-基]-6-氟-喹唑啉-4-酮



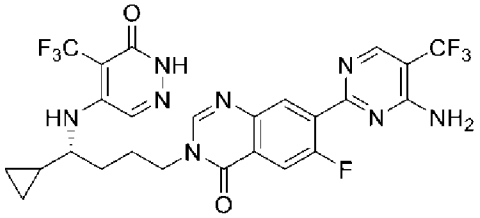
實例468

【0834】 如實例144中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0835】 **步驟1**使用7-溴-6-氟-3H-喹唑啉-4-酮代替6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮，並將反應加熱至80C。

【0836】 **步驟3**使用2-氯-5-(二氟甲基)嘧啶代替2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺。步驟**3**使用2-氯-5-(二氟甲基)嘧啶代替2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 9.26 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.31 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 9.0, 4.1 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 1.73 (d, J = 39.3 Hz, 4H), 1.09 (dt, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 0.57 – 0.19 (m, 4H)。ES/MS: *m/z* 566.3 $[M+H]^+$。

實例469：7-[4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-3-[(4R)-4-環丙基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]丁基]-6-氟-喹唑啉-4-酮



實例469

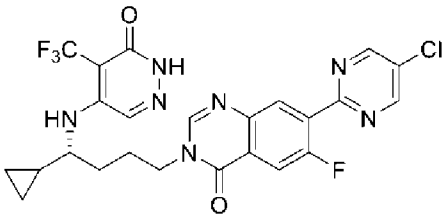
【0837】 如實例144中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0838】 **步驟3**使用2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺代替2-氯-5-(二氟甲基)嘧啶。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.18

(d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.96 – 7.86 (m, 2H), 6.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.40 (s, 1H), 1.73 (d, J = 35.8 Hz, 4H), 1.20 – 0.98 (m, 1H), 0.59 – 0.17 (m, 4H)。

ES/MS: *m/z* 599.3 $[M+H]^+$。

實例470：7-(5-氯嘧啶-2-基)-3-[(4R)-4-環丙基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒呾-4-基]胺基]丁基]-6-氟-喹唑啉-4-酮

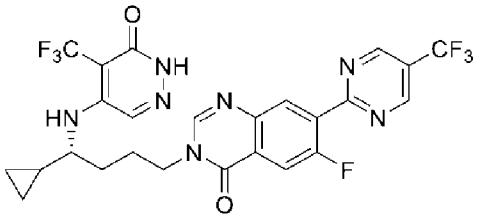


實例470

【0839】 如實例144中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0840】 **步驟3**使用2,5-二氯嘧啶代替2-氯-5-(二氟甲基)嘧啶。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.01 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 1.73 (d, J = 35.2 Hz, 4H), 1.17 – 1.02 (m, 1H), 0.65 – 0.15 (m, 4H)。ES/MS: *m/z* 550.24 $[M+H]^+$。

實例471：3-[(4R)-4-環丙基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒呾-4-基]胺基]丁基]-6-氟-7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]喹唑啉-4-酮



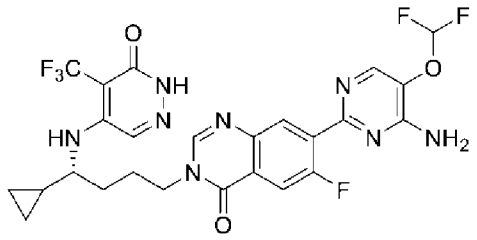
實例471

【0841】 如實例144中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0842】 **步驟3**使用2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶代替2-氯-5-(二氟甲基)嘧啶。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 1.73 (d, J = 39.5 Hz, 4H), 1.10 (ddd, J = 13.5, 8.8, 5.1 Hz, 1H), 0.59 – 0.19 (m, 4H)。ES/MS: *m/z* 584.3 $[M+H]^+$。

實例472：7-[4-胺基-5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]-3-[(4R)-4-環丙基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-4H-嗒吡-4-基]胺基]丁基]-6-氟-喹唑啉-4-酮



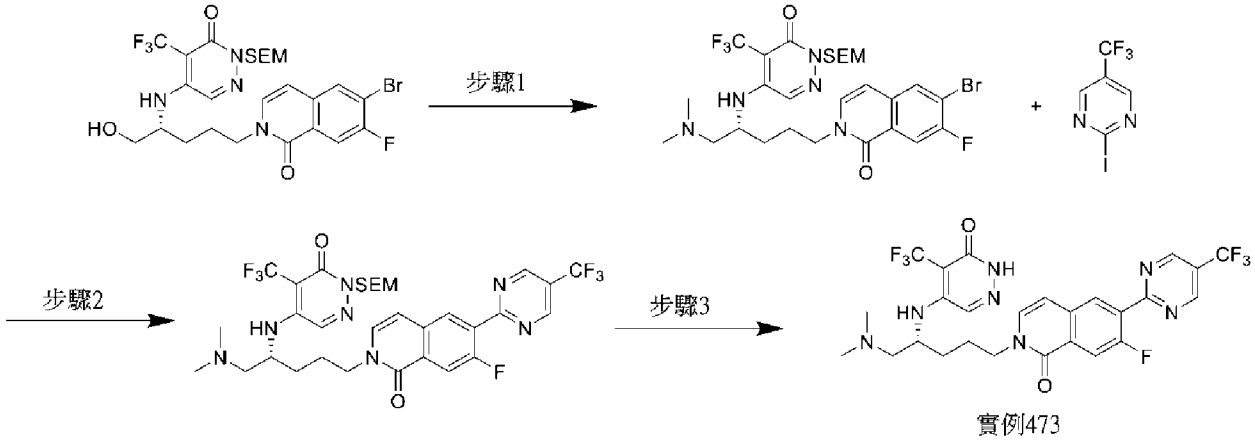
實例472

【0843】 如實例144中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0844】 **步驟3**使用N-三級丁氧基羰基-N-[2-氯-5-(二氟甲氧基)嘧啶-4-基]胺甲酸三級丁酯代替2-氯-5-(二氟甲基)嘧啶。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.94 – 7.85 (m,

2H), 7.48 (s, 2H), 7.21 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 9.1, 3.7 Hz, 1H), 4.10 – 3.89 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 1.72 (d, J = 38.8 Hz, 5H), 1.08 (dq, J = 13.3, 8.3, 6.7 Hz, 1H), 0.50 (tt, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 0.38 (tt, J = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 0.25 (ddq, J = 19.0, 9.4, 4.7 Hz, 2H)。ES/MS: *m/z* 597.099 $[M+H]^+$。

實例473：2-[(4R)-5-(二甲基胺基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮



實例473

【0845】 步驟1.將6-溴-7-氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮(100 mg, 0.15 mmol)及碘苯二乙酸酯(48 mg, 0.15 mmol)溶解於DCM (1.5 mL)中，並在環境溫度下攪拌。接著添加TEMPO (4.7 mg, 0.03 mmol)。在攪拌20小時之後，添加2.0 M二甲基胺溶液(0.75 ml, 1.5 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(63 mg, 0.3 mmol)。將反應再攪拌4小時並用飽和碳酸氫鹽淬滅。用DCM萃取(3x)並將有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，蒸發，將粗製殘餘物經由管柱層析法（100%庚烷→100% 3:1 EtOAc:EtOH）純化，以提供**6-溴-2-[(4R)-5-(二甲基胺基)-4-[[6-側氧基-5-(三**

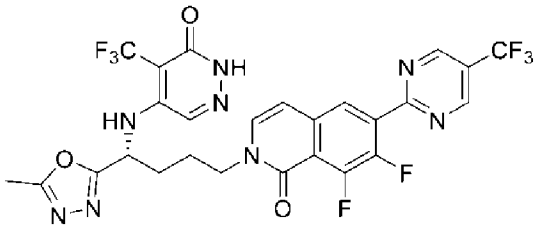
氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7-氟-異喹啉-1-酮。ES/MS: *m/z* 662.3/664.2 $[M+H]^+$。

【0846】 **步驟2.**將小瓶裝入6-溴-2-[(4R)-5-(二甲基胺基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7-氟-異喹啉-1-酮(33 mg, 0.05 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) (1.7 mg, 2 μmol)、乙酸鉀(14 mg, 0.14 mmol)、及雙(頻哪醇)二硼(30 mg, 0.12 mmol)，並用乾燥氮氣沖洗。添加二㗁烷(0.75 mL)，且將反應加熱至100℃達8小時。在冷卻之後，添加2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶(15 mg, 0.06 mmol)、CataCXium Pd G4 (1.7 mg, 2 μmol)、及碳酸鈉水溶液(2.0 M, 0.07 mL)，並將混合物用乾燥氮氣短暫地鼓泡。接著將反應在80℃下攪拌1小時，之後用EtOAc稀釋，並通過Celite®塞過濾。將濾液蒸發，並將粗製物經由快速層析法（100%己烷→100% EtOAc→35% MeOH/EtOAc）純化，以提供**2-[(4R)-5-(二甲基胺基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**ES/MS: *m/z* 730.0 $[M+H]^+$。

【0847】 **步驟3.**將2-[(4R)-5-(二甲基胺基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(32 mg, 0.04 mmol)溶解於DCM (2.0 mL)中，並在環境溫度下攪拌。添加TFA (0.03 mL, 0.42 mmol)並將反應維持1.5小時，此時將其蒸發至乾。將殘餘物溶解於MeOH (1.0 mL)中且用乙二胺(0.03 mL, 0.42 mmol)處理。在10分鐘之後，將反應蒸發，並將殘餘物藉由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**2-[(4R)-5-(二甲基胺基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-**

1-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.64 (s, 1H), 9.49 (s, 2H), 9.12 (br s, 1H), 8.45 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.57 – 6.46 (m, 1H), 4.53 – 4.40 (m, 1H), 4.07 – 3.95 (m, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 1H), 3.28 – 3.18 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.80 – 1.67 (m, 2H), 1.61 – 1.51 (m, 2H)。ES/MS: *m/z* 600.3 [M+H]$^+$。

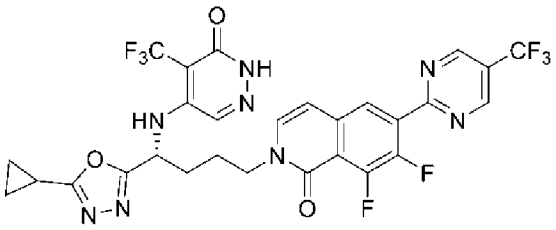
實例474：7,8-二氟-2-[(4R)-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]丁基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮



實例474

【0848】 如實例169中所述，使用作為起始材料之7,8-二氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮代替7-氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮，合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.67 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.25 (dd, J = 6.7, 1.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 – 7.03 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 5.43 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.19 – 2.05 (m, 2H), 1.92 – 1.76 (m, 2H)。ES/MS: *m/z* 643.3 [M+H]$^+$。

實例475：2-[(4R)-4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]丁基]-7,8-二氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮



實例475

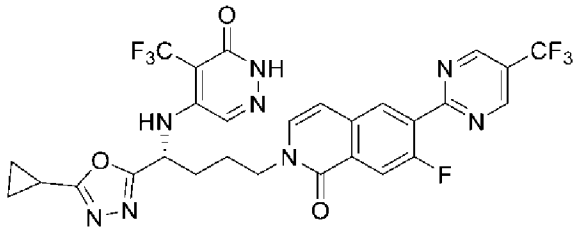
【0849】 如實例169中所述合成標題化合物，但有以下修飾：

【0850】 **步驟1**：利用7,8-二氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮代替7-氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吩-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮，合成標題化合物。

【0851】 **步驟2**：利用環丙烷羰酸肼代替乙醯肼。

【0852】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.66 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.24 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 5.39 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.21 (tt, J = 8.4, 4.9 Hz, 1H), 2.16 – 2.04 (m, 2H), 1.93 – 1.74 (m, 2H), 1.15 – 1.08 (m, 2H), 0.96 – 0.90 (m, 2H)。ES/MS: *m/z* 669.3 $[M+H]^+$。

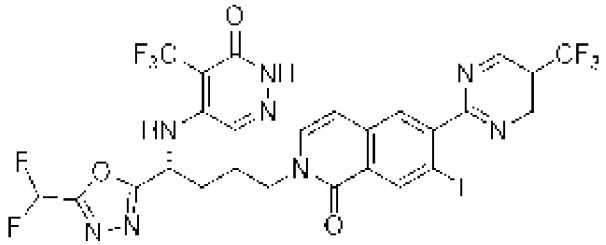
實例476：2-[(4R)-4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]丁基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮



實例476

【0853】 如實例169中所述，使用環丙烷羰酸肼代替乙醯肼，合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.66 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.07 – 7.97 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.09 – 7.00 (m, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.39 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.20 (tt, J = 8.4, 4.9 Hz, 1H), 2.16 – 2.03 (m, 2H), 1.94 – 1.76 (m, J = 6.8 Hz, 2H), 1.15 – 1.07 (m, 2H), 0.96 – 0.88 (m, 2H)。ES/MS: *m/z* 651.3 $[M+H]^+$。

實例477：2-[(4R)-4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]丁基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮

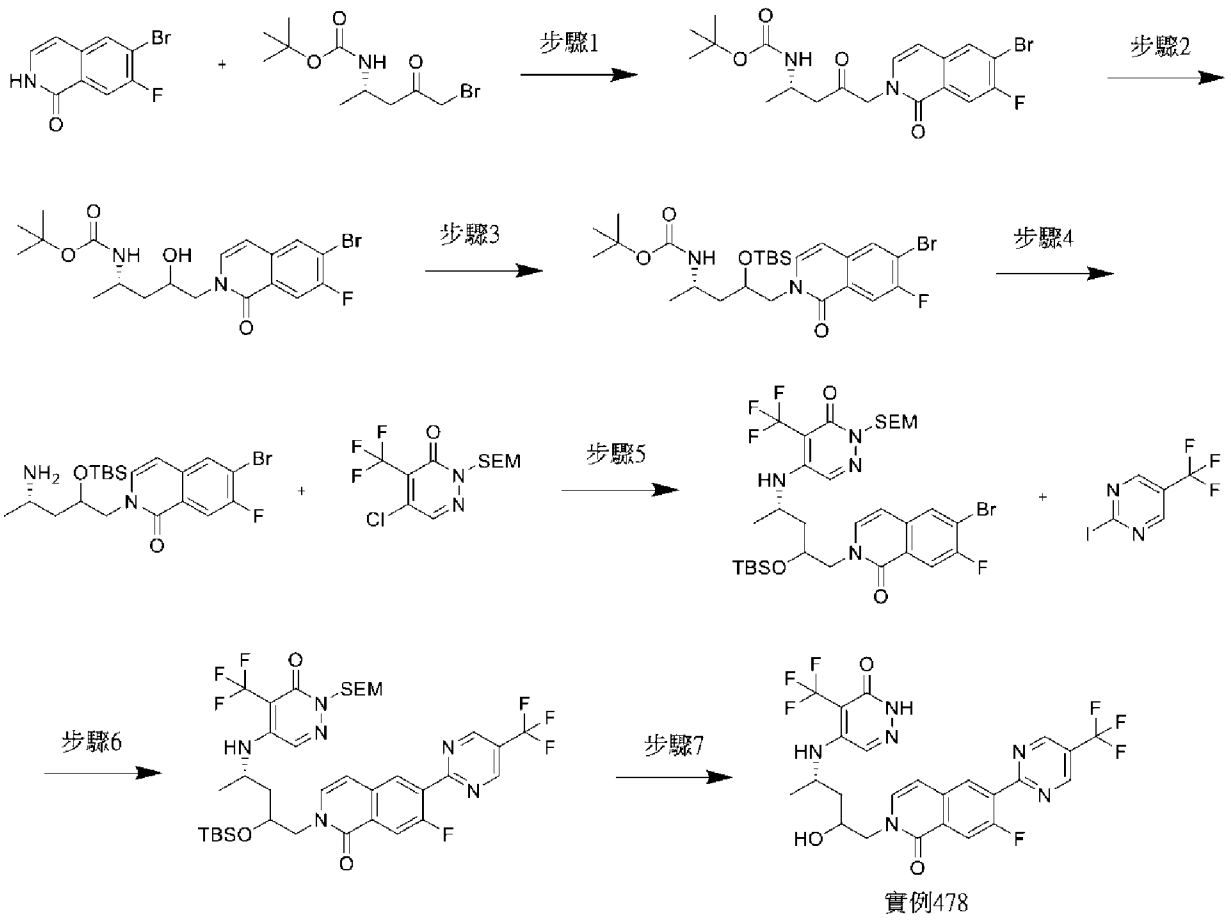


實例477

【0854】 如實例169中所述，使用2,2-二氟乙醯肼代替乙醯肼，合成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.71 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.08 – 7.99 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 51.3 Hz, 1H),

7.20 – 7.13 (m, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.63 – 5.52 (m, 1H), 4.08 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.23 – 2.13 (m, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 2H)。ES/MS: *m/z* 661.3 $[M+H]^+$。

實例478：7-氟-2-[(4S)-2-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮之製備



實例478

【0855】 **步驟1.**在燒瓶中放置於DMF (43.0 mL)中之6-溴-7-氟-2H-異喹啉-1-酮(2.10 g, 8.68 mmol)、N-[(1S)-4-溴-1-甲基-3-側氧基-丁基]胺甲酸三級丁酯(2.55 g, 9.11 mmol)、碳酸銫(5.65 g, 17.4 mmol)。將溶液在室溫下攪拌整夜，通過Celite®墊過濾，濃縮，並藉由快速層析法(Hex/EtOAc)純化，以給出**N-[(1S)-**

4-(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)-1-甲基-3-側氧基-丁基]胺甲酸三級丁酯。ES/MS m/z = 442.9 [M+H]。

【0856】 **步驟2.**在燒瓶中放置於THF (23.0 mL)中之N-[(1S)-4-(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)-1-甲基-3-側氧基-丁基]胺甲酸三級丁酯(1.04 g, 2.36 mmol)，並添加$NaBH_4$ (134 mg, 3.54 mmol)。在攪拌90分鐘之後，將反應用水(5.0 mL)謹慎地淬滅，並用1N HCl將pH調節至約4。用水稀釋，用EtOAc萃取，並濃縮以給出**N-[(1S)-4-(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)-3-羥基-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS m/z = 444.9 [M+H]。

【0857】 **步驟3.**在燒瓶中放置於DMF (12 mL)中之N-[(1S)-4-(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)-3-羥基-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯(1.0 g, 2.30 mmol)、咪唑(798 mg, 12 mmol)、DMAP (86 mg, 0.7 mmol)、及TBSCl (1.06 g, 7.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌整夜。用飽和NH4Cl淬滅並用EtOAc萃取。將有機層濃縮並藉由快速層析法(Hex/EtOAc)純化，以給出**N-[(1S)-4-(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)-3 -[三級丁基(二甲基)矽基]氧基-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯**。ES/MS m/z = 559.1 [M+H]。

【0858】 **步驟4.**在燒瓶中放置於DCM (4.0 mL)中之N-[(1S)-4-(6-溴-7-氟-1-側氧基-2-異喹啉基)-3-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基-1-甲基-丁基]胺甲酸三級丁酯(224 mg, 0.40 mmol)及TFA (4 mL)。將混合物在室溫下攪拌15分鐘並濃縮，以給出**2-[(4S)-4-胺基-2-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基-戊基]-6-溴-7-氟-異喹啉-1-酮**。ES/MS m/z = 460.3 [M+2H]。

【0859】 **步驟5.**在小瓶中放置2-[(4S)-4-胺基-2-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基-戊基]-6-溴-7-氟-異喹啉-1-酮(184 mg, 0.40 mmol)、5-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三

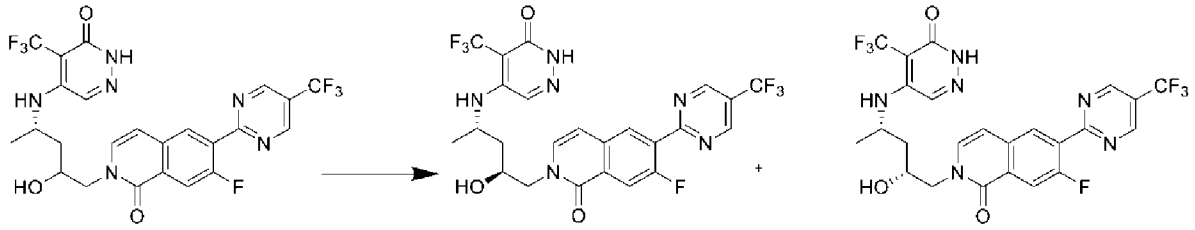
甲基矽基乙氧基甲基)嗒咿-3-酮(198 mg, 0.60 mmol)、三乙胺(0.28 mL, 2.01 mmol)、及DMF (2 mL)。將混合物加熱至85℃達3小時，濃縮，並藉由快速層析法(Hex/EtOAc)純化，以給出**6-溴-2-[(4S)-2-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒咿-4-基]胺基]戊基]-7-氟-異喹啉-1-酮**。ES/MS m/z = 751.2 [M+H]。

【0860】　**步驟6.**在小瓶中裝入2-[(4S)-2-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒咿-4-基]胺基]戊基]-7-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)異喹啉-1-酮(166 mg, 0.22 mmol)、1,1'-雙(二苯膦)二茂鐵-二氯化鈀(II) (36 mg, 0.04 mmol)、乙酸鉀(87 mg, 0.89 mmol)、及雙(頻哪醇)二硼(169 mg, 0.66 mmol)，並用乾燥氮氣沖洗。添加二噁烷(2.2 mL)，且將反應加熱至100℃達4小時。在冷卻之後，添加2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶(91 mg, 0.33 mmol)、CataCXium Pd G4 (8.2 mg, 0.011 mmol)、碳酸銫(216 mg, 0.66 mmol)、及水(0.5 mL)。接著將反應在80℃下攪拌2小時，之後藉由管柱層析法(Hex/EtOAc)純化，以給出**2-[(4S)-2-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒咿-4-基]胺基]戊基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。ES/MS: *m/z* 817.3 $[M+H]^+$。

【0861】　**步驟7.**在小瓶中裝入2-[(4S)-2-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒咿-4-基]胺基]戊基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(180 mg, 0.22 mmol)、TFA (2 mL)、及DCM (2 mL)。將反應攪拌1小時並濃縮。添加MeOH (2 mL)及乙二胺(0.5 mL)。將反應攪拌15分鐘，之後藉由製備型HPLC純化，以給出**7-氟-2-[(4S)-2-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒咿-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異**

喹啉-1-酮。ES/MS: *m/z* 573.0 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 12.39 (s, 1H), 9.48 (s, 3H), 8.43 (dd, J = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 8.04 (dd, J = 11.4, 3.6 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 8.8, 7.4 Hz, 2H), 7.04 – 6.88 (m, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.57 (dd, J = 7.7, 3.8 Hz, 1H), 4.31 – 3.88 (m, 4H), 1.94 – 1.47 (m, 3H), 1.21 (dd, J = 6.4, 3.2 Hz, 6H)。

實例479及實例480：7-氟-2-[(2S,4S)-2-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮及7-氟-2-[(2R,4S)-2-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮



實例478　　實例479　　實例480

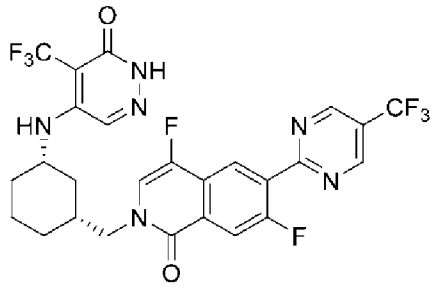
【0862】　將實例479及實例480經由掌性SFC（AD-H，5 μm，21×250 mm管柱；35% EtOH作為共溶劑；100巴；40℃）分離。第一洗提峰係指定為(S)-構形（**實例479**），且第二洗提峰係指定為(R)-構形（**實例480**）。最終化合物不含TFA。

【0863】　**實例479**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.25 –

3.87 (m, 3H), 3.76 (dd, J = 13.0, 8.0 Hz, 1H), 1.69 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 573.0 $[M+H]^+$。

【0864】 **實例480**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.39 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.43 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (dt, J = 7.3, 3.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.32 – 3.95 (m, 3H), 3.79 (dd, J = 12.8, 7.5 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 13.5, 8.3 Hz, 1H), 1.60 (ddd, J = 14.0, 10.4, 3.3 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。ES/MS: *m/z* 573.0 $[M+H]^+$。

實例481：4,7-二氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮

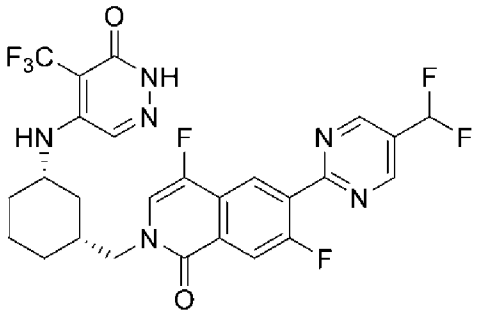


實例481

【0865】 如**實例459**中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0866】 **步驟1**：使用N-氟苯磺醯胺代替NBS，且使用DMF代替DMSO。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 11.1, 1.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.37 – 6.28 (m, 1H), 3.88 – 3.83 (m, 2H), 2.10 – 1.97 (m, 1H), 1.81 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.43 – 1.22 (m, 3H), 1.02 – 0.88 (m, 1H)。一個次甲基由水信號遮蔽。ES/MS *m/z*: 601.10 [M+H]。

實例482：6-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-4,7-二氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮

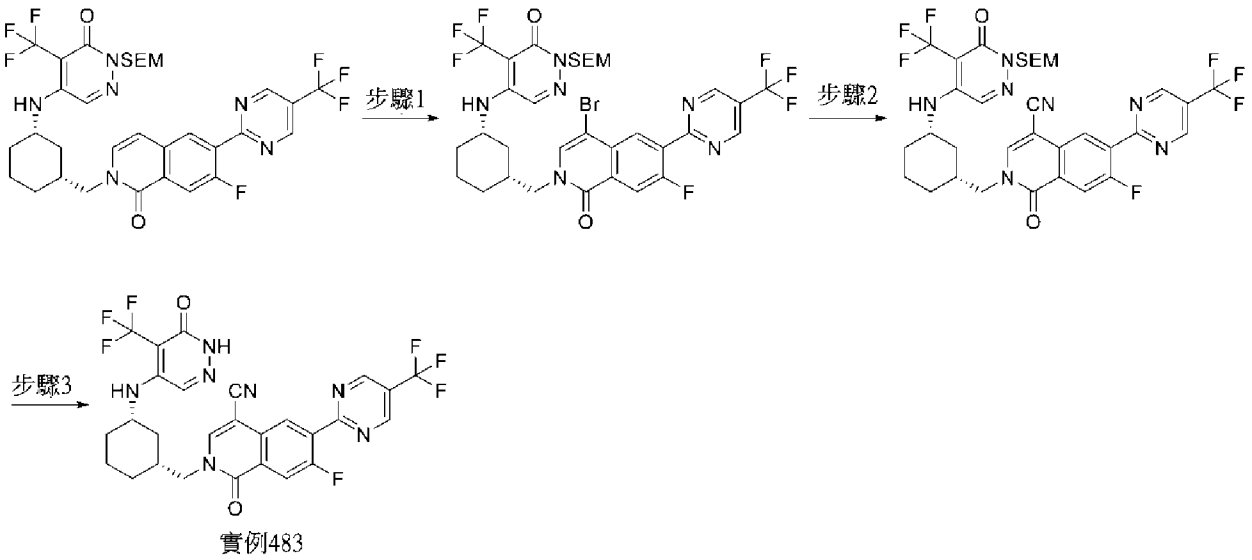


實例482

【0867】 如實例459中所述合成標題化合物，但有以下變化：

【0868】 **步驟1**：使用N-氟苯磺醯胺代替NBS，並使用6-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮代替7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮，並使用DMF代替DMSO。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.27 (s, 2H), 8.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 11.1, 1.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.40 – 6.25 (m, 1H), 3.89 – 3.83 (m, 2H), 3.76 – 3.68 (m, 1H), 2.05 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.76 – 1.68 (m, 1H), 1.63 – 1.53 (m, 1H), 1.46 – 1.20 (m, 3H), 1.03 – 0.88 (m, 1H)。ES/MS *m/z*: 583.10 [M+H]。

實例483：7-氟-1-側氧基-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,2-二氫異喹啉-4-甲腈



實例483

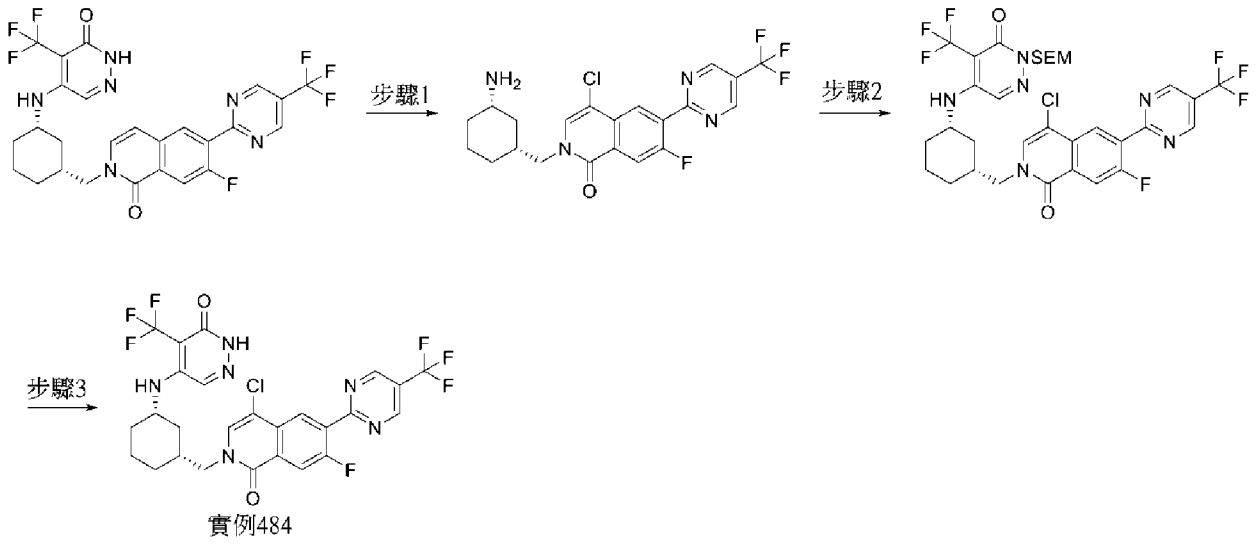
【0869】 **步驟1.**將NBS (65.4 mg, 0.368 mmol)添加至7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(262 mg, 0.368 mmol)於MeCN (4.0 mL)中之溶液。將所得溶液在室溫下攪拌2 hr，接著用水稀釋，用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，並濃縮。經由快速層析法（具有0至100% EtOAc/己烷之梯度溶液）純化，以提供**4-溴-7-氟-2-[[(1R,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]環己基]甲基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮**。

【0870】 **步驟2.**向4-溴-7-氟-2-[[(1R,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]環己基]甲基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(118 mg, 0.149 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中，添加氰化鋅(23.0 mg, 0.194 mmol)及肆(三苯膦)鈀(0) (17.2 mg, 0.015 mmol)。接著將反應混合物用N_2噴氣10分鐘，並加熱至120℃達3 hr。此時未觀察到反應，因此添加cataCXium Pd G4 (11 mg, 0.015 mmol)並將反應混合物加熱至100℃達10分鐘，

接著冷卻至室溫並用EtOAc稀釋，用水(3x)洗滌接著用鹽水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，並濃縮。經由快速層析法（具有0至100% EtOAc/己烷之梯度溶液）純化，以提供**7-氟-1-側氧基-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,2-二氫異喹啉-4-甲腈**。

【0871】 **步驟3.**將TFA (1.17 mL, 15.2 mmol)添加至7-氟-1-側氧基-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,2-二氫異喹啉-4-甲腈(75 mg, 0.102 mmol)於DCM (10.0 mL)中之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌2小時接著在減壓下濃縮。將所得粗製油溶於MeOH (5.0 mL)中，接著添加乙二胺(0.17 mL, 2.54 mmol)。在室溫下攪拌5分鐘之後，將反應混合物在真空中濃縮並經由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**7-氟-1-側氧基-2-[[(1R,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]環己基]甲基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-4-甲腈**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.53 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.42 – 6.26 (m, 1H), 3.75 – 3.67 (m, 1H), 2.10 – 1.93 (m, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 2H), 1.74 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.47 – 1.19 (m, 3H), 1.02 – 0.86 (m, 1H)。一個亞甲基峰由水信號遮蔽。ES/MS *m/z*: 608.10 [M+H]。

實例484：4-氯-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮



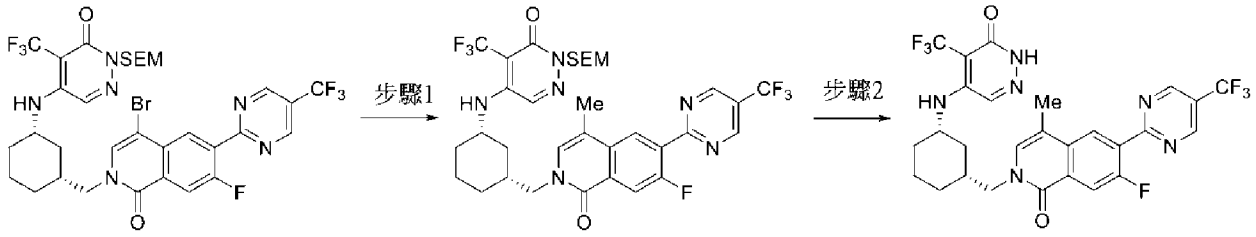
【0872】 **步驟1.**將NCS (28.0 mg, 0.206 mmol)添加至7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(60 mg, 0.103 mmol)於DMF (1.5 mL)中之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌16 hr，此時觀察到雙氯化(bis-chlorination)為單一產物（第二個氯化位點疑似在嗒吡酮上的4-位置）。將反應混合物直接裝載至製備型HPLC上（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA；水性條件導致嗒吡酮水解，以提供**2-(((1R,3S)-3-胺基環己基)甲基)-4-氯-7-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮**。

【0873】 **步驟2.**將5-氯-4-(三氟甲基)-2-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-3-酮(170 mg, 0.515 mmol)於DMF (2.0 mL)中之溶液，添加至2-[[(1R,3S)-3-胺基環己基]甲基]-4-氯-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(ca. 0.13 mmol)於DMF (3.0 mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌2 hr，接著用EtOAc稀釋，用水(3x)接著用鹽水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，並濃縮。經由快速層析法（具有0至100% EtOAc/己烷之梯度溶液）純化，以提供**4-氯-7-氟-2-(((1R,3S)-**

3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。ES/MS *m/z*: 747.18 [M+H]。

【0874】 **步驟3.**將TFA (0.292 mL, 3.81 mmol)添加至4-氯-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(19.0 mg, 0.025 mmol)於DCM (2.0 mL)中之溶液。將所得溶液在室溫下攪拌1小時接著在減壓下濃縮。將所得粗製油溶於MeOH (1.0 mL)中，接著添加乙二胺(0.59 mL, 0.89 mmol)。在室溫下攪拌5分鐘之後，將反應混合物在真空中濃縮並經由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**4-氯-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.51 (s, 2H), 8.57 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.38 – 6.27 (m, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 3.73 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.03 (qd, J = 7.3, 4.2, 3.7 Hz, 1H), 1.90 – 1.76 (m, 2H), 1.76 – 1.67 (m, 1H), 1.59 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.46 – 1.20 (m, 3H), 1.03 – 0.88 (m, 1H)。ES/MS *m/z*: 617.00 [M+H]。

實例485：7-氟-4-甲基-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮



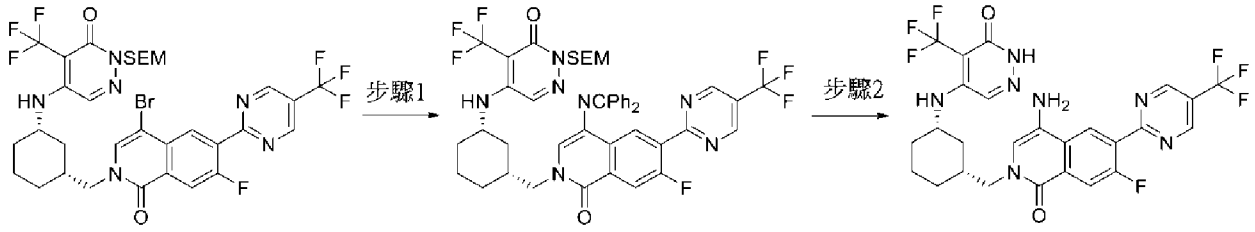
實例485

【0875】 **步驟1.**在小瓶中添加於二噁烷(1.50 mL)中之4-溴-7-氟-2-[[(1R,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒咿-4-基]胺基]環己基]甲基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(120 mg, 0.15 mmol)、三甲基硼氧烷三聚物(0.064 mL, 0.45 mmol)、2 M碳酸鉀水溶液(0.23 mL, 0.45 mmol)、及cataCXium Pd G4 (23 mg, 0.03 mmol)。將混合物用氮氣脫氣15分鐘，加熱至80℃達1 hr，冷卻至室溫，通過Celite®過濾，並濃縮。將所得粗製材料藉由快速層析法（於己烷中之0至100% EtOAc）純化，以給出7-氟-4-甲基-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒咿-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。

【0876】 **步驟2.**將TFA (1.17 mL, 15.2 mmol)添加至7-氟-4-甲基-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒咿-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(110 mg, 0.151 mmol)於DCM (5.0 mL)中之溶液。將所得溶液在室溫下攪拌1小時接著在減壓下濃縮。將所得粗製油溶於MeOH (5.0 mL)中，接著添加乙二胺(0.17 mL, 2.54 mmol)。在室溫下攪拌5分鐘之後，將反應混合物在真空中濃縮並經由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**7-氟-4-甲基-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒咿-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-**

(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.37 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.40 – 6.22 (m, 1H), 3.93 – 3.78 (m, 2H), 3.78 – 3.68 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.09 – 1.95 (m, 1H), 1.84 – 1.76 (m, 2H), 1.76 – 1.68 (m, 1H), 1.63 – 1.51 (m, 1H), 1.45 – 1.20 (m, 3H), 1.03 – 0.88 (m, 1H)。一個亞甲基峰由水信號遮蔽。ES/MS *m/z*: 597.100 [M+H]。

實例486：4-胺基-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮



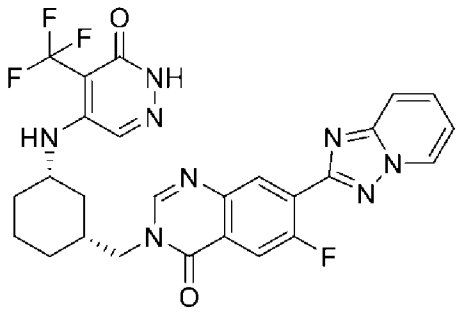
實例486

【0877】 **步驟1.**在小瓶中，將4-溴-7-氟-2-[[(1R,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]環己基]甲基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮(111 mg, 0.140 mmol)、二苯基甲胺(0.047 mL, 0.280 mmol)、Cs_2CO_3 (137 mg, 0.42 mmol)、XantPhos Pd G4 (13.5 mg, 0.014 mmol)、及二噁烷(1.0 mL)合併。將懸浮液用N_2氣脫氣並加熱至75℃達8小時。將反應冷卻，以Celite®過濾，濃縮，並藉由快速層析法（於己烷中之0至100% EtOAc）純化，以給出**4-((二苯基亞甲基)胺基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮**。

【0878】 **步驟2.**在小瓶中添加4-((二苯基亞甲基)胺基)-7-氟-2-(((*1R,3S*)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(125 mg, 0.140 mmol)、TFA (1.17 mL, 15.2 mmol)、及DCM (5.0 mL)。在2小時之後，LCMS顯示SEM基團裂解，但二苯甲酮亞胺仍然存在。添加5滴濃HCl，並將反應攪拌72小時。將反應濃縮，用於MeOH (5.0 mL)中之2M NH_3處理，並再次濃縮。經由逆相製備型HPLC（5至100% MeCN於水中，0.1% TFA）純化，以提供**4-胺基-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.52 (s, 2H), 8.55 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 2.08 – 1.89 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 2H), 1.78 – 1.69 (m, 1H), 1.65 – 1.54 (m, 1H), 1.47 – 1.21 (m, 3H), 1.02 – 0.88 (m, 1H)。ES/MS *m/z*: 598.100 [M+H]。

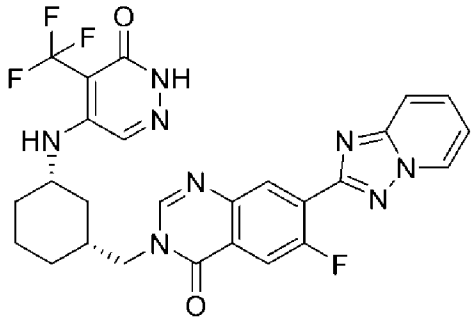
實例487：7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-6-氟-3-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮



實例487

【0879】 使用如實例226中所述之程序，使用2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶代替2-氯-5-三氟甲基嘧啶，合成以下化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.09 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.66 – 8.22 (m, 2H), 8.06 – 7.86 (m, 3H), 7.77 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 4.15 – 3.59 (m, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.86 – 1.67 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.29 (m, 3H), 1.01 – 0.83 (m, 1H)。ES/MS *m/z*: 555.1 [M+H]。

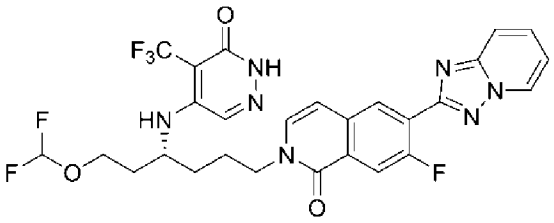
實例488：6-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮



實例488

【0880】 使用如實例226中所述之程序，使用2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶代替2-氯-5-三氟甲基嘧啶，合成以下化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.08 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 8.01 – 7.86 (m, 2H), 7.83 – 7.66 (m, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.33 (m, 1H), 3.89 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.77 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.32 (m, 3H), 1.11 – 0.86 (m, 1H)。ES/MS *m/z*: 554.1 [M+H]。

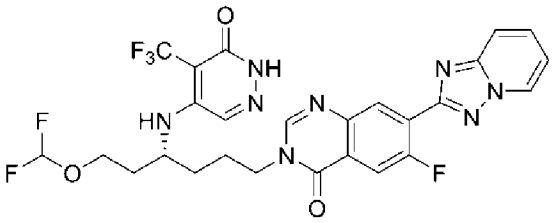
實例489：(R)-6-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)戊基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮



實例489

【0881】 使用如實例168中所述之程序，使用2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶代替2-氯-5-三氟甲基嘧啶，合成以下化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.16 – 7.89 (m, 3H), 7.83 – 7.68 (m, 1H), 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.00 – 6.27 (m, 3H), 4.27 (m, 1H), 4.12 – 3.83 (m, 4H), 1.77 (m, 2H), 1.62 (m, 2H)。ES/MS *m/z*: 594.0 [M+H]。

實例490：(R)-7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吩-4-基)胺基)戊基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮

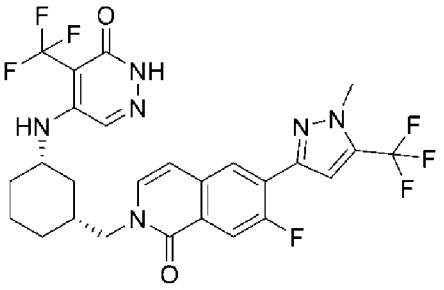


實例490

【0882】 使用如實例168中所述之程序，使用2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶代替2-氯-5-三氟甲基嘧啶，合成以下化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)

δ 12.49 (s, 1H), 9.09 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.54 – 8.39 (m, 2H), 8.12 – 7.93 (m, 3H), 7.87 – 7.68 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.95 – 6.30 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.06 – 3.76 (m, 4H), 1.71 (m, 4H)。ES/MS *m/z*: 595.0 [M+H]。

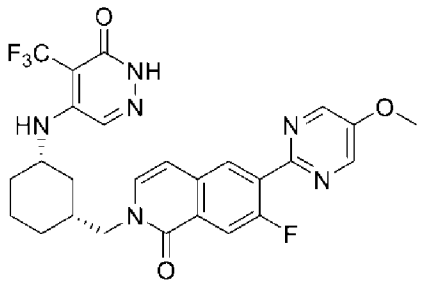
實例491：7-氟-6-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-[[(1R,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]環己基]甲基]異喹啉-1-酮



實例491

【0883】 使用如實例226中所述之程序，使用2-3-氯-1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑代替2-氯-5-三氟甲基嘧啶，合成以下化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.37 – 6.28 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.86 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.79 – 3.66 (m, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 1H), 1.85 – 1.67 (m, 3H), 1.56 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.45 – 1.20 (m, 3H), 1.01 – 0.87 (m, 1H)。ES/MS *m/z*: 585.10 [M+H]。

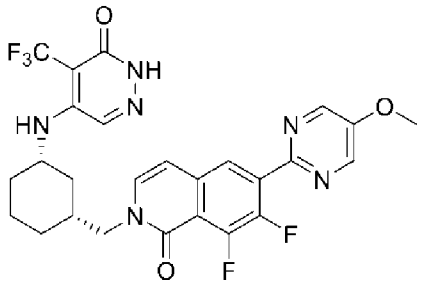
實例492：7-氟-6-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-2-[[(1R,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]環己基]甲基]異喹啉-1-酮



實例492

【0884】 使用如實例226中所述之程序，使用2-溴-5-甲氧基-嘧啶代替2-氯-5-三氟甲基嘧啶，合成以下化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 7.9, 3.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.78 – 3.68 (m, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 1H), 1.76 (dd, J = 30.9, 8.7 Hz, 3H), 1.57 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.43 – 1.20 (m, 3H), 0.95 (q, J = 12.3, 11.0 Hz, 1H)。ES/MS *m/z*: 545.20 [M+H]。

實例493：7,8-二氟-6-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-2-[[(1R,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]環己基]甲基]異喹啉-1-酮

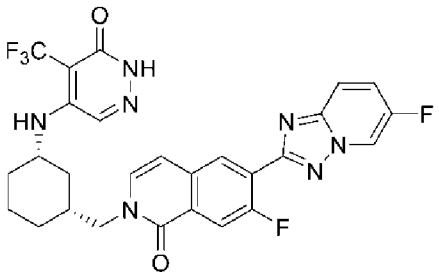


實例493

【0885】 使用如實例226中所述之程序，使用2-溴-5-甲氧基-嘧啶代替2-氯-5-三氟甲基嘧啶，合成以下化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42

(s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.09 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.36 – 6.28 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.83 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.31 (m, 4H), 0.94 (m, 1H)。ES/MS *m/z*: 563.20 [M+H]。

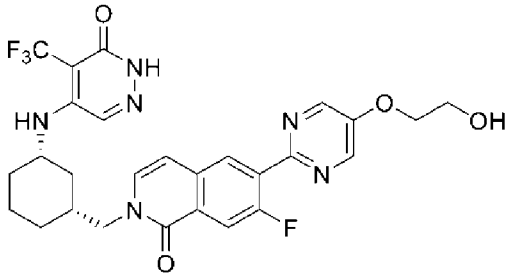
實例494：7-氟-6-(6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮



實例494

【0886】 使用如實例226中所述之程序，使用2-溴-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶代替2-氯-5-三氟甲基嘧啶，合成以下化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.46 (m, 1H), 8.55 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.12 – 7.69 (m, 3H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.33 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.77 (m, 4H), 1.58 (m, 1H), 1.32 (m, 4H), 0.94 (m, 1H)。ES/MS *m/z*: 572.20 [M+H]。

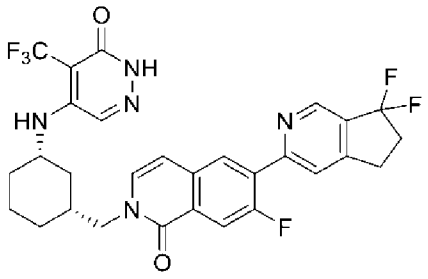
實例495：7-氟-6-[5-(2-羥基乙氧基)嘧啶-2-基]-2-[[(1R,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]環己基]甲基]異喹啉-1-酮



實例495

【0887】 使用如實例226中所述之程序，使用三級丁基-[2-(2-氯嘧啶-5-基)氧基乙氧基]-二甲基矽烷代替2-氯-5-三氟甲基嘧啶，合成以下化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 22.9 Hz, 1H), 1.85 – 1.67 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 34.7, 11.8 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 12.0 Hz, 1H)。ES/MS *m/z*: 575.20 [M+H]。

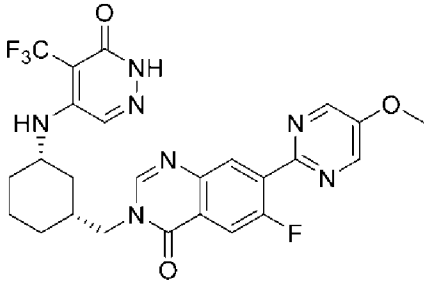
實例496：6-(7,7-二氟-5,6-二氫環戊[c]吡啶-3-基)-7-氟-2-[[(1R,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒咿-4-基]胺基]環己基]甲基]異喹啉-1-酮



實例496

【0888】 使用如實例226中所述之程序，使用3-氯-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[c]吡啶代替2-氯-5-三氟甲基嘧啶，合成以下化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.37 – 6.28 (m, 1H), 3.89 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.79 – 3.66 (m, 1H), 3.25 – 3.15 (m, 2H), 2.71 (tt, J = 14.4, 6.8 Hz, 2H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 1.84 – 1.66 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.46 – 1.20 (m, 3H), 1.03 – 0.88 (m, 1H)。ES/MS *m/z*: 590.2 [M+H]。

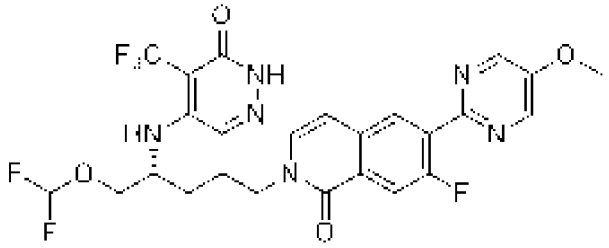
實例497：6-氟-7-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-3-[[(1R,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]環己基]甲基]喹唑啉-4-酮



實例497

【0889】 使用如實例226中所述之程序，使用2-溴-5-甲氧基-嘧啶代替2-氯-5-三氟甲基嘧啶，合成以下化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.39 (s, 2H), 8.22 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 6.37 - 6.27 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.71 (s, 1H), 2.09 – 1.95 (m, 1H), 1.82 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.66 (dd, J = 52.9, 11.6 Hz, 2H), 1.43 – 1.18 (m, 3H), 1.02 - 0.88 (m, 1H)。ES/MS *m/z*: 546.20 [M+H]。

實例498：6-氟-7-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-3-[[(1R,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]環己基]甲基]喹唑啉-4-酮



實例498

【0890】 使用如實例226中所述之程序，使用2-溴-5-甲氧基-嘧啶代替2-氯-5-三氟甲基嘧啶，合成以下化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.00 – 7.91 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.37 (m, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 5H), 3.96 – 3.90 (m, 2H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.52 (m, 2H)。ES/MS *m/z*: 585.1 [M+H]。

a.

VII. 化合物表

【0891】 b.下列化合物係根據本文所述之實例及程序（及在實例/程序下之**表1**中所指示）使用適當的（多種）起始材料及視需要之適當的保護基化學製備

實例	名稱

1	2-[4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]異喹啉-1-酮
2	2-[(4R)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]異喹啉-1-酮
3	2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]異喹啉-1-酮
4	2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]呔吡-1-酮
5	2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
6	5-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
7	8-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
8	7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
9	7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]異喹啉-1-酮
10	5-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]異喹啉-1-酮
11	8-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]異喹啉-1-酮
12	7-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-8H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-3[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-1,7-嗦啶-8-酮
13	2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,7-嗦啶-1-酮
14	6-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-2[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1,6-嗦啶-5-酮
15	2-[(4S)-4-[(5-乙醯基-6-側氧基-1H-嗒吡-4-基)胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
16	2-[(4S)-4-[(5-乙醯基-6-側氧基-1H-嗒吡-4-基)胺基]戊基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
17	6-[5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]-8-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
18	6-[8-氟-1-側氧基-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-6-基]吡啶-3-甲腈
19	8-氟-6-(5-氟吡啶-2-基)-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮

20	7,8-二氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
21	7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲基)吡吡-2-基]異喹啉-1-酮
22	7-氟-6-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
23	5-[7-氟-1-側氧基-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-6-基]吡吡-2-甲腈
24	2-[7-氟-1-側氧基-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-6-基]嘧啶-5-甲腈
25	6-[7-氟-1-側氧基-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-6-基]吡啶-3-甲腈
26	6-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-7-基)-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
27	6-(2,3-二氫-1,4-苯并戴奧辛-5-基)-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
28	6-(2,3-二氫-1,4-苯并戴奧辛-6-基)-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
29	6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]喹唑啉-4-酮
30	6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-2,4H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-1H-喹唑啉-2,4-二酮
31	7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-吡啶-2-基異喹啉-1-酮
32	7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]異喹啉-1-酮
33	6-[5-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
34	7-氟-6-(5-氟嘧啶-2-基)-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
35	7-氟-6-(5-氟吡啶-2-基)-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
36	2-[(4R)-4-環丙基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]丁基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
37	7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]己基]-6[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
38	1-[6-[8-氟-1-側氧基-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-6-基]吡啶-3-基]環丙烷-1-甲腈

39	8-氟-2-[外消旋-(4R)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-[1-(三氟甲基)環丙基]吡啶-2-基]異喹啉-1-酮
40	8-氟-6-[5-(甲基磺醯亞胺醯基)吡啶-2-基]-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
41	8-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]異喹啉-1-酮
42	6-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
43	6-[5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
44	7-氯-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
45	3-甲基-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
46	4-甲基-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
47	6-[3-[(1R,2R,5S)-3-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]丙基]-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1,6-嗒啶-5-酮
48	8-氟-2-[3-[(1R,2R,5S)-3-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]丙基]-6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]異喹啉-1-酮
49	6-[4-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
50	6-[5-(1-胺基-2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
51	6-[5-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7,8-二氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
52	7,8-二氟-6-(5-氟吡啶-2-基)-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
53	6-[5-(二氟甲基)嘧啶-2-基]-7,8-二氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
54	7,8-二氟-6-(5-氟嘧啶-2-基)-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
55	7,8-二氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]異喹啉-1-酮
56	6-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]-7,8-二氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
57	6-[5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]-7,8-二氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮

58	6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]喹唑啉-4-酮
59	6-氟-7-(5-氟吡啶-2-基)-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮
60	6-氟-7-(5-氟嘧啶-2-基)-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮
61	7-氟-2-[3-[1-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]環丙基]丙基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
62	6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)喹唑啉-4-酮
63	6-氟-7-(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮
64	6-氟-7-(5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮
65	7-(4-胺基-5-環丙基嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮
66	7-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮
67	7-(4-胺基-5-氟嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮
68	7 -氟-2-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4 -基]胺基]乙基]环丙基]甲基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2 -基]异喹啉-1 -酮
69	7-氟-6-[5-[3-羥基-3-(三氟甲基)吖咀-1-基]嘧啶-2-基]-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
70	4-胺基-2-[7-氟-1-側氧基-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]己基]異喹啉-6-基]嘧啶-5-甲腈
71	6-[4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]己基]異喹啉-1-酮
72	7-氟-2-[3-[1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]吖咀-2-基]丙基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
73	7-氟-2-[(4R)-5-羥基-5-甲基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]己基]-6[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
74	7-氟-6-[5-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-2-基]-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
75	6-[5-(1,1-二氟-2-羥乙基)吡啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
76	6-[5-(二氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮

77	6-(4-胺基-5-甲基嘧啶-2-基)-7,8-二氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
78	7-(4-胺基-5-甲基嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮
79	7-(2-胺基-5-甲基嘧啶-4-基]-6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮
80	6-(2-胺基-5-甲基嘧啶-4-基)-7,8-二氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
81	6-[4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-7,8-二氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
82	7-[5-(二氟甲基)嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮
83	7-(5-環丙基嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮
84	7-氟-6-(5-甲基磺醯基嘧啶-2-基)-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
85	7,8-二氟-2-[4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]己基]-6[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
86	2-[(4R)-4-氘基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7,8-二氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
87	2-[(4S)-4-氘基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7,8-二氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
88	7-氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
89	(S)-2-(2,2-二氟-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
90	(S)-7-氟-2-(2-側氧基-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
91	7-氟-2-(3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)苄基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
92	6-[5-(二甲基胺基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
93	7-氟-6-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
94	6-(6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
95	6-氟-7-(5-甲基嘧啶-2-基)-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮

96	6-(5-胺基-4-氟吡啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
97	6-[5-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
98	6-(5-氯嘧啶-2-基)-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
99	7-氟-6-[5-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)嘧啶-2-基]-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
100	6-[4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
101	4-胺基-2-[7-氟-1-側氧基-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-6-基]嘧啶-5-甲腈
102	6-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
103	6-(4-胺基-5-氟嘧啶-2-基)-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
104	6-[4-胺基-5-(二氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
105	6-[2-胺基-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
106	7-氟-6-[4-(甲基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
107	6-(4-胺基-5-環丙基嘧啶-2-基)-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
108	7-[4-胺基-5-(二氟甲基)嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮
109	6-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-7,8-二氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
110	4-胺基-2-[7,8-二氟-1-側氧基-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-6-基]嘧啶-5-甲腈
111	6-(4-胺基-5-硝基嘧啶-2-基)-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
112	6-(5,5-二甲基-6,7-二氫吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
113	6-[4-胺基-5-(二氟甲基)嘧啶-2-基]-7,8-二氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
114	6-[2-胺基-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基]-7,8-二氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吩-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮

115	6-氟-7-[4-(甲基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-4-酮
116	7-[4-(環丙基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮
117	7-[4-(乙基胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮
118	6-(7,8-二氫-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁吡-2-基)-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
119	1-[2-[7-氟-1-側氧基-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-6-基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]吖啦-3-甲腈
120	7-氟-2-[3-[(2S)-1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]吡咯啶-2-基]丙基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
121	6-[4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[3-[(2S)-1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]吡咯啶-2-基]丙基]異喹啉-1-酮
122	6-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-7 氟-2-[3-[(2S)-1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]吡咯啶-2-基]丙基]異喹啉-1-酮
123	6-[4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]環丁基]乙基]異喹啉-1-酮
124	6-氟-7-[4-(3-羥基吖啦-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-4-酮
125	4-胺基-2-[6-氟-4-側氧基-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-7-基]嘧啶-5-甲腈
126	6-氟-7-(5-甲基磺醯基嘧啶-2-基)-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮
127	6-氟-7-[5-(2-羥基乙氧基)嘧啶-2-基]-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮
128	7-[4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮
129	7-氟-6-[5-(2-(羥基乙氧基-2-基)嘧啶-2-基]-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
130	7,8-二氟-2-[[3-[[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]甲基]環丁基]甲基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
131	7,8-二氟-2-[(Z,4R)-3-氟-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊-2-烯基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
132	7,8-二氟-2-[(Z,4S)-3-氟-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊-2-烯基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
133	7,8-二氟-2-[(E,4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊-2-烯基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮

134	6-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-7-氟-2-[(E,4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊-2-烯基]異喹啉-1-酮
135	7-氟-2-[(4R)-5-甲氧基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
136	7-氟-2-[4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]氧基]戊基]-6[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
137	6-[4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[4-甲基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
138	7-氟-2-[3-[(2R,4S)-4-羥基-1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]吡咯啶-2-基]丙基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
139	2-[3-[(2R)-4,4-二氟-1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]吡咯啶-2-基]丙基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
140	7-氟-2-[3-[(2R,4R)-4-氟-1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]吡咯啶-2-基]丙基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
141	7-氟-2-[3-[(2R,4S)-4-氟-1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]吡咯啶-2-基]丙基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
142	7-氟-2-[3-[(6R)-5-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]-5-氮雜螺[2.4]庚-6-基]丙基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
143	6-[4-胺基-5-(二氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[3-[(6R)-5-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]-5-氮雜螺[2.4]庚-6-基]丙基]異喹啉-1-酮
144	6-[4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-[(4R)-4-環丙基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]丁基]-7-氟異喹啉-1-酮
145	4-胺基-2-[2-[(4R)-4-環丙基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]丁基]-7-氟-1-側氧基異喹啉-6-基]嘧啶-5-甲腈
146	6-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-2-[(4R)-4-環丙基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]丁基]-7-氟異喹啉-1-酮
147	6-[4-胺基-5-(二氟甲基)嘧啶-2-基]-2-[(4R)-4-環丙基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]丁基]-7-氟異喹啉-1-酮
148	7-氟-2-[3-[(2S)-1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]吖咀-2-基]丙基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
149	7-氟-2-[3-[(2R)-1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]吖咀-2-基]丙基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
150	6-氟-3-[3-[1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]吖咀-2-基]丙基]-7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]喹唑啉-4-酮
151	6-氟-3-[3-[(2S)-1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]吖咀-2-基]丙基]-7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]喹唑啉-4-酮
152	6-氟-3-[3-[(2R)-1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]吖咀-2-基]丙基]-7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]喹唑啉-4-酮

153	6-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-7-氟-2-[3-[1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]吖咀-2-基]丙基]異喹啉-1-酮
154	7-氟-2-[3-[2-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]吡唑啶-1-基]丙基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
155	6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]己基]-7[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]喹唑啉-4-酮
156	7-[5-(二氟甲基)嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]己基]喹唑啉-4-酮
157	7-(5-氯嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]己基]喹唑啉-4-酮
158	6-[4-(2,2-二氟乙基胺基)-5-甲氧基嘧啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
159	7-[4-(2,2-二氟乙基胺基)-5-甲氧基嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]喹唑啉-4-酮
160	(3R)-6-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-2-基]-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]己腈
161	7,8-二氟-2-[(4R)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]庚-5-炔基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
162	(2R)-5-[7-氟-1-側氧基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-2-基]-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊腈
163	7,8-二氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
164	6-氟-3-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]喹唑啉-4-酮
165	6-[5-(二氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
166	6-(5-氯嘧啶-2-基)-7-氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
167	6-[6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-7-氟-2-[(4R)-5-羥基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
168	2-[(4R)-5-(二氟甲氧基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
169	7-氟-2-[(4R)-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]丁基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
170	7-氟-2-[(4R)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]己-5-炔基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
171	7,8-二氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]己-5-炔基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮

172	7-氟-2-[3-[甲基-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]胺基]丙基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
173	2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-6-[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]異喹啉-1-酮
174	7-氟-2-[3-[(2R,4R)-4-甲基-1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]吡咯啶-2-基]丙基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
175	6-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-7-氟-2-[3-[(2R,4R)-4-甲基-1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]吡咯啶-2-基]丙基]異喹啉-1-酮
176	6-氟-3-[3-[(2R,4R)-4-甲基-1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]吡咯啶-2-基]丙基]-7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]喹唑啉-4-酮
177	7-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-6-氟-3-[3-[(2R,4R)-4-甲基-1-[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]吡咯啶-2-基]丙基]喹唑啉-4-酮
178	6-[4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]環戊基]乙基]異喹啉-1-酮
179	7-氟-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]環戊基]乙基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
180	2-[(4R)-5-乙氧基-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]戊基]-7-氟-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
181	7-氟-2-[(4R)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]-5-(三氘甲氧基)戊基]-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]異喹啉-1-酮
182	(R)-7-氟-2-(3-(2-(6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)異吲哚啉-1-基)丙基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)喹唑啉-1(2H)-酮
183	7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
184	6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
185	(S)-2-(7-氟-1-側氧基-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-1,2-二氫異喹啉-6-基)-6H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噁吡-7(8H)-酮
186	(S)-6-(4-(吖呾-1-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
187	(S)-6-(4-(吖呾-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
188	(S)-7-(4-(吖呾-1-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)喹唑啉-4(3H)-酮
189	(S)-7-(4-(吖呾-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)喹唑啉-4(3H)-酮

190	(S)-6-氟-7-(4-(3-羥基-3-甲基吖咀-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒咁-4-基)胺基)戊基)喹唑啉-4(3H)-酮
191	(S)-7-氟-6-(4-(3-羥基-3-甲基吖咀-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒咁-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
192	(S)-6-(4-胺基-5-乙氧基嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒咁-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
193	(S)-6-(6-胺基-5-乙氧基吡啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒咁-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
194	(S)-6-(4-胺基-5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒咁-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
195	(S)-6-(6-胺基-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒咁-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
196	6-[4-胺基-5-(三氘基甲氧基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[(4S)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒咁-4-基]胺基]戊基]異喹啉-1-酮
197	(S)-6-(4-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒咁-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
198	(S)-6-(4-胺基嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒咁-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
199	(S)-6-(5-胺基嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒咁-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
200	(S)-7-(5-氯嘧啶-2-基)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒咁-4-基)胺基)戊基)喹唑啉-4(3H)-酮
201	(S)-6-氟-7-(4-味啉基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒咁-4-基)胺基)戊基)喹唑啉-4(3H)-酮
202	(S)-6-(4-胺基-5-氯嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒咁-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
203	(S)-6-(4-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒咁-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
204	(S)-6-(4-胺基嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒咁-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
205	(S)-6-(5-胺基嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒咁-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
206	(S)-7-(5-氯嘧啶-2-基)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒咁-4-基)胺基)戊基)喹唑啉-4(3H)-酮
207	(S)-6-氟-7-(4-味啉基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒咁-4-基)胺基)戊基)喹唑啉-4(3H)-酮

208	(S)-6-(4-胺基-5-氯嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
209	(S)-6-(4-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
210	(S)-6-(4-胺基嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
211	(S)-6-(5-胺基嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
212	(S)-7-(5-氯嘧啶-2-基)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)喹唑啉-4(3H)-酮
213	(S)-6-氟-7-(4-味啉基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)喹唑啉-4(3H)-酮
214	(S)-6-(4-胺基-5-氯嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
215	(S)-6-(4-(乙基胺基)-5-甲氧基嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
216	(S)-6-(4-(環丙基胺基)-5-甲氧基嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
217	(S)-7-氟-6-(5-甲氧基-4-(氧雜環丁烷-3-基胺基)嘧啶-2-基)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
218	(S)-7-氟-6-(4-((2-羥基乙基)胺基)-5-甲氧基嘧啶-2-基)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
219	(S)-6-(4-((1-(二氟甲基)環丙基)胺基)-5-甲氧基嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
220	(S)-7-(4-(環丙基胺基)-5-甲氧基嘧啶-2-基)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)喹唑啉-4(3H)-酮
221	(S)-6-(4-(環丙基胺基)-5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
222	(S)-6-(5-(二氟甲基)-4-((2-羥基乙基)胺基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
223	6-(5-(二氟甲基)-4-(((1R,2S)-2-氟環丙基)胺基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-((S)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
224	(S)-6-(6-胺基-5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
225	(S)-6-(6,6-二氧化-5,7-二氫噻吩并[3,4-d]嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮

226	6-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
227	6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(((1S,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
228	7-氟-2-(((1S,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
229	7-氟-2-(((3R,5R)-5-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
230	6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(((3R,5R)-5-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
231	6-(4-胺基-5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
232	7,8-二氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
235	6-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-7,8-二氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
236	6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7,8-二氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
237	6-氟-3-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮
238	7-(4-胺基-5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-6-氟-3-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮
239	7-氟-2-(((1S,3R)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
240	6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(((1S,3R)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
241	6-(4-胺基-5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-7,8-二氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
242	7-氟-6-(5-甲基嘧啶-2-基)-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
243	6-(4-胺基-5-氯嘧啶-2-基)-7,8-二氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
244	7-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-6-氟-3-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮
245	6-(4-胺基-5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-7,8-二氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮

246	6-(5-氯嘧啶-2-基)-7,8-二氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
247	7-(5-氯嘧啶-2-基)-6-氟-3-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮
248	6-(5-氯嘧啶-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
249	6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡吡-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
250	6-(4-胺基-5-氯嘧啶-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
251	6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
252	6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7,8-二氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
253	6-(5-(二氟甲基)吡吡-2-基)-7,8-二氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
254	7-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡吡-2-基)-6-氟-3-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮
255	6-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
256	7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)吡吡-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
257	6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡吡-2-基)-7,8-二氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
258	6-(5-(二氟甲基)吡吡-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
259	6-(5-(二氟甲氧基)吡吡-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
260	6-(4-胺基-5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
261	7-(4-胺基-5-氯嘧啶-2-基)-6-氟-3-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮
262	6-(6-胺基-5-甲基吡吡-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
263	6-(6-胺基-5-甲氧基吡吡-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮

264	6-(6-胺基-5-(二氟甲基)吡啡-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒啡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
265	7-(4-胺基-5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-6-氟-3-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒啡-4-基)胺基)環己基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮
266	7-氟-6-(5-(氧雜環丁烷-3-基)吡啡-2-基)-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒啡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
267	7-氟-6-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啡-2-基)-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒啡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
268	7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒啡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
269	6-(6-胺基-5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒啡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
270	6-(5-環丙基吡啡-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒啡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
271	6-(5-胺基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒啡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
272	7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒啡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
273	6-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒啡-4-基)胺基)環己基)甲基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,6-嗦啶-5(6H)-酮
274	7-氟-6-(5-(甲基胺基)吡啡-2-基)-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒啡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
275	6-(5-(3-胺基氧雜環丁烷-3-基)吡啡-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒啡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
276	6-(4-胺基-5-氯-6-甲基嘧啶-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒啡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
277	6-(5-(乙基胺基)吡啡-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒啡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
278	6-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-7,8-二氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒啡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
279	6-(5-(1,1-二氟-2-羥基乙基)吡啶-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒啡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
280	6-(5-氯吡啶-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒啡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
281	6-氟-3-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒啡-4-基)胺基)環己基)甲基)-7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

282	6-(4-胺基-5-氯-6-環丙基嘧啶-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
283	7-氟-6-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
284	7-氟-6-(5-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-2-基)-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
285	8-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
286	(S)-7-氟-6-(4-(3-羥基-3-(三氟甲基)吖咀-1-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
287	(S)-6-氟-7-(4-(3-羥基-3-(三氟甲基)吖咀-1-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基)-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)喹唑啉-4(3H)-酮
288	6-氟-7-(4-((2R,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-3-((S)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)喹唑啉-4(3H)-酮
289	(S)-2-(7-氟-1-側氧基-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-1,2-二氫異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)菸鹼甲腈
290	(S)-6-胺基-2-(7-氟-1-側氧基-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-1,2-二氫異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)菸鹼甲腈
291	(S)-6-胺基-2-(7-氟-1-側氧基-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-1,2-二氫異喹啉-6-基)菸鹼甲腈
292	(S)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
293	(S)-6-(6-胺基-5-氯吡啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
294	(S)-7-(6-胺基-5-氯吡啶-2-基)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)喹唑啉-4(3H)-酮
295	(S)-6-(7-氟-1-側氧基-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-1,2-二氫異喹啉-6-基)-2-(三氟甲基)菸鹼甲腈
296	(S)-7-氟-6-(5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
297	(S)-6-(4-胺基-5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)異喹啉-1(2H)-酮
298	(S)-7-氟-6-(4-味啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
299	(S)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)異喹啉-1(2H)-酮

300	(S)-7-氟-6-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
301	(S)-6-(4-(二氟甲基)噻唑-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
302	(S)-6-(5-(胺基甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
303	(S)-6-(4-胺基-5-氯嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)異喹啉-1(2H)-酮
304	(S)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-(吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
305	(S)-7-氟-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
306	(S)-6-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
307	(S)-6-(苯并[d]噁唑-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
308	(S)-6-(苯并[d]噻唑-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
309	(S)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
310	(S)-6-(4-(環丙基胺基)-6-甲基嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
311	7-氟-6-(4-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2-((S)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
312	7-氟-6-(4-((2S,4S)-4-羥基-2-甲基吡咯啶-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2-((S)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
313	7-氟-6-(4-((2S,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啶-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2-((S)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
314	6-氟-7-(4-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-3-((S)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)喹唑啉-4(3H)-酮
315	(S)-6-(4-胺基-6-甲基嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
316	(S)-6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啡-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
317	(S)-6-(4-(1,1-二氧化噻唑啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮

318	6-(4-((2R,4S)-2,4-二甲基吖咀-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-((S)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
319	(S)-6-(4-胺基-5-氯-6-甲基嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
320	(S)-7-(4-胺基-5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)喹唑啉-4(3H)-酮
321	(S)-7-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)喹唑啉-4(3H)-酮
322	(S)-7-氟-6-(6-氟喹唑啉-2-基)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
323	(S)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-(4-(三氟甲基) 噁唑-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
324	(S)-6-(6-胺基-5-(二氟甲基)吡吡-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
325	(S)-6-(4-胺基-5-異丙基嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
326	(S)-6-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
327	(S)-6-(4-胺基-6-甲基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
328	(S)-6-(3-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
329	(S)-6-(5-(二氟甲基)吡吡-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
330	(S)-6-(6-(二氟甲基)-5-氟吡啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
331	(S)-7-氟-6-(4-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
332	(S)-6-(8-胺基咪唑并[1,2-a]吡吡-6-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
333	(S)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-(噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)異喹啉-1(2H)-酮
334	(S)-6-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡吡-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
335	(S)-7-氟-6-(7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮

336	(S)-7-氟-6-(5-(2-氟苯基)嘧啶-2-基)-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
337	(S)-7-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡吡-2-基)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)喹唑啉-4(3H)-酮
338	(S)-7-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)喹唑啉-4(3H)-酮
339	(S)-6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡吡-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)異喹啉-1(2H)-酮
340	(S)-7-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)喹唑啉-4(3H)-酮
341	(S)-6-(4-胺基-5-氯嘧啶-2-基)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
342	(S)-7-(4-胺基-5-氯嘧啶-2-基)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)喹唑啉-4(3H)-酮
343	(S)-6-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)異喹啉-1(2H)-酮
344	(S)-6-(4-胺基-5-(3-氟氧雜環丁烷-3-基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
345	(S)-6-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)異喹啉-1(2H)-酮
346	(S)-7-(5-(二氟甲基)吡吡-2-基)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)喹唑啉-4(3H)-酮
347	(S)-7-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡吡-2-基)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)喹唑啉-4(3H)-酮
348	(S)-6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)異喹啉-1(2H)-酮
349	(S)-6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡吡-2-基)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
350	(S)-6-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)異喹啉-1(2H)-酮
351	(S)-6-(6-胺基-5-氯吡吡-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
352	(S)-7-(6-胺基-5-氯吡吡-2-基)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)喹唑啉-4(3H)-酮
353	(S)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮

354	(S)-4-胺基-6'-氟-3'-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-[2,7'-雙喹啉]-4'(3'H)-酮
355	(S)-6-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)異喹啉-1(2H)-酮
356	(S)-6-(4-胺基-5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)異喹啉-1(2H)-酮
357	(S)-6-(4-胺基-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
358	(S)-6-(4-胺基-7,7-二甲基-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
359	(S)-6-(4-胺基-5-氯嘧啶-2-基)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)異喹啉-1(2H)-酮
360	(S)-6-(4-胺基-5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)異喹啉-1(2H)-酮
361	(S)-6-(4-胺基-5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)異喹啉-1(2H)-酮
362	(S)-6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡吡-2-基)-7,8-二氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)異喹啉-1(2H)-酮
363	(S)-6-(4-胺基喹唑啉-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
364	(S)-7-(4-胺基-5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)喹唑啉-4(3H)-酮
365	(S)-6-(4-胺基-1,3,5-三吡-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
366	(S)-6-(4-胺基-6-甲基-1,3,5-三吡-2-基)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)異喹啉-1(2H)-酮
367	(S)-7-(4-胺基-5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-6-氟-3-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)喹唑啉-4(3H)-酮
368	(R)-6-(6-胺基-5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮
369	(R)-6-(4-胺基-5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮
370	(R)-6-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮
371	(R)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-(5-(二氟甲氧基)吡吡-2-基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮

372	(R)-3-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-(5-(二氟甲基)吡吡-2-基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮
373	(R)-3-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-(5-(二氟甲氧基)吡吡-2-基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮
374	(R)-7-(4-胺基-5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-3-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮
375	(R)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7,8-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
376	(R)-6-(4-胺基-5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮
377	(R)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮
378	(R)-6-(4-胺基-5-氯嘧啶-2-基)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮
379	(R)-6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮
380	(R)-6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮
381	(R)-6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮
382	(R)-3-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-氟-7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮
383	(R)-7-(4-胺基-5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-3-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮
384	(R)-3-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮
385	(R)-7-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-3-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮
386	(R)-6-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,6-嗦啶-5(6H)-酮
387	(R)-6-(4-胺基-5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7,8-二氟異喹啉-1(2H)-酮
388	(R)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-7,8-二氟異喹啉-1(2H)-酮
389	(R)-6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7,8-二氟異喹啉-1(2H)-酮

390	(R)-7-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮
391	(R)-6-(4-胺基-5-氯嘧啶-2-基)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7,8-二氟異喹啉-1(2H)-酮
392	(R)-6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7,8-二氟異喹啉-1(2H)-酮
393	(R)-7-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-3-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮
394	(R)-7-(5-氯嘧啶-2-基)-3-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮
395	(R)-7-(6-胺基-5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-3-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮
396	(R)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟-6-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
397	(R)-6-(4-胺基-5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7,8-二氟異喹啉-1(2H)-酮
398	(R)-3-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-(3,4-二氫-2H-哌喃-6-基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮
399	(R)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
400	(R)-6-(5-胺基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮
401	(R)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮
402	(R)-3-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮
403	(R)-3-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-氟-7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮
404	(R)-3-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮
405	(R)-2-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-1,6-嗪啶-5(6H)-酮
406	(R)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7,8-二氟異喹啉-1(2H)-酮
407	(R)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7,8-氟-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮

408	(R)-6-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-2-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1,6-嗦啶-5(6H)-酮
409	(R)-6-(6-胺基-5-氟吡啶-2-基)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮
410	(R)-6-(6-胺基-5-氯吡啶-2-基)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮
411	(R)-2-胺基-6-(2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-6-基)菸鹼甲腈
412	(R)-6-(6-胺基-5-甲基吡啶-2-基)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮
413	(R)-7-(5-環丙基吡吡-2-基)-3-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮
414	(R)-7-(4-胺基-5-氯-6-環丙基嘧啶-2-基)-3-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮
415	(R)-6-(6-胺基-5-甲氧基吡吡-2-基)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮
416	(R)-6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡吡-2-基)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮
417	(R)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟-6-(5-(三氟甲基)吡吡-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
418	(R)-6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡吡-2-基)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7,8-二氟異喹啉-1(2H)-酮
419	(R)-7-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡吡-2-基)-3-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮
420	(R)-3-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-氟-7-(5-(三氟甲基)吡吡-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮
421	(R)-6-(5-胺基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮
422	(R)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟-6-(5-味啉基吡吡-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
423	(R)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟-6-(5-(哌吡-1-基)吡吡-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
424	(R)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-(5-(二氟甲基)吡吡-2-基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮
425	(R)-3-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-(3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁吡-6-基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮

426	(R)-7-(4-胺基-5-氯嘧啶-2-基)-3-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮
427	6-[4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[(4R)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]-5-(三氘基甲氧基)戊基]異喹啉-1-酮
428	6-[5-(二氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[(4R)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]-5-(三氘基甲氧基)戊基]異喹啉-1-酮
429	6-[4-胺基-5-(二氟甲基)嘧啶-2-基]-7-氟-2-[(4R)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]-5-(三氘基甲氧基)戊基]異喹啉-1-酮
430	6-氟-3-[(4R)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]-5-(三氘基甲氧基)戊基]-7-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]喹唑啉-4-酮
431	7-[5-(二氟甲基)嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4R)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]-5-(三氘基甲氧基)戊基]喹唑啉-4-酮
432	7-[4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4R)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]-5-(三氘基甲氧基)戊基]喹唑啉-4-酮
433	7-[4-胺基-5-(二氟甲基)嘧啶-2-基]-6-氟-3-[(4R)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]-5-(三氘基甲氧基)戊基]喹唑啉-4-酮
434	7-氟-2-[(4R)-4-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1 -(2-三甲基矽基乙氧基甲基)嗒吡-4-基]胺基]-5-(三氘基甲氧基)戊基]-6-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]異喹啉-1-酮
435	(R)-7-氟-2-(4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)-5-(三氟甲氧基)戊基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
436	7-氟-2-(2-((1S,2S)-2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)乙基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
437	7-氟-2-(2-((1S,2S)-2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環戊基)乙基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
438	6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)苄基)異喹啉-1(2H)-酮
439	(R)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟-6-(5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡吡-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
440	7-氟-2-(2-((2R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)吡咯啶-2-基)乙基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
441	6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(2-((3R,4R)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)四氫呋喃-3-基)乙基)異喹啉-1(2H)-酮
442	7-氟-2-((3S,4S)-3-羥基-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
443	7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環戊基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮

444	6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環戊基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
445	7-氟-2-((3R,4S)-3-羥基-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
446	7-氟-2-(((1S,3R)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環戊基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
447	6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(((1S,3R)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環戊基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
448	7-(5-氯嘧啶-2-基)-6-氟-3-(2-((1R,2S)-2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環戊基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮
449	7-(4-胺基-5-氯嘧啶-2-基)-6-氟-3-(2-((1R,2S)-2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環戊基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮
450	7-氟-2-(2-((1R,2S)-2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)乙基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
451	6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(2-((1R,2S)-2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)乙基)異喹啉-1(2H)-酮
452	6-氟-3-(2-((1R,2S)-2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環丁基)乙基)-7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮
453	(R)-7-氟-2-(6,6,6-三氟-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
454	7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)氧基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
455	6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)氧基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
456	6-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)氧基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
457	7-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-6-氟-3-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)氧基)環己基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮
458	7-(4-溴-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-6-氟-3-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮
459	4-溴-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
460	(R)-7-(6 -胺基-5-(三氟甲基)吡吡-2-基)-3-(4-環丙基-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)丁基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮
461	(R)-7-(4-胺基-5-氯嘧啶-2-基)-3-(4-環丙基-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)丁基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮

462	(R)-7-(4-胺基-5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-3-(4-環丙基-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)丁基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮
463	6-氟-3-(2-((1R,2S)-2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環戊基)乙基)-7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮
464	7-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-6-氟-3-(2-((1R,2S)-2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環戊基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮
465	7-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡吡-2-基)-6-氟-3-(2-((1R,2S)-2-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環戊基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮
466	(R)-2-(6-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)-7-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
467	(R)-6-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2-(6-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)己基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮
468	(R)-3-(4-環丙基-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)丁基)-7-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮
469	(R)-7-(4-胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-3-(4-環丙基-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)丁基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮
470	(R)-7-(5-氯嘧啶-2-基)-3-(4-環丙基-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)丁基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮
471	(R)-3-(4-環丙基-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)丁基)-6-氟-7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮
472	(R)-7-(4-胺基-5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-3-(4-環丙基-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)丁基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮
473	(R)-2-(5-(二甲基胺基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
474	(R)-7,8-二氟-2-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)丁基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
475	(R)-2-(4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)丁基)-7,8-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
476	(R)-2-(4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)丁基)-7-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
477	(R)-2-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)丁基)-7-氟-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
478	7-氟-2-((4S)-2-羥基-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
479	7-氟-2-((2S,4S)-2-羥基-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮

480	7-氟-2-((2R,4S)-2-羥基-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
481	4,7-二氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
482	6-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-4,7-二氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
483	7-氟-1-側氧基-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,2-二氫異喹啉-4-甲腈
484	4-氯-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
485	7-氟-4-甲基-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
486	4-胺基-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)異喹啉-1(2H)-酮
487	7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-6-氟-3-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮
488	6-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
489	(R)-6-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-2-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-7-氟異喹啉-1(2H)-酮
490	(R)-7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(5-(二氟甲氧基)-4-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)戊基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮
491	7-氟-6-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
實例	**名稱**
492	7-氟-6-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
493	7,8-二氟-6-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
494	7-氟-6-(6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
495	7-氟-6-(5-(2-羥基乙氧基)嘧啶-2-基)-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
496	6-(7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-3-基)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-((6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫嗒吡-4-基)胺基)環己基)甲基)異喹啉-1(2H)-酮
497	6-氟-7-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-3-[[(1R,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒吡-4-基]胺基]環己基]甲基]喹唑啉-4-酮

498	6-氟-7-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-3-[[(1R,3S)-3-[[6-側氧基-5-(三氟甲基)-1H-嗒啡-4-基]胺基]環己基]甲基]喹唑啉-4-酮

VIII. 生物資料

針對PARP7之探針置換檢定

【0892】 c.使用Mesoscale Discovery電化學發光檢定，在體外測量生物素化探針(RBN011147; Wigle et al., Cell Chemical Biology, 2020, pp. 877-887)自PARP7 NAD+結合位點之置換。將於PBS緩衝液中之二十微升的生物素化探針(78nM, 2x Kd)在經MSD鏈親和素塗佈之盤（目錄號L21SA）中在室溫下培養1小時。接著將盤用PBS洗滌3x，隨後在含有1% BSA之PBS緩衝液中阻斷整夜。將BSA用3x PBS洗滌移除，將剩餘的PBS自盤中彈出，且將10 ml的PARP7檢定緩衝液(20 mM Hepes pH 7.4, 100 mM NaCl, 0.1% BSA, 1 mM DTT, 0.002% Tween-20)添加至384孔MSD盤之各孔中。接下來，將10 ml的10nM PARP7蛋白在室溫下培養1小時，其中將於Greiner LDV聚丙烯盤(#781201)中各測試化合物之劑量反應曲線添加至含有經固定探針之MSD盤中。使交互作用達到平衡1.5小時，接著將10 ml的經SULFO-TAG標示之抗GST抗體（目錄號R32AA-1）添加至各孔中，並使其在室溫下再培養1.5小時。最後，使用Bravo液體處理器將10 ml的MSD讀取緩衝液T（4x，目錄號R92C-1）添加至各孔中，以防止孔中出現氣泡，且隨後在MSD儀器中讀取盤。接著測量光強度以定量與盤上經固定探針結合之PARP7的量。因此，化合物置換PARP7/探針交互作用之能力導致發光減少。含有DMSO（陰性）及10 mM GS-11154611（陽性）之對照孔用於計算%抑制，接著將值繪製成化合物濃度之函數，並應用4參數擬合來導出IC_{50}值。

磷酸化STAT1 (Tyr701 LANCE Ultra TR-FRET偵測檢定

【0893】 d. LANCE *Ultra*磷酸化STAT1 (Tyr701)套組經設計以使用簡單、均質地LANCE *Ultra*三明治檢定（目錄號TRF4028M）偵測細胞裂解物中之磷酸化STAT1。此檢定意欲用於評估NCI-H1373細胞中之細胞STAT1（在Tyr701磷酸化）之內源性水平的化合物誘導。將NCI-H1373細胞在含有10%熱去活化FBS、GlutaMAX、1%青黴素-鏈黴素之RPMI 1640培養基中培養。Echo聲學液體處理器係用於將60奈升的化合物稀釋液使用Echo Qualified之384孔聚丙烯微量盤透明平底源盤轉移至Greiner (#781080)細胞培養微量盤中。將NCI-H1373細胞以30,000個細胞/孔於60uL體積之生長培養基中接種至此等經化合物點樣培養盤中。將盤在5% CO_2加濕培養箱中在37 ℃下培養48小時。移除培養基，且將細胞根據製造商之建議規程處理。簡言之，將20 mL的補充裂解緩衝液添加至各孔中，並使其以400 rpm振盪1小時。接下來，將於偵測緩衝液中製備之5ul的重新混合抗體溶液(vol/vol)添加至各孔中，並使其在室溫下培養整夜。在將盤以300 rpm離心1min之後，在針對Eu3+ Cryptate設定之EnVision盤讀取儀上讀取盤，且在兩個不同波長（665 nm及620 nm）下測量螢光發射。接著計算各孔之HTRF比率(665nM/620nM)，以判定細胞裂解物中pSTAT1之量，且接著將數據標準化至10uM GS-1154611陽性及DMSO陰性對照。接著將值繪製為化合物濃度之函數，且應用4參數擬合以導出EC_{50}值。

VIII. 生物資料

實例	MSD ProbeDisp PARP7 IC_{50} (nM)	NH1373 pSTAT1 EC_{50} (nM)
1	0.5	97.808
2	33	10000
3	0.3	107.6
4	0.2	95.638
5	0.3	142.67
6	0.7	433.96
7	0.3	61.263
8	0.2	19.241
9	0.4	92.097
10	0.7	290.74
11	0.2	32.387
12	23	10000
13	3.7	10000
14	0.5	94.346
15	0.3	575.88
16	0.2	25.17
17	0.4	117.3
18	0.4	163.9
19	0.3	74.093
20	0.3	14.632
21	0.3	136.01
22	0.4	71.264
23	0.4	2299.9
24	0.9	219.67
25	0.6	135.85
26	0.4	10000
27	25	10000
28	>33	2182.3
29	1.6	31.62
30	0.3	18.604
31	0.2	2177.8
32	2.6	187.39
33	0.5	168.22
34	0.6	429.41

35	0.5	436.06
36	0.7	74.083
37	0.4	42.73
38	0.3	579.38
39	2.5	890.3
40	2.7	10000
41	3.7	143.9
42	1.0	132.52
43	0.76	311.2
44	0.67	10000
45	1.194	616.54
46	0.824	431.87
47	1.273	10000
48	0.897	337.57
49	0.413	54.056
50	2.134	2764.3
51	0.75	44.91
52	0.763	164.38
53	0.496	17.041
54	0.685	155.79
55	0.692	39.103
56	0.579	67.153
57	0.613	143.68
58	0.484	123.9
59	0.82	386.2
60	0.897	771.89
61	1.267	638.31
62		31.341
63		7.148
64		37.324
65		29.163
66		71.498
67		218.28
68		10000
69		147.87

70		22.068
71		5.94
72		5.846
73		733.62
74		65.288
75		54.217
76	0.41	21.259
77		13.512
78		316.55
79		1504.3
80		478.89
81		4.257
82		63.362
83		58.169
84		263.02
85		112.86
86		9.215
87		10000
88		86.195
89		40.5
90		52.02
91		290.1
92		11.055
93		45.934
94		22.811
95		97.052
96		557.64
97		67.275
98		9.667
99		1276
100		4.352
101		12.633
102		8.233
103		39.788
104	0.33	4.596

105		464.8
106		2.31
107		2.216
108		29.386
109		8.594
110		13.443
111		6.672
112		2.074
113		6.93
114		852.46
115		3.419
116		6.696
117		5.206
118		9.836
119		3.356
120		9.727
121		5.156
122		8.042
123		6.29
124		11.415
125		84.79
126		1285.5
127		474.23
128		16.726
129		77.781
130		1467.3
131		158.31
132		3.469
133		2.835
134		5.191
135		17.706
136		75.94
137		50.554
138		55.533
139		64.841

140		585.41
141		16.233
142		38.626
143		26.535
144		3.547
145		14.126
146		14.549
147		39.139
148		398.86
149		3.981
150		19.099
151		58.698
152		0.508
153		10.926
154		115.34
155	0.2	21.228
156	0.29	22.112
157		22.701
158		109.34
159		282.62
160		218.76
161		28.661
162		662.32
163	0.341	62.773
164		219.07
165		159.27
166		128.24
167		103.16
168	0.256	1.316
169		61.909
170		195.3
171		257.15
172		1010.1
173		269.5
174		286.55

175		57.544
176		185.65
177		537.12
178		1.8
179		4.032
180		1.893
181		14.228
182		82.484
183		6.393
184	0.311	1.803
185	0.11	1753.6
186		66.081
187		20.692
188		41.951
189		14.658
190		29.879
191		26.947
192		2.238
193		22.286
194		6.604
195		8.145
196		6.133
197		638.14
198		276.21
199		316.89
200		29.138
201		4.03
202		1.845
203	0.188	11.045
204		45.121
205		75.812
206	0.188	9.337
207		157.05
208		206.04
209		41.225

210		132.03
211		28.251
212		36.63
213		11.481
214		17.871
215		36.146
216		39.276
217		1578.4
218		1101.4
219		430.41
220		194.74
221		15.255
222		257.58
223		33.281
224		6.144
225		957.03
226		5.344
227		15.689
228		10000
229		72.525
230		115.02
231		5.925
232		1.67
233		1.954
234		1.554
235		4.38
236		32.188
237		10000
238		10000
239		5.367
240		4.346
241		6.38
242		9.438
243		2.981
244		5.193

245		8.132
246		3.782
247		8.797
248		3.435
249		32.425
250		4.712
251		47.341
252		16.181
253		9.413
254		31.873
255		9.1
256		30.185
257		25.134
258		31.684
259		183.4
260		12.665
261		6.098
262		192.9
263		121.99
264		76.127
265		52.257
266		186.85
267		80.238
268		12.996
269		54.288
270		148.82
271		211.39
272		10000
273		10000
274		78.027
275		200.21
276		10.26
277		347.7
278		4.38
279		15.5

280		34.84
281		2.87
282		80.1
283		112.58
284		51.69
285		78.71
286		61.871
287		136.96
288		10.478
289		108.17
290		21.286
291		708.74
292		16.024
293		5.281
294		28.789
295		2018.6
296		1462.8
297		3.709
298		31.961
299	0.221	30.958
300	0.413	56.051
301	0.508	549.48
302	2.062	108.41
303	0.273	3.428
304	0.199	25.591
305	0.387	57.044
306	0.21	2.178
307	0.352	11.176
308	0.387	35.778
309	0.258	149.03
310	1.302	910.02
311	0.258	14.042
312	0.623	70.035
313	0.192	18.4
314	0.185	6.078

315		560.95
316		15.544
317		45.078
318		28.646
319		2.923
320		31.246
321		4.108
322		5.638
323		259.78
324		4.647
325		10.62
326		113.33
327		3.049
328		78.625
329		97.709
330		1210.6
331		78.121
332		8.921
333		502.85
334		24.137
335		5.574
336		95.1
337		36.579
338		218.18
339		17.437
340		97.147
341		1.953
342		9.844
343		3.556
344		28.195
345		6.706
346		187.37
347		93.362
348		6.471
349		11.778

350		15.127
351		8.386
352		64.416
353		16.106
354		65.059
355		11.422
356		4.9
357		142.75
358		1327.7
359		1.152
360		12.72
361		10.851
362		15.741
363		3.283
364		96.367
365		55.81
366		92.522
367		51.141
368		
369		7.351
370		8.329
371		6.776
372		7.131
373		16.587
374		44.817
375		3.839
376	0.339	3.033
377	0.179	1.146
378	0.255	2.446
379	0.14	2.429
380	0.211	4.878
381	0.28	0.885
382		2.173
383		18.537
384		2.409

385		13.336
386		2.956
387		10.379
388		2.736
389		5.137
390		11.679
391		6.298
392		1.501
393		22.741
394		1.219
395		30.386
396		48.788
397		10.078
398		423.69
399		2.98
400		56.807
401		1.628
402		3.131
403		3.654
404		1.569
405		9.67
406		1.72
407		1.99
408		4.11
409		4.49
410		0.99
411		5.28
412		17.39
413		4.593
414		10.88
415		2.486
416		6.777
417		2.281
418		4.584
419		14.235

420		9.408
421		110.36
422		87.89
423		445.63
424		3.114
425		9.83
426		14.177
427		2.865
428		4.167
429		7.212
430		2.63
431		6.416
432		12.703
433		15.638
434		12.96
435		2.831
436		442.69
437		101.72
438		23.139
439		533.93
440		1745.8
441		387.83
442		1850.7
443		272.82
444		25.099
445		18.481
446		269.88
447		25.631
448		6.82
449		6.42
450		11.4
451		4.757
452		35.916
453		215.15
454		7.482

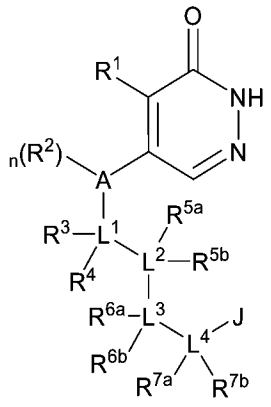
455		38.21
456		48.03
457		10.6
458		2943.8
459		12.187
460		69.872
461		15.1
462		27.556
463		9.475
464		3.624
465		18.037
466		6.521
467		4.129
468		42.525
469		14.52
470		39.303
471		23.201
472		51.605
473		969.32
474		14.772
475		10.626
476		20.27
477		18.429
478		5.25
479		82.83
480		4.14
481		3.243
482		1.939
483		4.71
484		
485		5.459
486		95.805
487		0.51
488		0.51
489		0.51

490		1.00
491		50.5
492		7
493		
494		
495		29
496		5.5
497		
498		

【符號說明】

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式(I)之化合物：

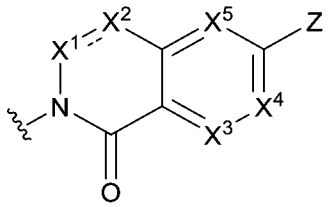


R1

(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，

J係



；

X^1係N、C=O、C-R^{10}、或C-$(R^{10})_2$；

X^2係N、N-R^{11}、C-R^{12}、或C-$(R^{12})_2$；

X^3係N或C-R^{13}；

X^4係N或C-R^{13}；

X^5係N或C-R^{13}；或

A係選自：

C、O、N、

可選地經一或多個R^{15}取代之3至10員環烷基；或

可選地經一或多個R^{15}取代之4至11員雜環基；

當A係O，n係0；當A係N，n係1；及當A係C，n係1或2；

當A係N，n係0或1，且L^1係C或N-R^{17}，及L^2、L^3、及L^4各係C；

L^1、L^2各自獨立地係C、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、或NH；

L^3及L^4各係C；或

L^1及L^2與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、或4至12員雜環，其可選地經一或多個R^{15}取代；其中4至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯，其各自可選地經一或多個R^{15}取代，並且其中該C_{6-10}芳基或5至12員雜芳基係單環或雙環；或

L^1及L^3與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代；其中4至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯，其各自可選地經一或多個R^{15}取代，並且其中該C_{6-10}芳基或5至12員雜芳基係單環或雙環；或

L^2及L^3與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代；其中4至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯，其各自可選地經一或多個R^{15}取代，並且其中該C_{6-10}芳基或5至12員雜芳基係單環或雙環；或

L^3及L^4與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代；其中4至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯，其各自可選地經一或多個R^{15}取代，並且其中該C_{6-10}芳基或5至12員雜芳基係單環或雙環；或

L^2及L^4與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代；其中4至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯，各自可選地經一或多個R^{15}取代，並且其中該C_{6-10}芳基或5至12員雜芳基係單環或雙環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代；

R^1係選自H、鹵基、CH_3、CH_2CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、CN、O-R^{14}、C(O)-R^{14}、-SF_5；C(O)-N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{15}、N(R^{17})C(O)O-R^{15}、N(R^7)S(O)$_2$(R^{15})、N(R^{17})C(O)-N(R^{17})(R^{18})、S(O)$_2$$R^{15}$、S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$)、S(O)(NH)$R^{17}$、S(O)(N$R^{17}$)N$R^{18}$、

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{1-5}烷基；或

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{3-10}環烷基；或

可選地經一或多個R^{15}取代之5至10員雜芳基；或

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{6-10}芳基；或

可選地經一或多個R^{15}取代之4至7員雜環基；

R^2係選自H、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、或C_{2-9}炔基，其中任何烷基、烯基、及炔基可選地經一或多個R^{10}取代；

R^3及R^4各自獨立地選自H、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基，其中任何烷基、烯基、及炔基可選地經下列取代：一或多個R^{15}、可選地經一或多個R^{15}取代之C_{3-12}環烷基、可選地經一或多個R^{15}取代之C_{6-10}芳基、可選地經一或多個R^{15}取代之4至11員雜環基、或可選地經一或多個R^{15}取代之5至10員雜芳基；或

R^2及R^3與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基或4至12員雜環，其可選地經一或多個R^{15}取代；

其中4至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且可選地經一或多個R^{15}取代；或

R^3及R^4與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代；其中3至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且各自可選地經一或多個R^{15}取代；或

R^2及R^4與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代；其中3至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且各自可選地經一或多個R^{15}取代；

R^{5a}、R^{5b} R^{6a}、R^{6b}、R^{7a} R^{7b}各自獨立地選自H、鹵基、NO_2、CN、O- R^{14}、C(O)-R^{16}、C(O)-N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{16}、N(R^{17})C(O)O-R^{14}、N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16})、-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})、S(O)$_2$$R^{16}$、-$SF_5$、S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$)、S(O)(NH)$R^{17}$、S(O)(N$R^{17}$)N$R^{18}$，

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{1-9}烷基；

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{2-9}炔基；

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{2-9}烯基；

可選地經一或多個R^{15}取代之5至12員雜芳基；

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{6-10}芳基；

可選地經一或多個R^{15}取代之4至12員雜環基；或

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{3-12}環烷基；或

R^{5a}及R^{5b}與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代；或

R^{6a}及R^{6b}與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代；或

R^{7a}及R^{7b}與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基、或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代，其中3至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且各自可選地經一或多個R^{15}取代；或

Z係選自：H、-CN、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-8}鹵烷基、-O(C_{1-9}烷基)、-O(C_{2-6}烯基)、-O(C_{2-6}炔基)、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}鹵烷基)、-O(C_{6-10}芳基)、-O(5至12員雜芳基)、-O(4至12員雜環基)、-OC(O)(C_{1-9}烷基)、-OC(O)(C_{2-6}烯基)、-OC(O)(C_{2-6}烯基)、-OC(O)(C_{2-6}炔基)、-OC(O)(C_{3-15}環烷基)、-OC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-OC(O)(C_{6-10}芳基)、-OC(O)(5至12員雜芳基)、-OC(O)(4至12員雜環基)、-NH_2、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{2-6}烯基)、-NH(C_{2-6}炔基)、-NH(C_{3-15}環烷基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(C_{6-10}芳基)、-NH(5至12員雜芳基)、-NH(4至12員雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-N(C_{2-6}烯基)$_2$、-N(C_{2-6}炔基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-N(C_{6-10}芳基)$_2$、-N(5至12員雜芳基)$_2$、-N(h4至12員雜環基)$_2$、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}烯基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}炔基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{1-8}鹵烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{6-10}芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(5至12員雜芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(4至12員雜環基)、-C(O)(C_{1-9}烷基)、-C(O)(C_{2-6}烯基)、-C(O)(C_{2-6}炔基)、-C(O)(C_{3-15}環烷基)、-C(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)(C_{6-10}芳基)、-C(O)(5至12員雜芳基)、-C(O)(4至12員雜環基)、-C(O)O(C_{1-9}烷基)、-C(O)O(C_{2-6}烯基)、-C(O)O(C_{2-6}炔基)、-C(O)O(C_{3-15}環烷基)、-C(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)O(C_{6-10}芳基)、-C(O)O(5至12員雜芳基)、-C(O)O(4至12員雜環基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-9}烷基)、-C(O)NH(C_{2-6}烯基)、-

C(O)NH(C_{2-6}炔基)、-C(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-C(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)NH(C_{6-10}芳基)、-C(O)NH(5至12員雜芳基)、-C(O)NH(4至12員雜環基)、-C(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}烯基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}炔基)$_2$、-C(O)N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-C(O)N(C_{6-10}芳基)$_2$、-C(O)N(5至12員雜芳基)$_2$、-C(O)N(4至12員雜環基)$_2$、-NHC(O)(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)(5至12員雜芳基)、-NHC(O)(4至12員雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)O(5至12員雜芳基)、-NHC(O)O(4至12員雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)NH(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)NH(5至12員雜芳基)、-NHC(O)NH(4至12員雜環基)、-SH、-S(C_{1-9}烷基)、-S(C_{2-6}烯基)、-S(C_{2-6}炔基)、-S(C_{3-15}環烷基)、-S(C_{1-8}鹵烷基)、-S(C_{6-10}芳基)、-S(5至12員雜芳基)、-S(4至12員雜環基)、-NHS(O)(C_{1-9}烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(C_{2-6}烯基)、-S(O)(C_{2-6}炔基)、-S(O)(C_{3-15}環烷基)、-S(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)(C_{6-10}芳基)、-S(O)(5至12員雜芳基)、-S(O)(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{2-6}烯基)、-S(O)$_2$(C_{2-6}炔基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}環烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)$_2$(C_{6-10}芳基)、-S(O)$_2$(5至12員雜芳基)、-S(O)$_2$(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)、或-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$；其中R^{15}之任何烷基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基係可選地經下列一或多者取代：鹵基、C_{1-9}烷基、C_{1-8}鹵烷基、-OH、-NH_2、-

NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{3-15}環烷基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(C_{6-10}芳基)、-NH(5至12員雜芳基)、-NH(4至12員雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)(5至12員雜芳基)、-NHC(O)(4至12員雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)O(5至12員雜芳基)、-NHC(O)O(4至12員雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}環烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)$_2$(C_{6-10}芳基)、-S(O)$_2$(5至12員雜芳基)、-S(O)$_2$(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}鹵烷基)、-O(C_{6-10}芳基)、-O(5至12員雜芳基)、-O(4至12員雜環基)、或-O(C_{1-9}烷基)。

經一或多個R^{13}取代之5至12員雜芳基；

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{6-10}芳基；可選地經一或多個R^{15}取代之C_{3-12}環烷基；可選地經一或多個R^{15}取代之4至12員雜環基；

其中，任何5至12員雜芳基、C_{6-10}芳基、C_{3-12}環烷基、或4至12員雜環基係單環、雙環、經一或多個R^{15}取代、且3至12員環烷基，或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯，各經一或多個R^{15}取代，

R^{10}係選自：H、鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O- R^{14}、C(O)-R^{16}、C(O)-N(R^{17})(R1^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{16}、N(R^{17})C(O)O- R^{14}、N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16})、-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})、S(O)$_2$$R^{16}$、-$SF_5$、S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$)、S(O)(NH)$R^{17}$、S(O)(N$R^{17}$)N$R^{18}$、$C_{1-9}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-15}$環烷基、$C_{6-10}$芳基、5至

10員雜芳基、或4至12員雜環基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經一或多個R^{16}取代，

R^{11}係選自：H、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-12}環烷基、C_{6-10}芳基、6至12員雜芳基、或4至12員雜環基

其中任何烷基、烯基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經一或多個R^{16}取代

R^{12}係選自：H、鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O- R^{14}、C(O)-R^{16}、C(O)-N(R^{17})(R1^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{16}、N(R^{17})C(O)O- R^{14}、N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16})、-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})、S(O)$_2$$R^{16}$、S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$)、S(O)(NH)$R^{17}$、S(O)(N$R^{17}$)N$R^{18}$、$C_{1-9}$烷基、$C_{2-9}$烯基、$C_{2-9}$炔基、$C_{3-12}$環烷基、$C_{6-10}$芳基、5至12員雜芳基、或4至12員雜環基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經一或多個R^{16}取代

R^{13}係獨立地選自：H、鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O- R^{14}、C(O)-R^{16}、C(O)-N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{16}、N(R^{17})C(O)O- R^{14}、N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16})、-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})、$-SF_5$、S(O)$_2$$R^{16}$、S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$)、S(O)(NH)$R^{17}$、S(O)(N$R^{17}$)N$R^{18}$、$C_{1-9}$烷基、$C_{2-9}$烯基、$C_{2-9}$炔基、$C_{3-12}$環烷基、$C_{6-10}$芳基、5至12員雜芳基、或4至12員雜環基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經一或多個R^{16}取代；

R^{15}係獨立地選自：H、C=O、羥基、鹵基、$-NO_2$、$-N_3$、-CN、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}環烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、4至12

員雜環基、-O(C_{1-9}烷基)、-O(C_{2-6}烯基)、-O(C_{2-6}炔基)、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}鹵烷基)、-O(C_{6-10}芳基)、-O(5至12員雜芳基)、-O(4至12員雜環基)、-OC(O) (C_{1-9}烷基)、-OC(O)(C_{2-6}烯基)、-OC(O)(C_{2-6}烯基)、-OC(O)(C_{2-6}炔基)、-OC(O)(C_{3-15}環烷基)、-OC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-OC(O)(C_{6-10}芳基)、-OC(O)(5至12員雜芳基)、-OC(O)(4至12員雜環基)、-NH_2、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{2-6}烯基)、-NH(C_{2-6}炔基)、-NH(C_{3-15}環烷基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(C_{6-10}芳基)、-NH(5至12員雜芳基)、-NH(4至12員雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-N(C_{2-6}烯基)$_2$、-N(C_{2-6}炔基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-N(C_{6-10}芳基)$_2$、-N(5至12員雜芳基)$_2$、-N(h4至12員雜環基)$_2$、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}烯基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}炔基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{1-8}鹵烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{6-10}芳基)、-N(C_{1-9}烷基) (5至12員雜芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(4至12員雜環基)、-C(O)(C_{1-9}烷基)、-C(O)(C_{2-6}烯基)、-C(O)(C_{2-6}炔基)、-C(O)(C_{3-15}環烷基)、-C(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)(C_{6-10}芳基)、-C(O)(5至12員雜芳基)、-C(O)(4至12員雜環基)、-C(O)O(C_{1-9}烷基)、-C(O)O(C_{2-6}烯基)、-C(O)O(C_{2-6}炔基)、-C(O)O(C_{3-15}環烷基)、-C(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)O(C_{6-10}芳基)、-C(O)O(5至12員雜芳基)、-C(O)O(4至12員雜環基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-9}烷基)、-C(O)NH(C_{2-6}烯基)、-C(O)NH(C_{2-6}炔基)、-C(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-C(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)NH(C_{6-10}芳基)、-C(O)NH(5至12員雜芳基)、-C(O)NH(4至12員雜環基)、-C(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}烯基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}炔基)$_2$、-C(O)N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-C(O)N(C_{6-10}芳基)$_2$、-C(O)N(5至12員雜芳基)$_2$、-C(O)N(4至12員雜環基)$_2$、-NHC(O)(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-

NHC(O)(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)(5至12員雜芳基)、-NHC(O)(4至12員雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)O(5至12員雜芳基)、-NHC(O)O(4至12員雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)NH(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)NH(5至12員雜芳基)、-NHC(O)NH(4至12員雜環基)、-SH、-S(C_{1-9}烷基)、-S(C_{2-6}烯基)、-S(C_{2-6}炔基)、-S(C_{3-15}環烷基)、-S(C_{1-8}鹵烷基)、-S(C_{6-10}芳基)、-S(5至12員雜芳基)、-S(4至12員雜環基)、-NHS(O)(C_{1-9}烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(C_{2-6}烯基)、-S(O)(C_{2-6}炔基)、-S(O)(C_{3-15}環烷基)、-S(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)(C_{6-10}芳基)、-S(O)(5至12員雜芳基)、-S(O)(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{2-6}烯基)、-S(O)$_2$(C_{2-6}炔基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}環烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)$_2$(C_{6-10}芳基)、-S(O)$_2$(5至12員雜芳基)、-S(O)$_2$(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)、或-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$；其中R^{15}之任何烷基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基係可選地經下列一或多者取代：鹵基、C_{1-9}烷基、C_{1-8}鹵烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{3-15}環烷基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(C_{6-10}芳基)、-NH(5至12員雜芳基)、-NH(4至12員雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)(5至12員雜芳基)、-NHC(O)(4至12員雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)O(5至12員雜芳基)、-NHC(O)O(4至12員雜環

基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-9}烷基)、-$S(O)_2$(C_{3-15}環烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-$S(O)_2$(C_{6-10}芳基)、-$S(O)_2$(5至12員雜芳基)、-$S(O)_2$(4至12員雜環基)、-$S(O)_2NH$(C_{1-9}烷基)、-$S(O)_2N$(C_{1-9}烷基)$_2$、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}鹵烷基)、-O(C_{6-10}芳基)、-O(5至12員雜芳基)、-O(4至12員雜環基)、或-O(C_{1-9}烷基)。

R^{16}係獨立地選自：H、C=O、鹵基、-NO_2、-CN、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}環烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、4至12員雜環基、-OH、-O(C_{1-9}烷基)、-O(C_{2-6}烯基)、-O(C_{2-6}炔基)、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}鹵烷基)、-O(C_{6-10}芳基)、-O(5至12員雜芳基)、-O(4至12員雜環基)、-NH_2、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{2-6}烯基)、-NH(C_{2-6}炔基)、-NH(C_{3-15}環烷基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(C_{6-10}芳基)、-NH(5至12員雜芳基)、-NH(4至12員雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-N(C_{2-6}烯基)$_2$、-N(C_{2-6}炔基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-N(C_{6-10}芳基)$_2$、-N(5至12員雜芳基)$_2$、-N(4至12員雜環基)$_2$、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}烯基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}炔基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{1-8}鹵烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{6-10}芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(5至12員雜芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(4至12員雜環基)、-C(O)(C_{1-9}烷基)、-C(O)(C_{2-6}烯基)、-C(O)(C_{2-6}炔基)、-C(O)(C_{3-15}環烷基)、-C(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)(C_{6-10}芳基)、-C(O)(5至12員雜芳基)、-C(O)(4至12員雜環基)、-C(O)O(C_{1-9}烷基)、-C(O)O(C_{2-6}烯基)、-C(O)O(C_{2-6}炔基)、-C(O)O(C_{3-15}環烷基)、-C(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)O(C_{6-10}芳基)、-C(O)O(5至12員雜芳基)、-C(O)O(4至12員雜環基)、-$C(O)NH_2$、-C(O)NH(C_{1-9}烷基)、-C(O)NH(C_{2-6}烯基)、-C(O)NH(C_{2-6}炔基)、-C(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-C(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)NH(C_{6-10}芳基)、-

C(O)NH(5至12員雜芳基)、-C(O)NH(4至12員雜環基)、-C(O)N(C1-9烷基)2、-C(O)N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-C(O)N(C2-6烯基)$_2$、-C(O)N(C2-6炔基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-C(O)N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-C(O)N(C_{6-10}芳基)$_2$、-C(O)N(5至12員雜芳基)$_2$、-C(O)N(4至12員雜環基)$_2$、-NHC(O)(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)(5至12員雜芳基)、-NHC(O)(4至12員雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)O(5至12員雜芳基)、-NHC(O)O(4至12員雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)NH(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)NH(5至12員雜芳基)、-NHC(O)NH(4至12員雜環基)、-SH、-S(C_{1-9}烷基)、-S(C_{2-6}烯基)、-S(C_{2-6}炔基)、-S(C_{3-15}環烷基)、-S(C_{1-8}鹵烷基)、-S(C_{6-10}芳基)、-S(5至12員雜芳基)、-S(4至12員雜環基)、-NHS(O)(C_{1-9}烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{3-9}環烷基)、-S(O)(N C_{1-9}烷基)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{6-10}芳基)、-S(O)(NH)(5至12員雜芳基)、-S(O)(C$_{2-6}$烯基)、-S(O)(C$_{2-6}$炔基)、-S(O)(C$_{3-15}$環烷基)、-S(O)(C$_{1-8}$鹵烷基)、-S(O)(C$_{6-10}$芳基)、-S(O)(5至12員雜芳基)、-S(O)(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C$_{2-6}$烯基)、-S(O)$_2$(C$_{2-6}$炔基)、-S(O)$_2$(C$_{3-15}$環烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)$_2$(C_{6-10}芳基)、-S(O)$_2$(5至12員雜芳基)、-S(O)$_2$(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)、或-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$；

其中任何烷基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基係可選地經下列一或多者取代：鹵基、C_{1-9}烷基、C_{1-8}鹵烷基、-OH、$-NH_2$、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{3-15}環烷基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(C_{6-10}芳基)、-NH(5至12員雜芳基)、-NH(4至12員雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)(5至12員雜芳基)、-NHC(O)(4至12員雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)O(5至12員雜芳基)、-NHC(O)O(4至12員雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}環烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)$_2$(C_{6-10}芳基)、-S(O)$_2$(5至12員雜芳基)、-S(O)$_2$(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}鹵烷基)、-O(C_{6-10}芳基)、-O(5至12員雜芳基)、-O(4至12員雜環基)、或-O(C_{1-9}烷基)；及

R^{17}及R^{18}係獨立地選自：H、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}環烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、或4至12員雜環基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經一或多個R^{16}取代。

【請求項2】如請求項1之化合物，其中：L^1及L^2與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基或4至12員雜環，可選地經一或多個R^{15}取代；其中4至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且可選地經一或多個R^{15}取代。

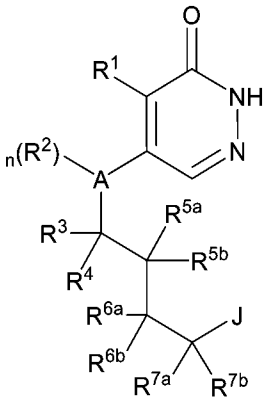
【請求項3】如請求項1之化合物，其中：L^2及L^3與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基或4至12員雜環，可選地經一或多個R^{15}取代；其中4至12員

環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且可選地經一或多個R^{15}取代。

【請求項4】如請求項1之化合物，其中：L^3及L^4與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基或4至12員雜環，可選地經一或多個R^{15}取代；其中4至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且可選地經一或多個R^1取代。

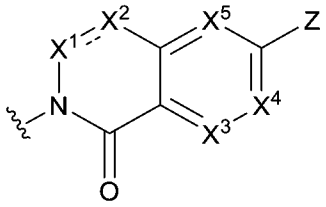
【請求項5】如請求項1之化合物，其中：L^2及L^4與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基或4至12員雜環，可選地經一或多個R^{15}取代；其中4至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且可選地經一或多個R^{15}取代。

【請求項6】如請求項1之化合物，其中該化合物係由式Ia表示：



(Ia)，

或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中J係



；

X^1係N、C=O、C-R^{10}、或C-$(R^{10})_2$；

X^2係N、N-R^{11}、C-R^{12}、或C-$(R^{12})_2$；

X^3係N或C-R^{13}；

X^4係N或C-R^{13}；

X^5係N或C-R^{13}；或

A係選自：

C、O、N、

可選地經一或多個R^{15}取代之3至10員環烷基；或

可選地經一或多個R^{15}取代之4至11員雜環基；

當A係O，n係0；當A係N，n係1；及當A係C，n係1或2；

R^1係選自H、鹵基、CH_3、CH_2CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、CN、O-R^{14}、C(O)-R^{14}、-SF_5；C(O)-N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{15}、N(R^{17})C(O)O-R^{15}、N(R^7)S(O)$_2$(R^{15})、N(R^{17})C(O)-N(R^{17})(R^{18})、S(O)$_2$$R^{15}$、S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$)、S(O)(NH)$R^{17}$、S(O)(N$R^{17}$)N$R^{18}$

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{1-5}烷基；或

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{3-10}環烷基；

可選地經一或多個R^{15}取代之5至10員雜芳基；

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{6-10}芳基；或

可選地經一或多個R^{15}取代之4至7員雜環基

R^2係選自H、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、或C_{2-9}炔基，其中任何烷基、烯基、及炔基可選地經一或多個R^{10}取代；

R^3及R^4各自獨立地選自H、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基，其中任何烷基、烯基、及炔基可選地經下列取代：一或多個R^{15}、可選地經一或多個R^{15}取代之C_{3-12}環烷基、可選地經一或多個R^{15}取代之C_{6-10}芳基、可選地經一或多個R^{15}取代之4至11員雜環基、或可選地經一或多個R^{15}取代之5至10員雜芳基；或

R^2及R^3與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基或4至12員雜環，其可選地經一或多個R^{15}取代；

其中4至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且可選地經一或多個R^{15}取代；或

R^3及R^4與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代；其中3至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且各自可選地經一或多個R^{15}取代；或

R^{5a}、R^{5b} R^{6a}、R^{6b}、R^{7a} R^{7b}各自獨立地選自H、鹵基、NO_2、CN、O- R^{14}、C(O)-R^{16}、C(O)-N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{16}、N(R^{17})C(O)O-R^{14}、N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16})、-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})、S(O)$_2$$R^{16}$、-$SF_5$、S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$)、S(O)(NH)$R^{17}$、S(O)(N$R^{17}$)N$R^{18}$

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{1-9}烷基；

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{2-9}炔基；

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{2-9}烯基；

可選地經一或多個R^{15}取代之5至12員雜芳基；

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{6-10}芳基；

可選地經一或多個R^{15}取代之4至12員雜環基；或

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{3-12}環烷基；或

R^{5a}及R^{5b}與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代；或

R^{6a}及R^{6b}與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代；或

R^{7a}及R^{7b}與其等所附接之原子一起形成3至12員環烷基、或4至12員雜環，其各自可選地經一或多個R^{15}取代，其中3至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且各自可選地經一或多個R^{15}取代；或

Z係選自：-CN、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-8}鹵烷基、-O(C_{1-9}烷基)、-O(C_{2-6}烯基)、-O(C_{2-6}炔基)、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}鹵烷基)、-O(C_{6-10}芳基)、-O(5至12員雜芳基)、-O(4至12員雜環基)、-OC(O)(C_{1-9}烷基)、-OC(O)(C_{2-6}烯基)、-OC(O)(C_{2-6}烯基)、-OC(O)(C_{2-6}炔基)、-OC(O)(C_{3-15}環烷基)、-OC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-OC(O)(C_{6-10}芳基)、-OC(O)(5至12員雜芳基)、-OC(O)(4至12員雜環基)、-NH_2、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{2-6}烯基)、-NH(C_{2-6}炔基)、-NH(C_{3-15}環烷基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(C_{6-10}芳基)、-NH(5至12員雜芳基)、-NH(4至12員雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-N(C_{2-6}烯基)$_2$、-N(C_{2-6}炔基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-N(C_{6-10}芳基)$_2$、-N(5至12員雜芳基)$_2$、-N(h4至12員雜環基)$_2$、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}烯基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}炔基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{1-8}鹵烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{6-10}芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(5至12員雜芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(4至12員雜環基)、-C(O)(C_{1-

$_{9}$烷基)、-C(O)(C_{2-6}烯基)、-C(O)(C_{2-6}炔基)、-C(O)(C_{3-15}環烷基)、-C(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)(C_{6-10}芳基)、-C(O)(5至12員雜芳基)、-C(O)(4至12員雜環基)、-C(O)O(C_{1-9}烷基)、-C(O)O(C_{2-6}烯基)、-C(O)O(C_{2-6}炔基)、-C(O)O(C_{3-15}環烷基)、-C(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)O(C_{6-10}芳基)、-C(O)O(5至12員雜芳基)、-C(O)O(4至12員雜環基)、-$C(O)NH_2$、-C(O)NH(C_{1-9}烷基)、-C(O)NH(C_{2-6}烯基)、-C(O)NH(C_{2-6}炔基)、-C(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-C(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)NH(C_{6-10}芳基)、-C(O)NH(5至12員雜芳基)、-C(O)NH(4至12員雜環基)、-C(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}烯基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}炔基)$_2$、-C(O)N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-C(O)N(C_{6-10}芳基)$_2$、-C(O)N(5至12員雜芳基)$_2$、-C(O)N(4至12員雜環基)$_2$、-NHC(O)(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)(5至12員雜芳基)、-NHC(O)(4至12員雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)O(5至12員雜芳基)、-NHC(O)O(4至12員雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)NH(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)NH(5至12員雜芳基)、-NHC(O)NH(4至12員雜環基)、-SH、-S(C_{1-9}烷基)、-S(C_{2-6}烯基)、-S(C_{2-6}炔基)、-S(C_{3-15}環烷基)、-S(C_{1-8}鹵烷基)、-S(C_{6-10}芳基)、-S(5至12員雜芳基)、-S(4至12員雜環基)、-NHS(O)(C_{1-9}烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(C_{2-6}烯基)、-S(O)(C_{2-6}炔基)、-S(O)(C_{3-15}環烷基)、-S(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)(C_{6-10}芳基)、-

S(O)(5至12員雜芳基)、-S(O)(4至12員雜環基)、-$S(O)_2$(C_{1-9}烷基)、-$S(O)_2$(C_{2-6}烯基)、-$S(O)_2$(C_{2-6}炔基)、-$S(O)_2$(C_{3-15}環烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-$S(O)_2$(C_{6-10}芳基)、-$S(O)_2$(5至12員雜芳基)、-$S(O)_2$(4至12員雜環基)、-$S(O)_2NH$(C_{1-9}烷基)、或-$S(O)_2N$(C_{1-9}烷基)$_2$；其中R^{15}之任何烷基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基係可選地經下列一或多者取代：鹵基、C_{1-9}烷基、C_{1-8}鹵烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{3-15}環烷基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(C_{6-10}芳基)、-NH(5至12員雜芳基)、-NH(4至12員雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)(5至12員雜芳基)、-NHC(O)(4至12員雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)O(5至12員雜芳基)、-NHC(O)O(4至12員雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-9}烷基)、-$S(O)_2$(C_{3-15}環烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-$S(O)_2$(C_{6-10}芳基)、-$S(O)_2$(5至12員雜芳基)、-$S(O)_2$(4至12員雜環基)、-$S(O)_2NH$(C_{1-9}烷基)、-$S(O)_2N$(C_{1-9}烷基)$_2$、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}鹵烷基)、-O(C_{6-10}芳基)、-O(5至12員雜芳基)、-O(4至12員雜環基)、或-O(C_{1-9}烷基)。

經一或多個R^{13}取代之5至12員雜芳基；

可選地經一或多個R^{15}取代之C_{6-10}芳基；可選地經一或多個R^{15}取代之C_{3-12}環烷基；可選地經一或多個R^{15}取代之4至12員雜環基；

其中任何5至12員雜芳基、C_{6-10}芳基、C_{3-12}環烷基、或4至12員雜環基係單環、雙環且經一或多個R^{15}取代，及3至12員環烷基或4至12員雜環基係單環、雙環、稠合雙環、螺環、或橋聯且各自經一或多個R^{15}取代

R^{10}係選自：H、鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O- R^{14}、C(O)-R^{16}、C(O)-N(R^{17})($R1^{18}$)、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{16}、N(R^{17})C(O)O- R^{14}、N(R^{17})$S(O)_2$(R^{16})、-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})、$S(O)_2R^{16}$、-SF_5、$S(O)_2N(R^{17})(R^{18})$、S(O)(NH)R^{17}、S(O)(NR^{17})NR^{18}、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}環烷基、C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基、或4至12員雜環基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經一或多個R^{16}取代

R^{11}係選自：H、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-12}環烷基、C_{6-10}芳基、6至12員雜芳基、或4至12員雜環基

其中任何烷基、烯基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經一或多個R^{16}取代

R^{12}係選自：H、鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O- R^{14}、C(O)-R^{16}、C(O)-N(R^{17})($R1^{18}$)、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{16}、N(R^{17})C(O)O- R^{14}、N(R^{17})$S(O)_2$(R^{16})、-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})、$S(O)_2R^{16}$、$S(O)_2N(R^{17})(R^{18})$、S(O)(NH)R^{17}、S(O)(NR^{17})NR^{18}、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-12}環烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、或4至12員雜環基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經一或多個R^{16}取代

R^{13}係獨立地選自：H、鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O- R^{14}、C(O)-R^{16}、C(O)-N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{16}、N(R^{17})C(O)O- R^{14}、N(R^{17})$S(O)_2$(R^{16})、-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})、-SF_5、$S(O)_2R^{16}$、$S(O)_2N(R^{17})(R^{18})$、S(O)(NH)R^{17}、

$S(O)(NR^{17})NR^{18}$、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-12}環烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、或4至12員雜環基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經一或多個R^{16}取代；

R^{15}係獨立地選自：H、C=O、羥基、鹵基、$-NO_2$、$-N_3$、-CN、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}環烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、4至12員雜環基、-O(C_{1-9}烷基)、-O(C_{2-6}烯基)、-O(C_{2-6}炔基)、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}鹵烷基)、-O(C_{6-10}芳基)、-O(5至12員雜芳基)、-O(4至12員雜環基)、-OC(O) (C_{1-9}烷基)、-OC(O)(C_{2-6}烯基)、-OC(O)(C_{2-6}烯基)、-OC(O)(C_{2-6}炔基)、-OC(O)(C_{3-15}環烷基)、-OC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-OC(O)(C_{6-10}芳基)、-OC(O)(5至12員雜芳基)、-OC(O)(4至12員雜環基)、$-NH_2$、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{2-6}烯基)、-NH(C_{2-6}炔基)、-NH(C_{3-15}環烷基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(C_{6-10}芳基)、-NH(5至12員雜芳基)、-NH(4至12員雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-N(C_{2-6}烯基)$_2$、-N(C_{2-6}炔基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-N(C_{6-10}芳基)$_2$、-N(5至12員雜芳基)$_2$、-N(h4至12員雜環基)$_2$、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}烯基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}炔基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{1-8}鹵烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{6-10}芳基)、-N(C_{1-9}烷基) (5至12員雜芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(4至12員雜環基)、-C(O)(C_{1-9}烷基)、-C(O)(C_{2-6}烯基)、-C(O)(C_{2-6}炔基)、-C(O)(C_{3-15}環烷基)、-C(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)(C_{6-10}芳基)、-C(O)(5至12員雜芳基)、-C(O)(4至12員雜環基)、-C(O)O(C_{1-9}烷基)、-C(O)O(C_{2-6}烯基)、-C(O)O(C_{2-6}炔基)、-C(O)O(C_{3-15}環烷基)、-C(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)O(C_{6-10}芳基)、-C(O)O(5至12員雜芳基)、-C(O)O(4至12員雜環基)、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH(C_{1-9}烷基)、-C(O)NH(C_{2-6}烯基)、-C(O)NH(C_{2-6}炔基)、-C(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-C(O)NH(C_{1-8}

鹵烷基)、-C(O)NH(C_{6-10}芳基)、-C(O)NH(5至12員雜芳基)、-C(O)NH(4至12員雜環基)、-C(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}烯基)$_2$、-C(O)N(C_{2-6}炔基)$_2$、-C(O)N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-C(O)N(C_{6-10}芳基)$_2$、-C(O)N(5至12員雜芳基)$_2$、-C(O)N(4至12員雜環基)$_2$、-NHC(O)(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)(5至12員雜芳基)、-NHC(O)(4至12員雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)O(5至12員雜芳基)、-NHC(O)O(4至12員雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)NH(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)NH(5至12員雜芳基)、-NHC(O)NH(4至12員雜環基)、-SH、-S(C_{1-9}烷基)、-S(C_{2-6}烯基)、-S(C_{2-6}炔基)、-S(C_{3-15}環烷基)、-S(C_{1-8}鹵烷基)、-S(C_{6-10}芳基)、-S(5至12員雜芳基)、-S(4至12員雜環基)、-NHS(O)(C_{1-9}烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(C_{2-6}烯基)、-S(O)(C_{2-6}炔基)、-S(O)(C_{3-15}環烷基)、-S(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)(C_{6-10}芳基)、-S(O)(5至12員雜芳基)、-S(O)(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{2-6}烯基)、-S(O)$_2$(C_{2-6}炔基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}環烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)$_2$(C_{6-10}芳基)、-S(O)$_2$(5至12員雜芳基)、-S(O)$_2$(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)、或-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$；其中R^{15}之任何烷基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基係可選地經下列一或多者取代：鹵基、C_{1-9}烷基、C_{1-8}鹵烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{3-15}環烷基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(C_{6-10}芳基)、-NH(5至

12員雜芳基)、-NH(4至12員雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)(5至12員雜芳基)、-NHC(O)(4至12員雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)O(5至12員雜芳基)、-NHC(O)O(4至12員雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}環烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)$_2$(C_{6-10}芳基)、-S(O)$_2$(5至12員雜芳基)、-S(O)$_2$(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}鹵烷基)、-O(C_{6-10}芳基)、-O(5至12員雜芳基)、-O(4至12員雜環基)、或-O(C_{1-9}烷基)。

R^{16}係獨立地選自：H、C=O、鹵基、-NO_2、-CN、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}環烷基、C_{1-8}鹵烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、4至12員雜環基、-OH、-O(C_{1-9}烷基)、-O(C_{2-6}烯基)、-O(C_{2-6}炔基)、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}鹵烷基)、-O(C_{6-10}芳基)、-O(5至12員雜芳基)、-O(4至12員雜環基)、-NH_2、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{2-6}烯基)、-NH(C_{2-6}炔基)、-NH(C_{3-15}環烷基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(C_{6-10}芳基)、-NH(5至12員雜芳基)、-NH(4至12員雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-N(C_{2-6}烯基)$_2$、-N(C_{2-6}炔基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-N(C_{6-10}芳基)$_2$、-N(5至12員雜芳基)$_2$、-N(4至12員雜環基)$_2$、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}烯基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{2-6}炔基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{3-15}環烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{1-8}鹵烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(C_{6-10}芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(5至12員雜芳基)、-N(C_{1-9}烷基)(4至12員雜環基)、-C(O)(C_{1-9}烷基)、-C(O)(C_{2-6}烯基)、-C(O)(C_{2-6}炔基)、-C(O)(C_{3-15}環烷基)、-C(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-

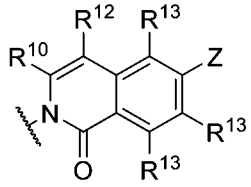
C(O)(C_{6-10}芳基)、-C(O)(5至12員雜芳基)、-C(O)(4至12員雜環基)、-C(O)O(C_{1-9}烷基)、-C(O)O(C_{2-6}烯基)、-C(O)O(C_{2-6}炔基)、-C(O)O(C_{3-15}環烷基)、-C(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)O(C_{6-10}芳基)、-C(O)O(5至12員雜芳基)、-C(O)O(4至12員雜環基)、-$C(O)NH_2$、-C(O)NH(C_{1-9}烷基)、-C(O)NH(C_{2-6}烯基)、-C(O)NH(C_{2-6}炔基)、-C(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-C(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-C(O)NH(C_{6-10}芳基)、-C(O)NH(5至12員雜芳基)、-C(O)NH(4至12員雜環基)、-C(O)N(C1-9烷基)2、-C(O)N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-C(O)N(C2-6烯基)$_2$、-C(O)N(C2-6炔基)$_2$、-C(O)N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-C(O)N(C_{1-8}鹵烷基)$_2$、-C(O)N(C_{6-10}芳基)$_2$、-C(O)N(5至12員雜芳基)$_2$、-C(O)N(4至12員雜環基)$_2$、-NHC(O)(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)(5至12員雜芳基)、-NHC(O)(4至12員雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)O(5至12員雜芳基)、-NHC(O)O(4至12員雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}烯基)、-NHC(O)NH(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)NH(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)NH(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)NH(5至12員雜芳基)、-NHC(O)NH(4至12員雜環基)、-SH、-S(C_{1-9}烷基)、-S(C_{2-6}烯基)、-S(C_{2-6}炔基)、-S(C_{3-15}環烷基)、-S(C_{1-8}鹵烷基)、-S(C_{6-10}芳基)、-S(5至12員雜芳基)、-S(4至12員雜環基)、-NHS(O)(C_{1-9}烷基)、-N(C_{1-9}烷基)(S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S(O)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{3-9}環烷基)、-S(O)(N C_{1-9}烷基)(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{6-10}芳基)、-S(O)(NH)(5至12員雜芳基)、-S(O)(C_{2-6}烯基)、-S(O)(C_{2-6}炔基)、-S(O)(C_{3-15}環烷基)、-S(O)(C_{1-8}鹵烷

基)、-S(O)(C_{6-10}芳基)、-S(O)(5至12員雜芳基)、-S(O)(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{2-6}烯基)、-S(O)$_2$(C_{2-6}炔基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}環烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)$_2$(C_{6-10}芳基)、-S(O)$_2$(5至12員雜芳基)、-S(O)$_2$(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)、或-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$；

其中任何烷基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基係可選地經下列一或多者取代：鹵基、C_{1-9}烷基、C_{1-8}鹵烷基、-OH、-NH$_2$、-NH(C_{1-9}烷基)、-NH(C_{3-15}環烷基)、-NH(C_{1-8}鹵烷基)、-NH(C_{6-10}芳基)、-NH(5至12員雜芳基)、-NH(4至12員雜環基)、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-N(C_{3-15}環烷基)$_2$、-NHC(O)(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)(5至12員雜芳基)、-NHC(O)(4至12員雜環基)、-NHC(O)O(C_{1-9}烷基)、-NHC(O)O(C_{2-6}炔基)、-NHC(O)O(C_{3-15}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-8}鹵烷基)、-NHC(O)O(C_{6-10}芳基)、-NHC(O)O(5至12員雜芳基)、-NHC(O)O(4至12員雜環基)、-NHC(O)NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)(NH)(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$(C_{3-15}環烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-8}鹵烷基)、-S(O)$_2$(C_{6-10}芳基)、-S(O)$_2$(5至12員雜芳基)、-S(O)$_2$(4至12員雜環基)、-S(O)$_2$NH(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$N(C_{1-9}烷基)$_2$、-O(C_{3-15}環烷基)、-O(C_{1-8}鹵烷基)、-O(C_{6-10}芳基)、-O(5至12員雜芳基)、-O(4至12員雜環基)、或-O(C_{1-9}烷基)；及

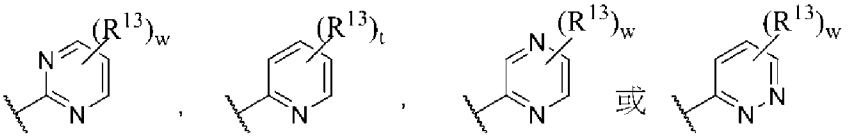
R^{17}及R^{18}係獨立地選自：H、C_{1-9}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}環烷基、C_{6-10}芳基、5至12員雜芳基、或4至12員雜環基，其中任何烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經一或多個R^{16}取代。

【請求項7】如請求項1或6之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中J係：

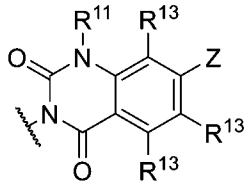

。

【請求項8】如請求項7之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Z係可選地獨立地經一或多個R^{13}取代之5至10員雜芳基。

【請求項9】如請求項8之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Z係選自：

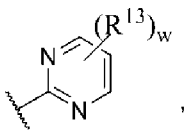
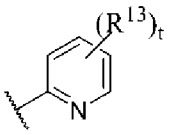
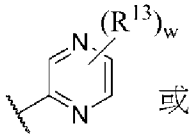
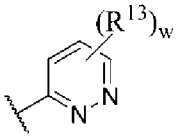

；其中w係零至三（含）；且t係零至四（含），其中R^{13}結合至Z上之任何可取代位置。

【請求項10】如請求項1或6之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中J係：


。

【請求項11】如請求項10之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Z係可選地獨立地經一或多個R^{13}取代之5至10員雜芳基。

【請求項12】如請求項10之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Z係選自：


、 
、 
或 
；其中w係零至三（含）；且t係零至四（含），其中R^{13}結合至Z上之任何可取代位置。

【請求項13】如請求項7之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中w係一至二（含）；且t係一至三（含）。

【請求項14】如請求項13之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{13}係獨立地選自由下列所組成之群組：H、鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O- R^{14}、C(O)-R^{16}、C(O)-N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{16}、N(R^{17})C(O)O- R^{14}、N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16})、-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})、-SF_5、S(O)$_2$$R^{16}$、S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$)、S(O)(NH)$R^{17}$、S(O)(N$R^{17}$)N$R^{18}$、$C_{1-9}$烷基、$C_{2-9}$烯基、及$C_{2-9}$炔基。其中任何烷基、烯基、或炔基可選地經一或多個$R^{13}$取代。

【請求項15】如請求項14之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{13}係獨立地選自由下列所組成之群組：H、鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、$OCHF_2$、OCF_3、N(R^{17})(R^{18})、CN、O- R^{14}、及C(O)-R^{16}。

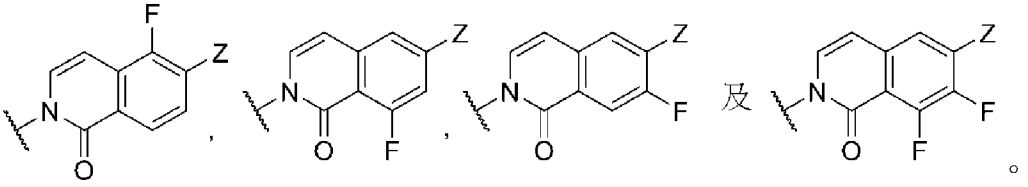
【請求項16】如請求項15之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^2係H。

【請求項17】如請求項16之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^3係H，且R^4係C_{1-9}烷基、C_{3-15}環烷

基、4至12員雜環基、C_{6-10}芳基、或5至12員雜芳基。其中任何烷基、烯基、或炔基可選地經一或多個R^{13}取代。

【請求項18】如請求項17之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^4係甲基或乙基。

【請求項19】如請求項18之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中J係獨立地選自由下列所組成之群組：



【請求項20】如請求項17之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中A係NH。

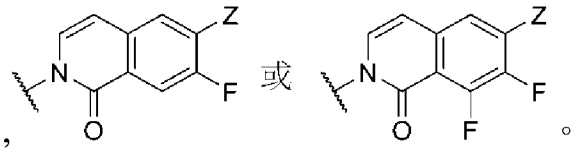
【請求項21】如請求項20之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、及R^{7b}各係H。

【請求項22】如請求項19之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中A係CH_2。

【請求項23】如請求項22之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、及R^{7b}各係H。

【請求項24】如請求項19之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中A係NH且R^4係甲基或乙基。

【請求項25】如請求項24之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中J係：



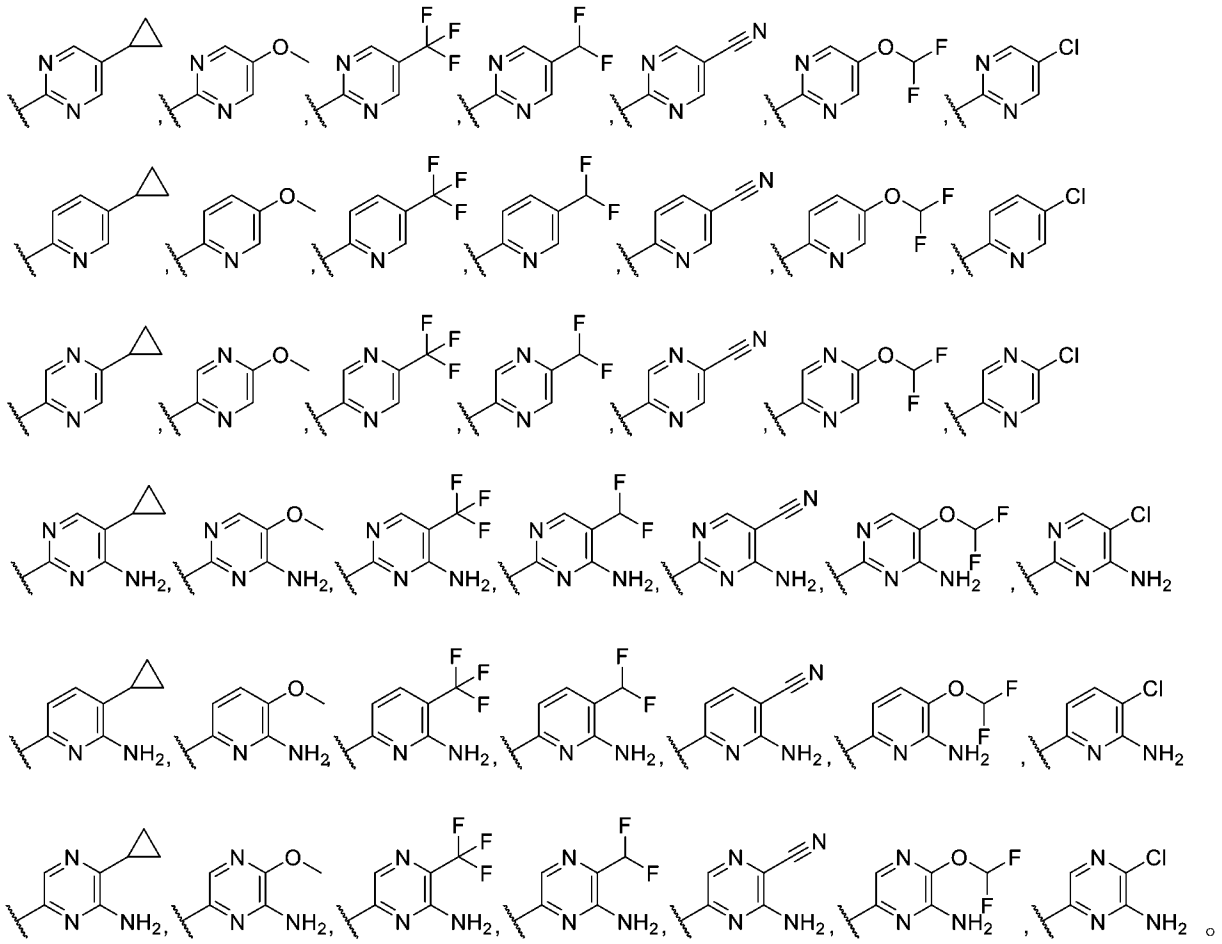
。

【請求項26】如請求項25之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、及R^{7b}各係H。

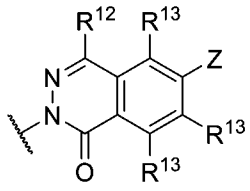
【請求項27】如請求項26之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^1係選自由鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、及$C(O)\text{-}R^{14}$所組成之群組。

【請求項28】如請求項27之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^1係CF_3。

【請求項29】如請求項28之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Z係選自：

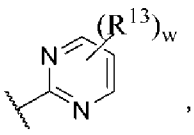
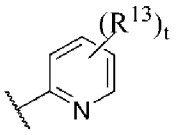
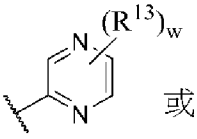
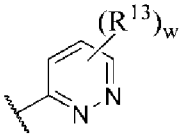


【請求項30】如請求項1或6之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中J係：



，或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或互變異構物。

【請求項31】如請求項30之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Z係選自：

 、  、  或  ；其中w係零至三（含）；且t係零至四（含），其中R^{13}結合至Z上之任何可取代位置。

【請求項32】如請求項31之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中w係一至二（含）；且t係一至三（含），其中R^{13}結合至Z上之任何可取代位置。

【請求項33】如請求項32之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{13}係選自由下列所組成之群組：鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O- R^{14}、C(O)-R^{16}、C(O)-N(R^{17})(R1^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{16}、N(R^{17})C(O)O- R^{14}、N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16})、-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})、-SF_5、S(O)$_2$$R^{16}$、S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$)、S(O)(NH)$R^{17}$、S(O)(N$R^{17}$)N$R^{18}$、$C_{1-9}$烷基、$C_{2-9}$烯基、$C_{2-9}$炔基、及$C_{3-15}$環烷基。其中任何烷基、烯基、或炔基可選地經一或多個R^{10}取代。

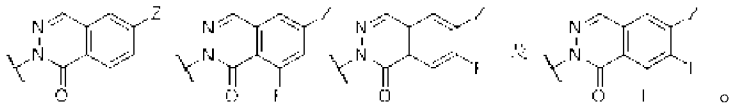
【請求項34】如請求項33之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{13}係選自由下列所組成之群組：鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、N(R^{17})(R^{18})、CN、O- R^{14}、及C(O)-R^{16}。

【請求項35】如請求項34之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^2係H。

【請求項36】如請求項35之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^3係H，且R^4係C_{1-9}烷基或C_{3-15}環烷基。其中任何烷基或環烷基可選地經一或多個R^{13}取代。

【請求項37】如請求項36之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^4係甲基或乙基。

【請求項38】如請求項37之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中J係獨立地選自由下列所組成之群組：



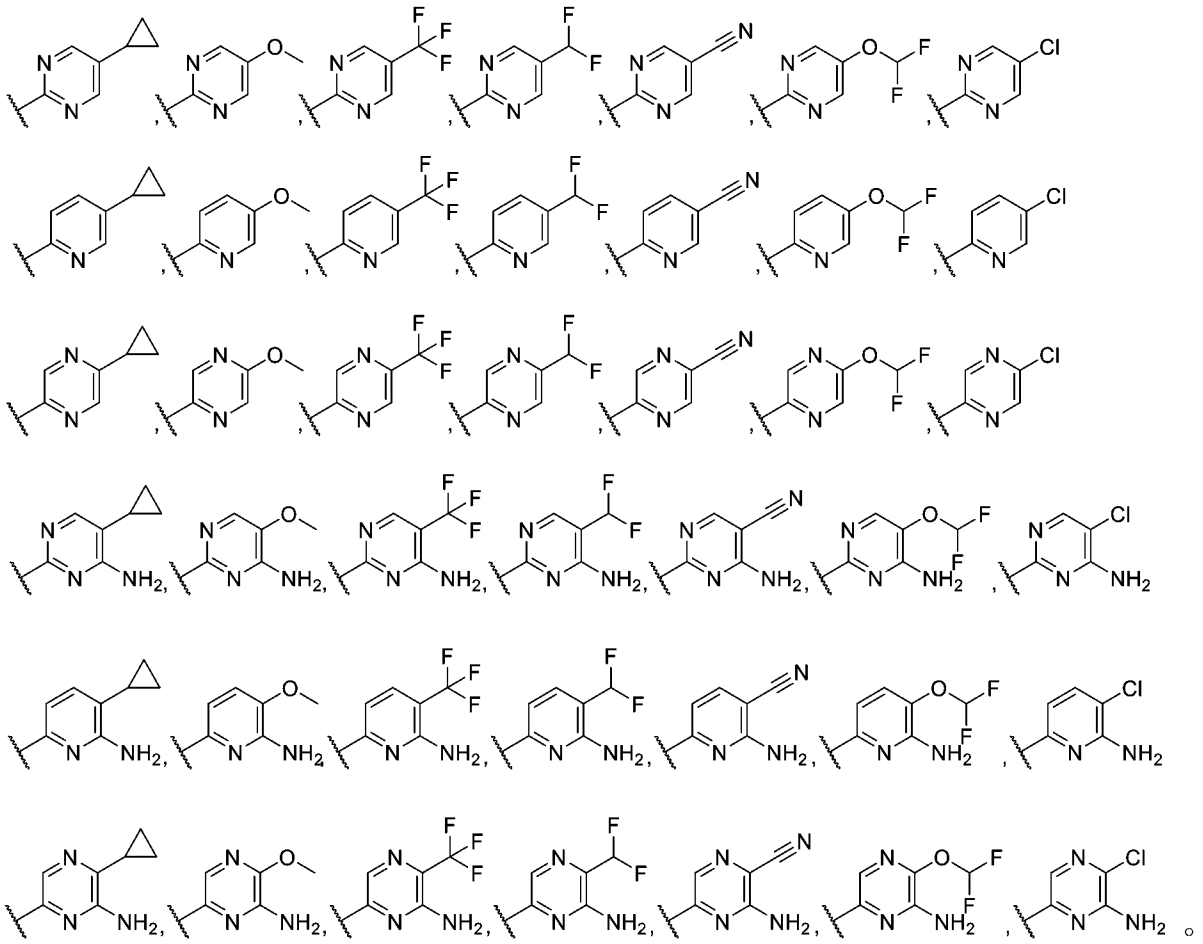
。

【請求項39】如請求項38之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、及R^{7b}各係H。

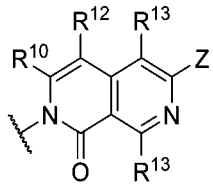
【請求項40】如請求項39之化合物，其中R^1係鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、及C(O)-R^{14}。

【請求項41】如請求項40之化合物，其中R^1係CF_3。

【請求項42】如請求項41之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Z係選自：

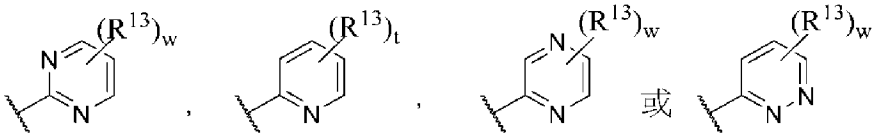


【請求項43】如請求項1或6之化合物，其中J係：



，或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物。

【請求項44】如請求項43之化合物，其中Z係選自：



；其中w係零至三（含）；且t係零至四（含），其中R^{13}結合至Z上之任何可取代位置。

【請求項45】如請求項44之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中w係一至二（含）；且t係一至三（含），其中R^{13}結合至Z上之任何可取代位置。

【請求項46】如請求項44之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{13}係選自由下列所組成之群組：鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O- R^{14}、C(O)-R^{16}、C(O)-N(R^{17})(R1^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{16}、N(R^{17})C(O)O- R^{14}、N(R^{17})S$(O)_2$(R^{16})、-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})、-SF_5、S$(O)_2R^{16}$、S$(O)_2$N(R^{17})(R^{18})、S(O)(NH)R^{17}、S(O)(NR^{17})NR^{18}、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、及C_{3-15}環烷基，其中任何烷基、烯基、炔基、或環烷基可選地經一或多個R^{10}取代。

【請求項47】如請求項46之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{13}係獨立地選自由下列所組成之群組：鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、N(R^{17})(R^{18})、CN、O- R^{14}、及C(O)-R^{16}。

【請求項48】如請求項47之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^2係H。

【請求項49】如請求項48之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^3係H，且R^4係C_{1-9}烷基或C_{3-15}環烷基。其中任何烷基或環烷基可選地經一或多個R^{13}取代。

【請求項50】如請求項49之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^4係甲基。

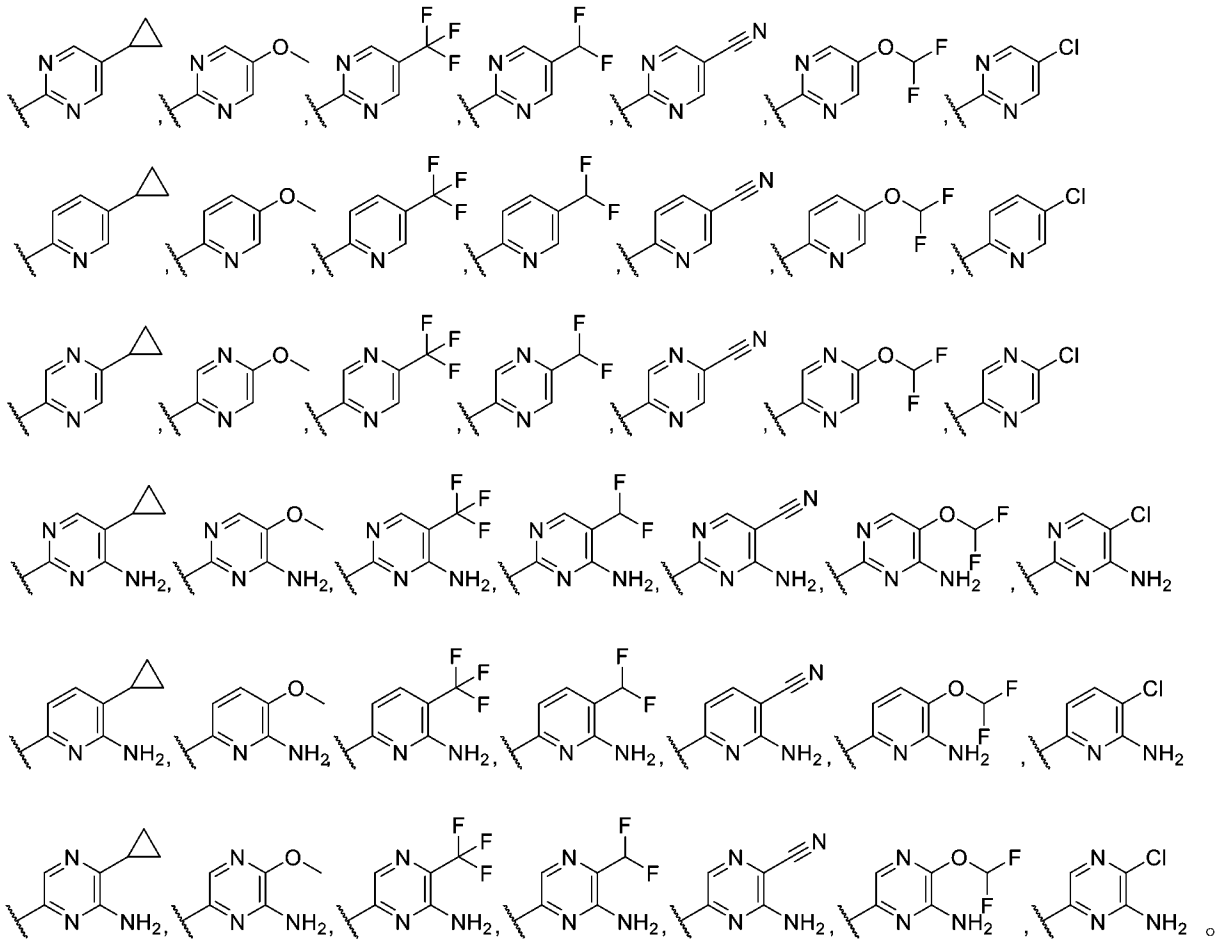
【請求項51】如請求項50之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中A係NH。

【請求項52】如請求項48之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、及R^{7b}各係H。

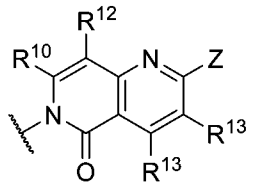
【請求項53】如請求項48之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^1係選自由下列所組成之群組：鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、及$C(O)\text{-}R^{14}$。

【請求項54】如請求項53之化合物，其中R^1係CF_3。

【請求項55】如請求項54之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Z係選自：

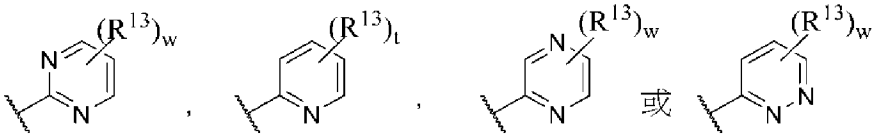


【請求項56】如請求項1之化合物，其中J係：



，或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或互變異構物。

【請求項57】如請求項56之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Z係選自Z係選自：



；其中w係零至三（含）；且t係零至四（含），其中R^{13}結合至Z上之任何可取代位置。

【請求項58】如請求項57之化合物，其中w係一至二（含）；且t係一至三（含），其中R^{13}結合至Z上之任何可取代位置。

【請求項59】如請求項58之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{13}係獨立地選自由下列所組成之群組：H、鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O- R^{14}、C(O)-R^{16}、C(O)-N(R^{17})(R1^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{16}、N(R^{17})C(O)O- R^{14}、N(R^{17})S$(O)_2$(R^{16})、-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})、-SF_5、S$(O)_2R^{16}$、S$(O)_2$N(R^{17})(R^{18})、S(O)(NH)R^{17}、S(O)(NR^{17})NR^{18}、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、及C_{2-9}炔基，其中任何烷基、烯基、炔基、或環烷基可選地經一或多個R^{10}取代。

【請求項60】如請求項59之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{13}係選自由下列所組成之群組：鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、N(R^{17})(R^{18})、CN、O- R^{14}、及C(O)-R^{16}。

【請求項61】如請求項60之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^2係H。

【請求項62】如請求項60之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^3係H，且R^4係C_{1-9}烷基或C_{3-15}環烷基。其中任何烷基或環烷基可選地經一或多個R^{13}取代。

【請求項63】如請求項62之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^4係甲基或乙基。

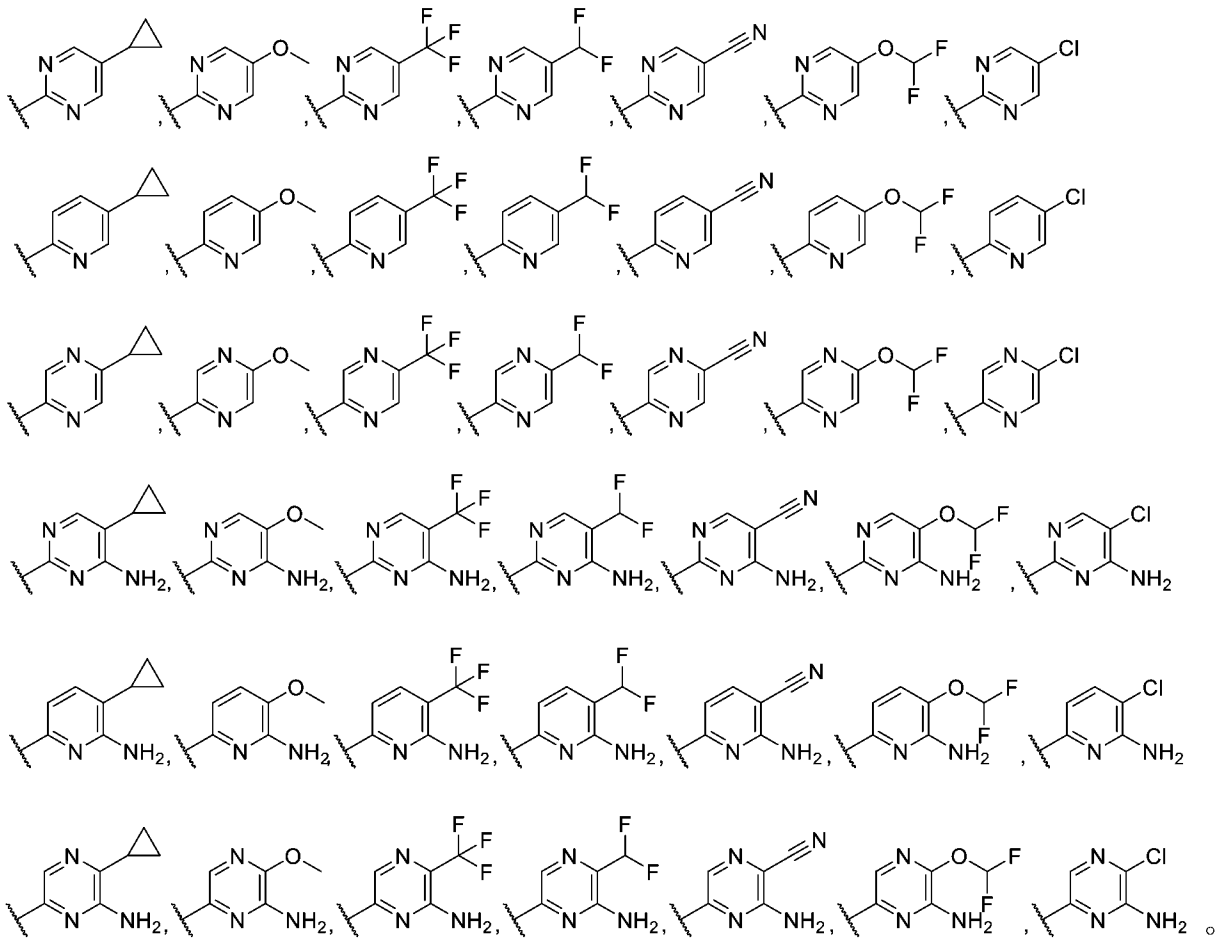
【請求項64】如請求項63之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中A係NH。

【請求項65】如請求項64之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、及R^{7b}各係H。

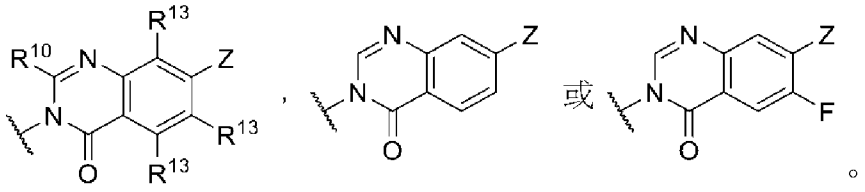
【請求項66】如請求項65之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^1係選自由下列所組成之群組：鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、及$C(O)\text{-}R^{14}$。

【請求項67】如請求項66之化合物，其中R^1係CF_3。

【請求項68】如請求項66之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Z係：

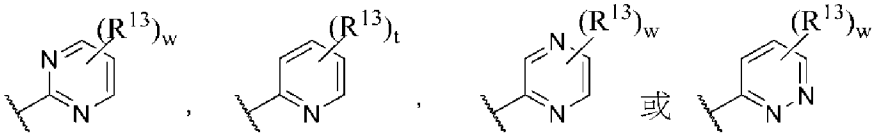


【請求項69】如請求項1或6之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中J係：



【請求項70】如請求項69之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Z係可選地經一或多個R^{13}取代之5至10員雜芳基。

【請求項71】如請求項70之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Z係選自：


或

；其中w係零至三（含）；且t係零至四（含），其中R^{13}結合至Z上之任何可取代位置。

【請求項72】如請求項71之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中w係一至二（含）；且t係一至三（含），其中R^{13}結合至Z上之任何可取代位置。

【請求項73】如請求項72之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{13}係選自由下列所組成之群組：鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O- R^{14}、C(O)-R^{16}、C(O)-N(R^{17})(R1^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{16}、N(R^{17})C(O)O- R^{14}、N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16})、-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})、-SF_5、S(O)$_2$$R^{16}$、S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$)、S(O)(NH)$R^{17}$、S(O)(N$R^{17}$)N$R^{18}$、$C_{1-9}$烷基、$C_{2-9}$烯基、及$C_{2-9}$炔基，其中任何烷基、烯基、炔基、或環烷基可選地經一或多個R^{10}取代。

【請求項74】如請求項73之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{13}係選自由下列所組成之群組：鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、N(R^{17})(R^{18})、CN、O- R^{14}、及C(O)-R^{16}。

【請求項75】如請求項74之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^2係H。

【請求項76】如請求項74之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^3係H，且R^4係C_{1-9}烷基或C_{3-15}環烷基。其中任何烷基或環烷基可選地經一或多個R^{13}取代。

【請求項77】如請求項76之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^4係甲基或乙基。

【請求項78】如請求項76之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中A係NH。

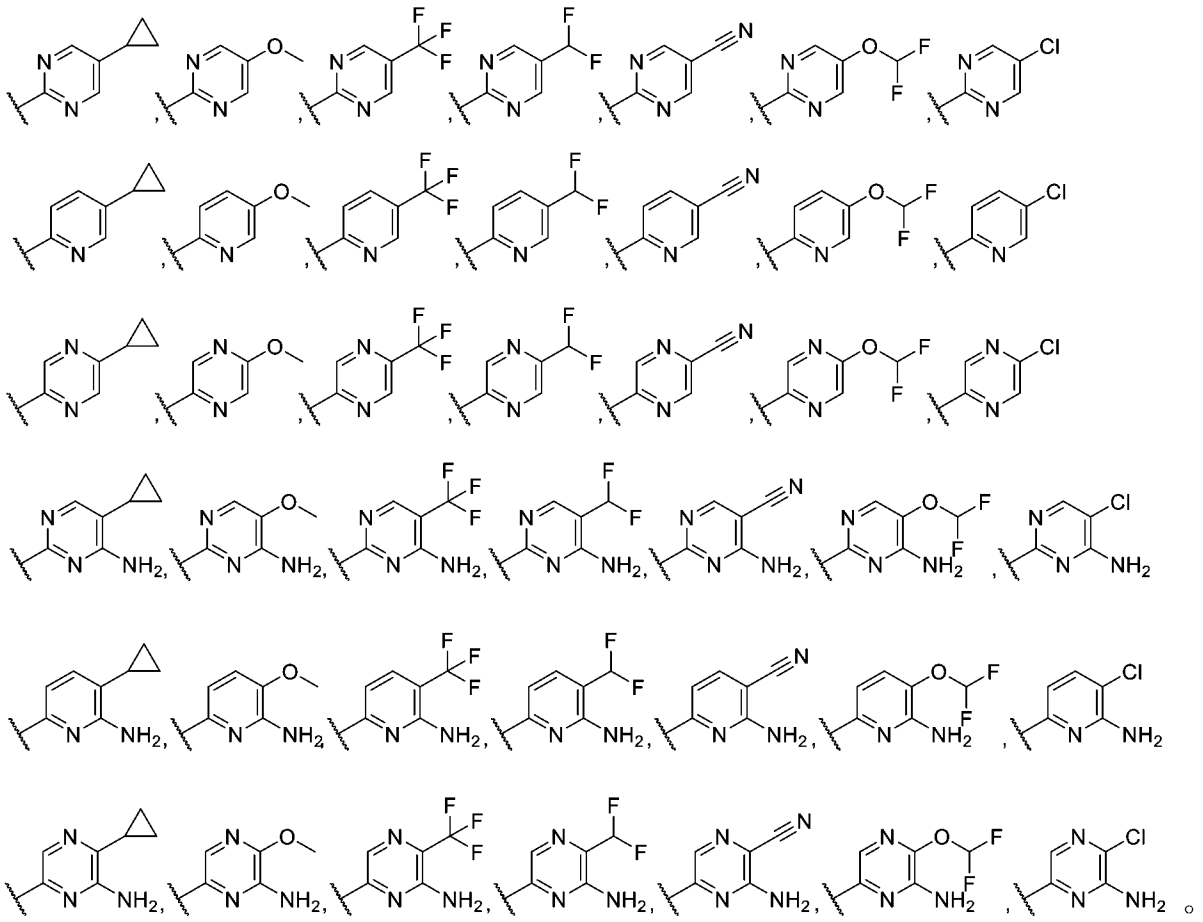
【請求項79】如請求項76之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中A係CH_2。

【請求項80】如請求項79之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、及R^{7b}各係H。

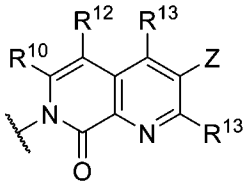
【請求項81】如請求項80之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^1係選自由下列所組成之群組：鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、及C(O)-R^{14}。

【請求項82】如請求項81之化合物，其中R^1係CF_3。

【請求項83】如請求項82之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Z係選自：

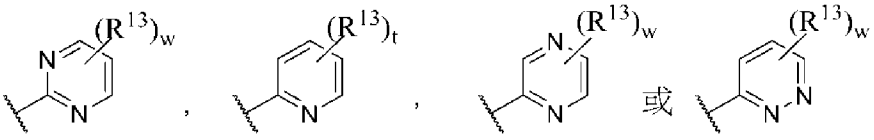


【請求項84】如請求項1或6之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中J係：



【請求項85】如請求項84之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Z係可選地經一或多個R^{13}取代之5至10員雜芳基。

【請求項86】如請求項85之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Z係選自：



；其中w係零至三（含）；且t係零至四（含），其中R^{13}結合至Z上之任何可取代位置。

【請求項87】如請求項86之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中w係一至二（含）；且t係一至三（含），其中R^{13}結合至Z上之任何可取代位置。

【請求項88】如請求項87之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{13}係選自由下列所組成之群組：鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O- R^{14}、C(O)-R^{16}、C(O)-N(R^{17})(R1^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{16}、N(R^{17})C(O)O- R^{14}、N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16})、-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})、-SF_5、S(O)$_2$$R^{16}$、S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$)、S(O)(NH)$R^{17}$、S(O)(N$R^{17}$)N$R^{18}$、$C_{1-9}$烷基、$C_{2-9}$烯基、及$C_{2-9}$炔基，其中任何烷基、烯基、炔基、或環烷基可選地經一或多個R^{10}取代。

【請求項89】如請求項88之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{13}係選自由下列所組成之群組：鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、N(R^{17})(R^{18})、CN、O- R^{14}、及C(O)-R^{16}。

【請求項90】如請求項89之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^2係H。

【請求項91】如請求項90之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^3係H，且R^4係C_{1-9}烷基或C_{3-15}環烷基，其中任何烷基或環烷基可選地經一或多個R^{13}取代。

【請求項92】如請求項91之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^4係甲基或乙基。

【請求項93】如請求項92之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中A係NH。

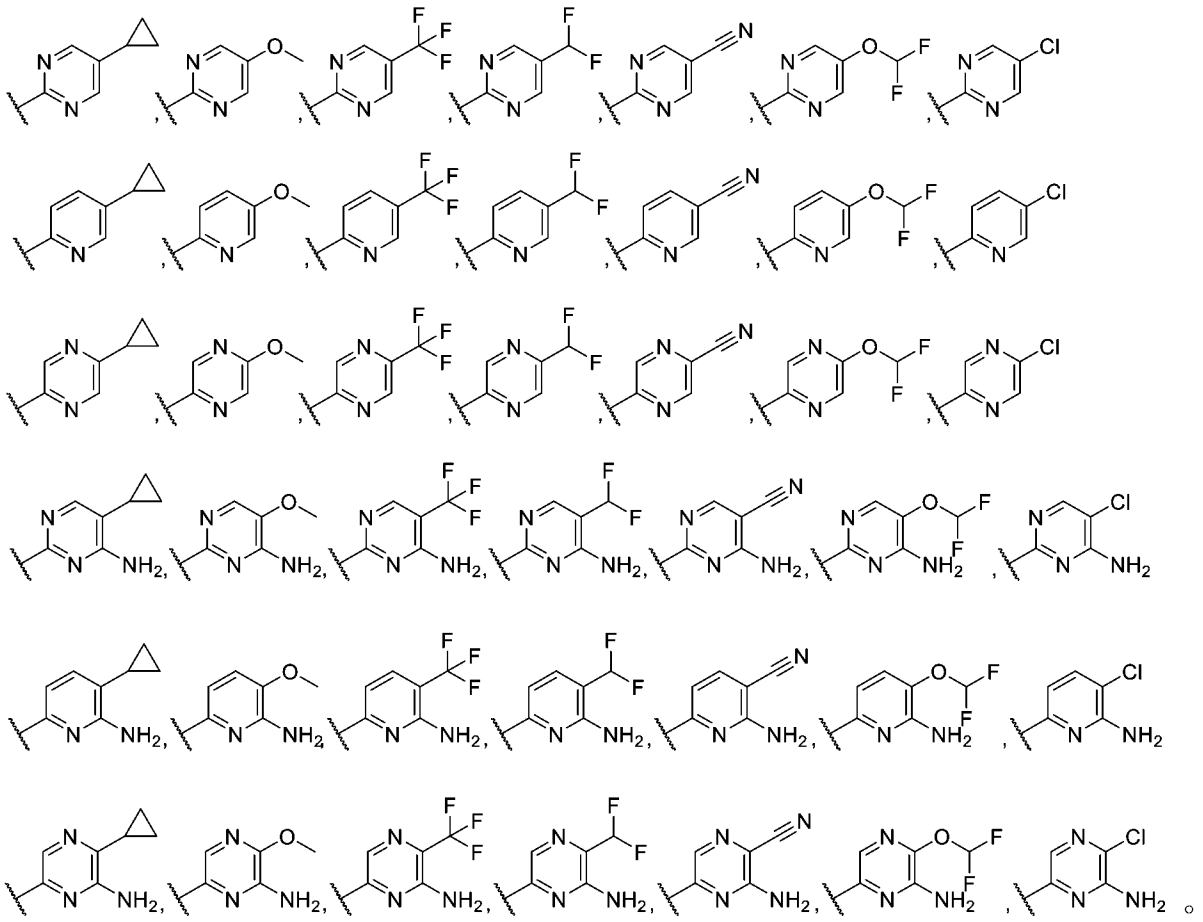
【請求項94】如請求項92之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中A係CH_2。

【請求項95】如請求項94之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、及R^{7b}各係H。

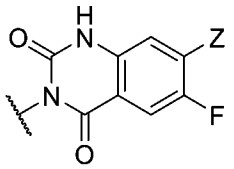
【請求項96】如請求項95之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^1係選自由下列所組成之群組：鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、及C(O)-R^{14}。

【請求項97】如請求項96之化合物，其中R^1係CF_3。

【請求項98】如請求項97之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Z係選自：

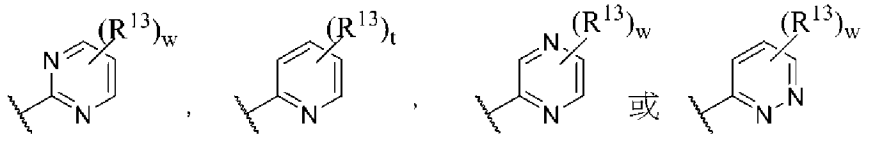


【請求項99】如請求項1或6之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中J係：



【請求項100】如請求項99之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Z係可選地經一或多個R^{13}取代之5至10員雜芳基。

【請求項101】如請求項100之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Z係選自：



；其中w係零至三（含）；且t係零至四（含），其中R^{13}結合至Z上之任何可取代位置。

【請求項102】如請求項101之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中w係一至二（含）；且t係一至三（含），其中R^{13}結合至Z上之任何可取代位置。

【請求項103】如請求項102之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{13}係選自由下列所組成之群組：鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O- R^{14}、C(O)-R^{16}、C(O)-N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{16}、N(R^{17})C(O)O- R^{14}、N(R^{17})S$(O)_2$(R^{16})、-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})、-SF_5、S$(O)_2R^{16}$、S$(O)_2$N(R^{17})(R^{18})、S(O)(NH)R^{17}、S(O)(NR^{17})NR^{18}、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、及C_{2-9}炔基，其中任何烷基、烯基、炔基、或環烷基可選地經一或多個R^{10}取代。

【請求項104】如請求項103之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{13}係選自由下列所組成之群組：鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、N(R^{17})(R^{18})、CN、O-R^{14}、及C(O)-R^{16}。

【請求項105】如請求項104之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^2係H。

【請求項106】如請求項105之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^3係H，且R^4係C_{1-9}烷基或C_{3-15}環烷基，其中任何烷基或環烷基可選地經一或多個R^{13}取代。

【請求項107】如請求項106之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^4係甲基或乙基。

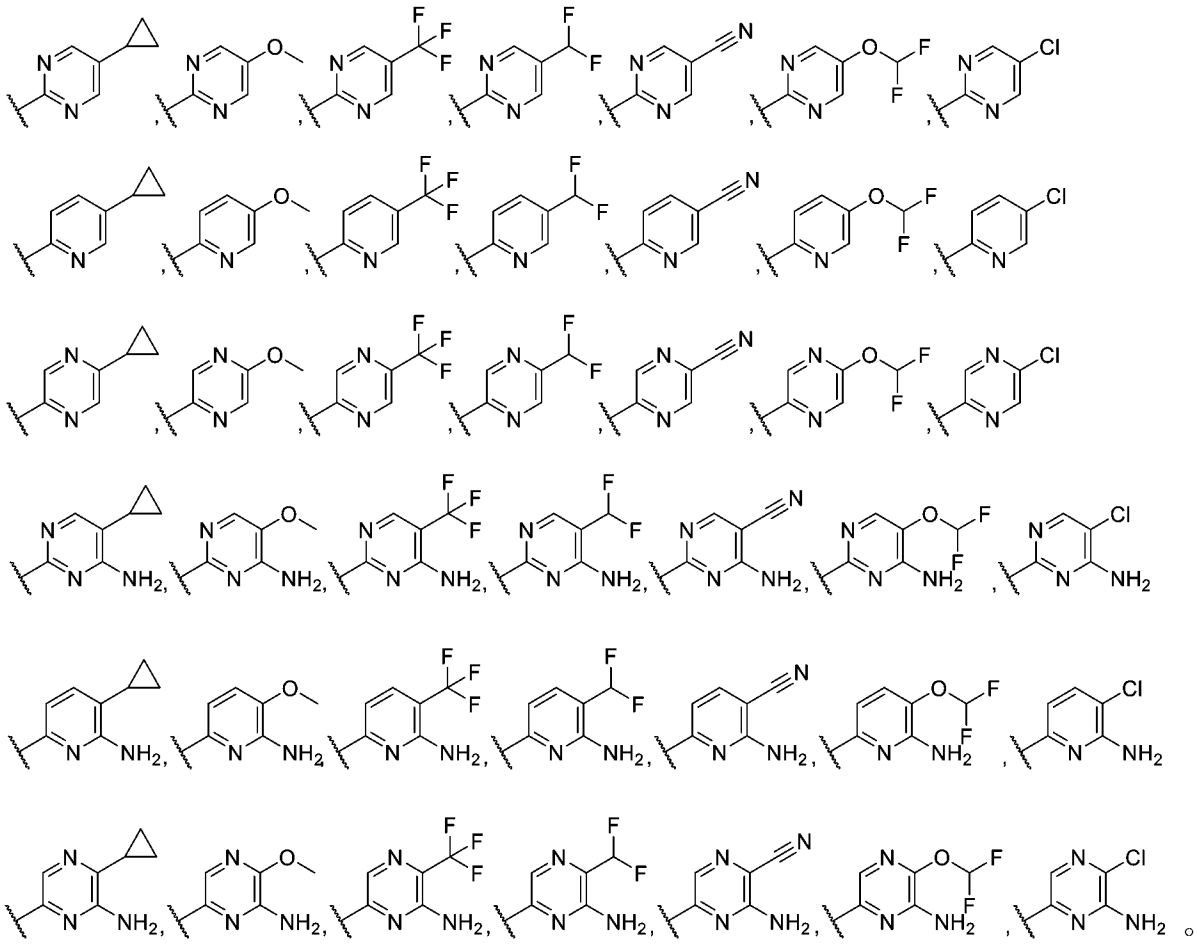
【請求項108】如請求項107之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中A係NH。

【請求項109】如請求項99之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、及R^{7b}各係H。

【請求項110】如請求項109之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^1係選自由下列所組成之群組：鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、及C(O)-R^{14}。

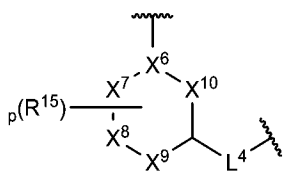
【請求項111】如請求項110之化合物，其中R^1係CF_3。

【請求項112】如請求項111之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Z係選自：



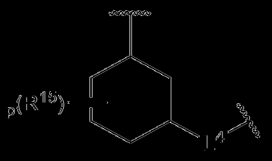
【請求項113】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中L^1及L^3與其等所附接之原子一起形成6員環烷基或6員雜環基，各可選地經一或多個R^{15}取代。

【請求項114】如請求項113之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中L^1及L^3與其等所附接之原子一起形成由下列表示之結構：



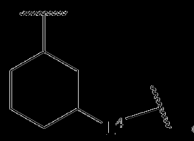
，其中X^6、X^7、X^8、X^9、及X^{10}獨立地係CH_2、CHR^{15}、C＝O、NR^{17}、S、SO、SO_2、或O，並且其中p係0至10之整數（含）。

【請求項115】如請求項114之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中L^1及L^3與其等所附接之原子一起形成由下列表示之結構：



；其中p係0至10之整數（含）。

【請求項116】如請求項114之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中L^1及L^3與其等所附接之原子一起形成由下列表示之結構：

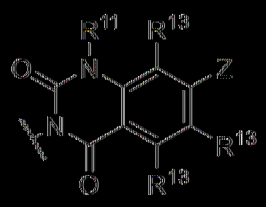


。

【請求項117】如請求項113至116中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Q係選自由下列所組成之群組：



及



。

【請求項118】如請求項117之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中A係N或。

【請求項119】如請求項118之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^1係選自由鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、及$C(O)\text{-}R^{14}$所組成之群組。

【請求項120】如請求項119之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^1係CF_3。

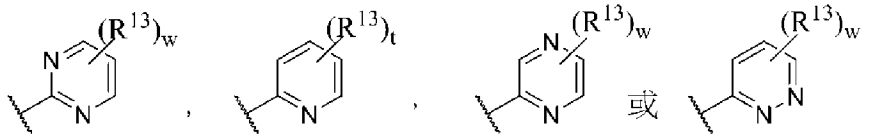
【請求項121】如請求項120之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中L^4係C。

【請求項122】如請求項121之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{7a}及R^{7b}各係H。

【請求項123】如請求項121之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{7a}及R^{7b}各係CH_3。

【請求項124】如請求項121之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{7a}係CH_3且R^{7b}係H。

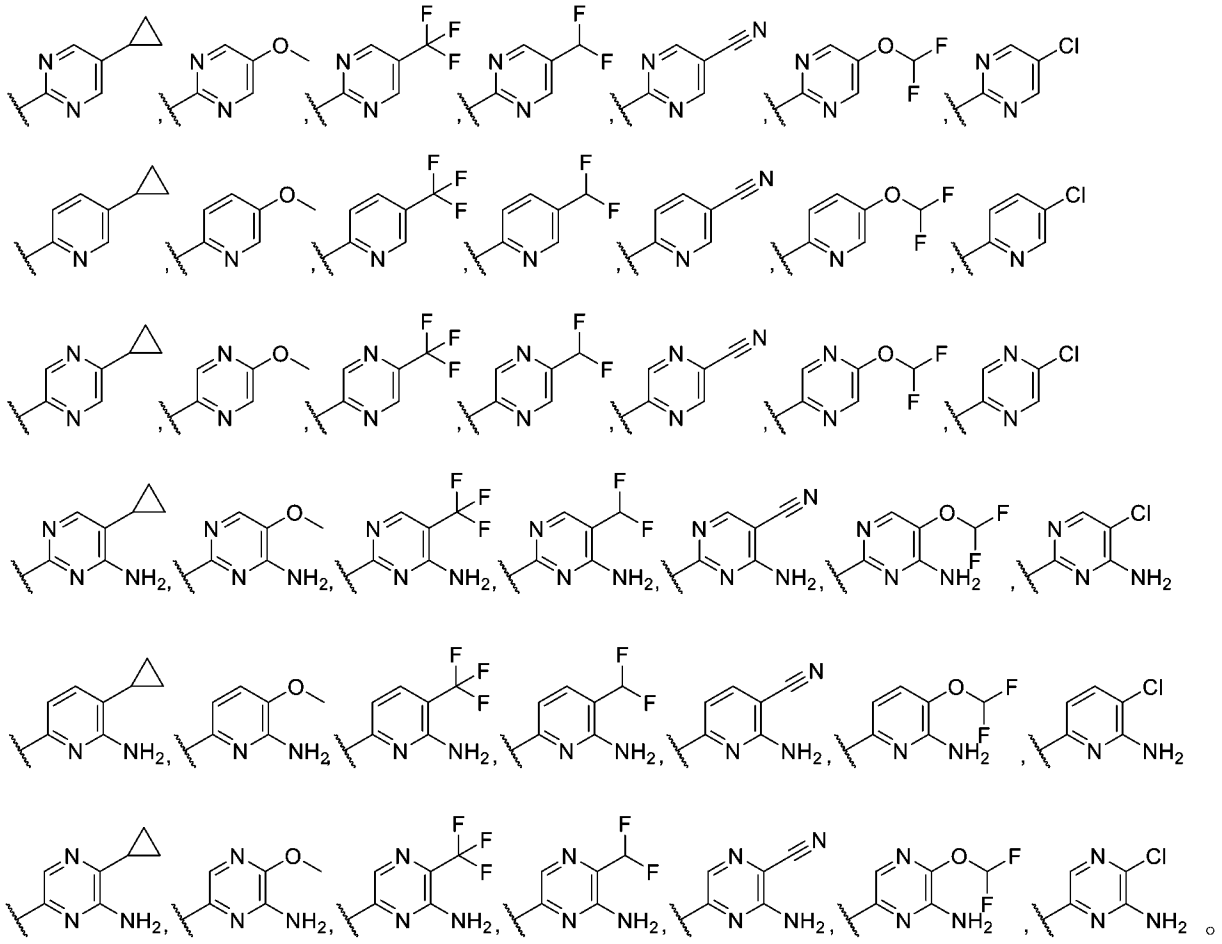
【請求項125】如請求項122之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Z係選自：



；其中w係零至三（含）；且t係零至四（含），其中R^{13}結合至Z上之任何可取代位置。

【請求項126】如請求項125之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中w係一至二（含）；且t係一至三（含）。

【請求項127】如請求項126之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Z係選自：

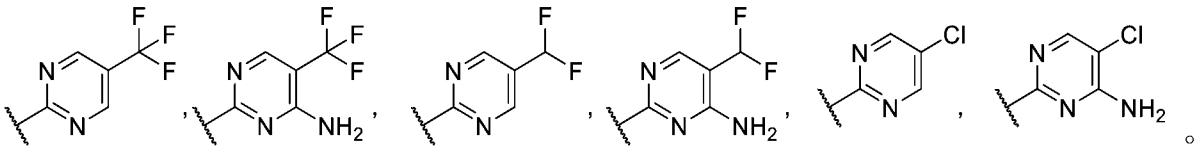


【請求項128】如請求項127之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{13}係獨立地選自由下列所組成之群組：H、鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O- R^{14}、$C(O)$-R^{16}、$C(O)$-$N(R^{17})(R^{18})$、$N(R^{17})(R^{18})$、$N(R^{17})C(O)$-R^{16}、$N(R^{17})C(O)O$- R^{14}、$N(R^{17})S(O)_2(R^{16})$、-$N(R^{17})C(O)$-$N(R^{18})(R^{18})$、-SF_5、$S(O)_2R^{16}$、$S(O)_2N(R^{17})(R^{18})$、$S(O)(NH)R^{17}$、

$S(O)(NR^{17})NR^{18}$、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、及C_{2-9}炔基。其中任何烷基、烯基、或炔基可選地經一或多個R^{13}取代。

【請求項129】如請求項128之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{13}係獨立地選自由下列所組成之群組：H、鹵基、NH_2、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、$OCHF_2$、OCF_3、CN、O-R^{14}、及C(O)-R^{16}。

【請求項130】如請求項129之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Z係選自：



【請求項131】如請求項117之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中A係O。

【請求項132】如請求項131之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^1係選自由鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、及C(O)-R^{14}所組成之群組。

【請求項133】如請求項132之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^1係CF_3。

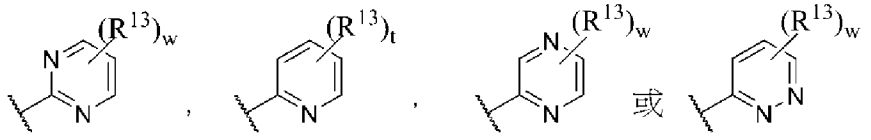
【請求項134】如請求項133之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中L^4係C。

【請求項135】如請求項134之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{7a}及R^{7b}各係H。

【請求項136】如請求項134之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{7a}及R^{7b}各係CH_3。

【請求項137】如請求項134之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{7a}係CH_3且R^{7b}係H。

【請求項138】如請求項134之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Z係選自：



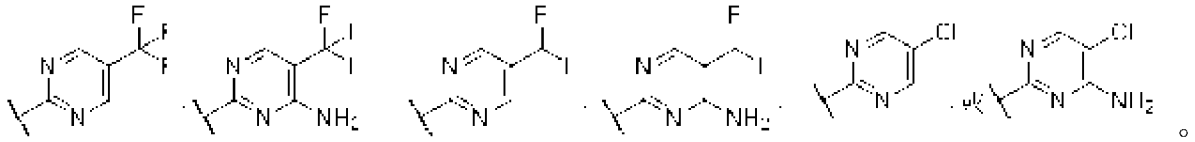
；其中w係零至三（含）；且t係零至四（含），其中R^{13}結合至Z上之任何可取代位置。

【請求項139】如請求項138之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中w係一至二（含）；且t係一至三（含）。

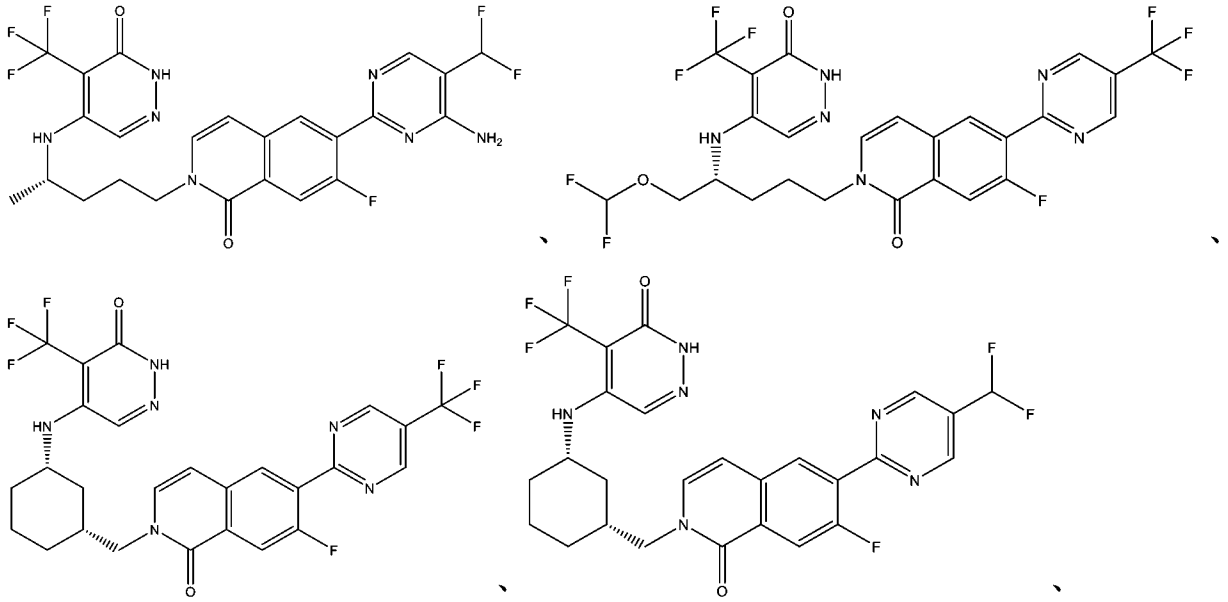
【請求項140】如請求項139之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{13}係獨立地選自由下列所組成之群組：H、鹵基、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、NO_2、CN、O- R^{14}、C(O)-R^{16}、C(O)-N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})(R^{18})、N(R^{17})C(O)-R^{16}、N(R^{17})C(O)O- R^{14}、N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16})、-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})、-SF_5、S(O)$_2$$R^{16}$、S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$)、S(O)(NH)$R^{17}$、S(O)(N$R^{17}$)N$R^{18}$、$C_{1-9}$烷基、$C_{2-9}$烯基、及$C_{2-9}$炔基。其中任何烷基、烯基、或炔基可選地經一或多個$R^{13}$取代。

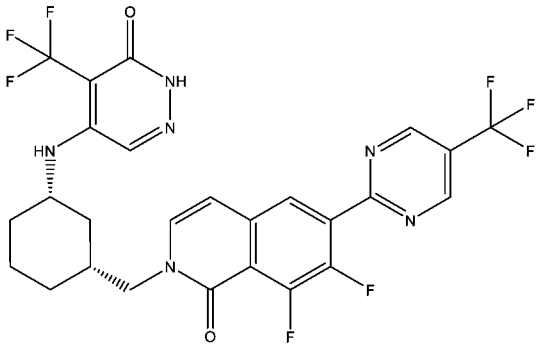
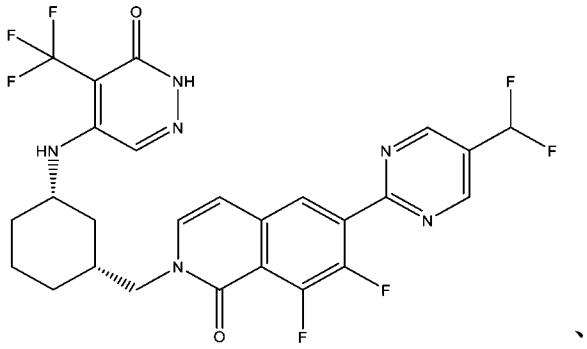
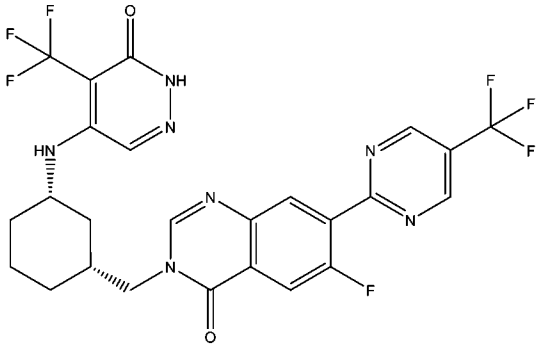
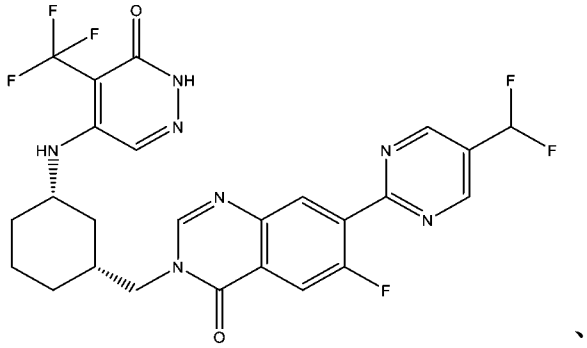
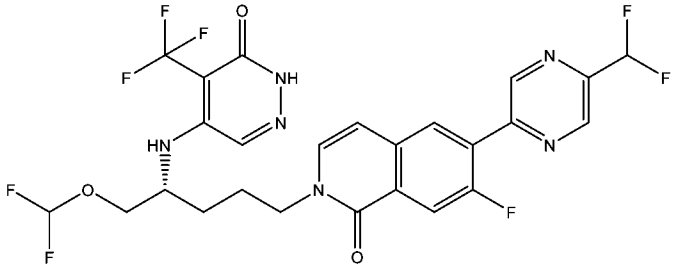
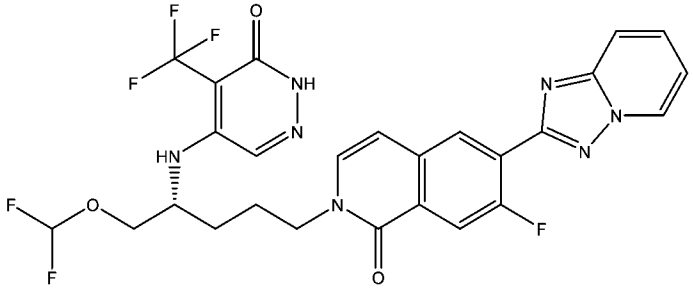
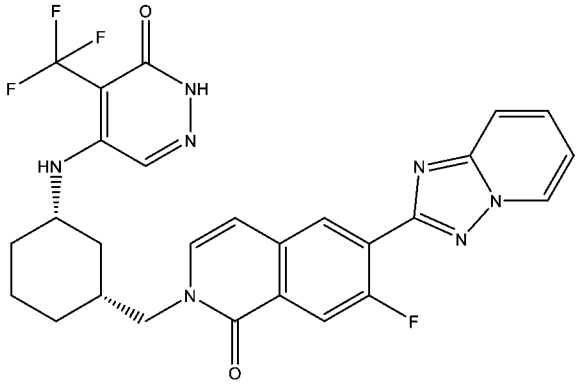
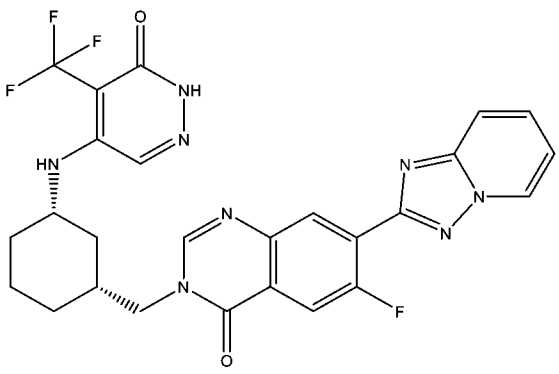
【請求項141】如請求項140之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中R^{13}係獨立地選自由下列所組成之群組：H、鹵基、NH_2、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、OCH_3、$OCHF_2$、OCF_3、CN、O-R^{14}、及C(O)-R^{16}。

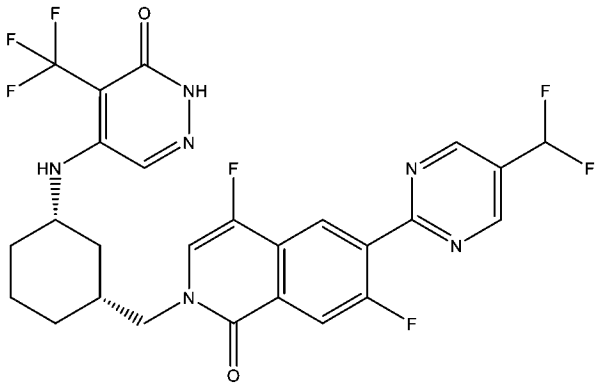
【請求項142】如請求項141之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其中Z係：



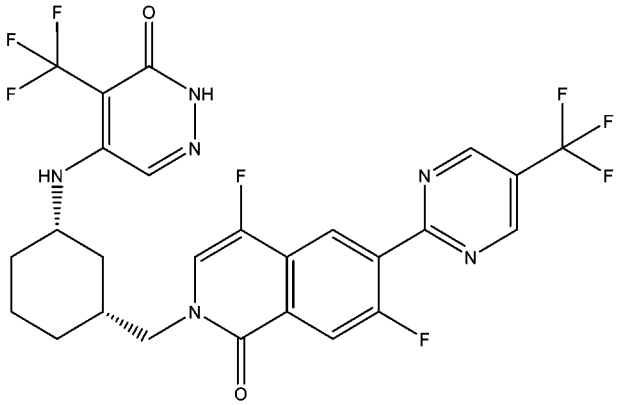
【請求項143】一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，選自由下列所組成之群組：



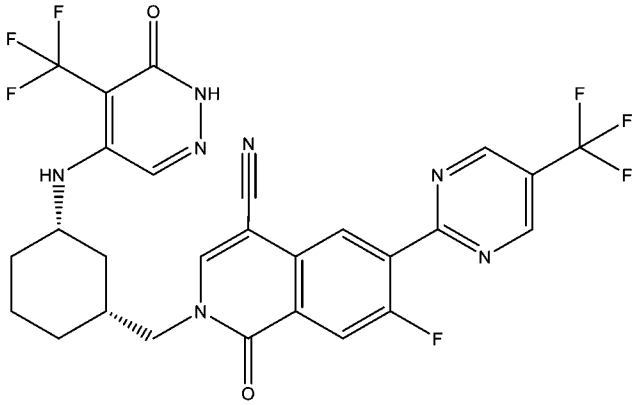

、

、

、

、

、

、

、

、



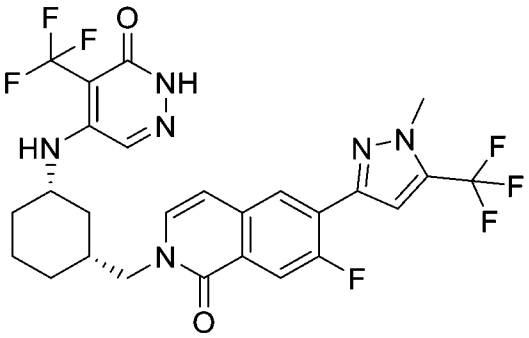
、



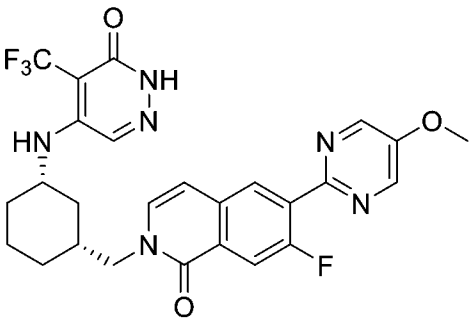
、



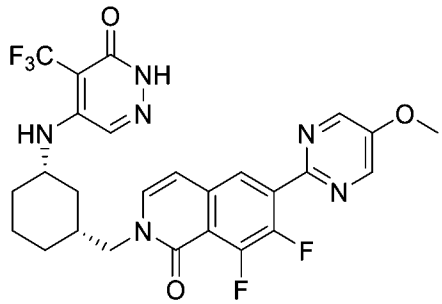
、



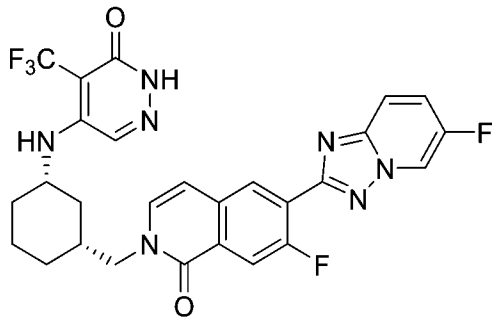
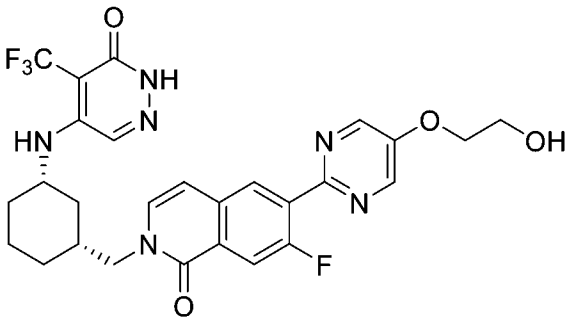
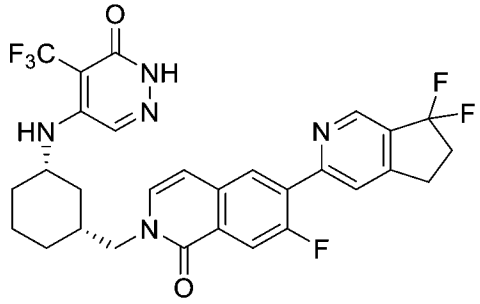
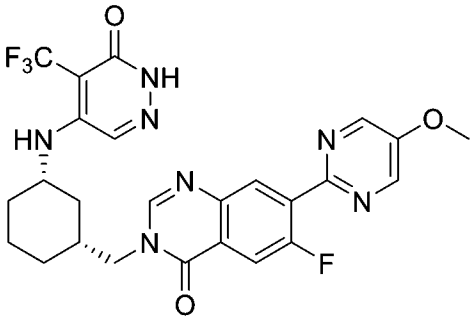
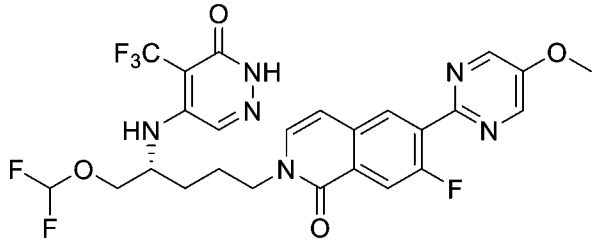
、



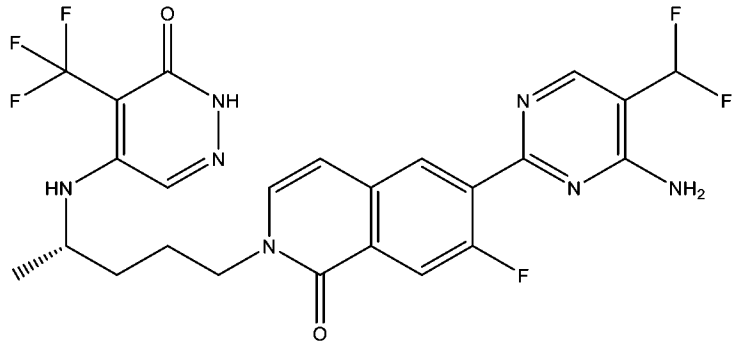
、



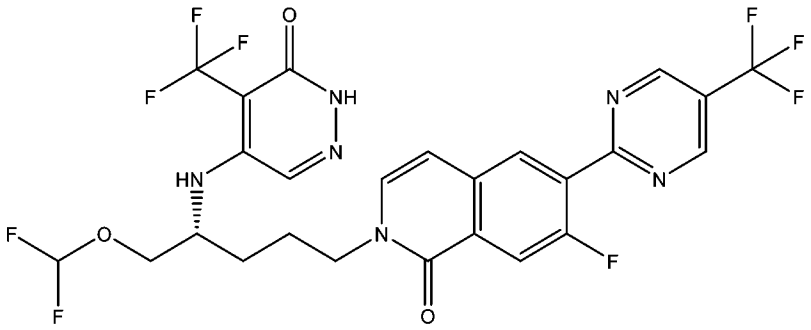
、


、

、

、

、及

。

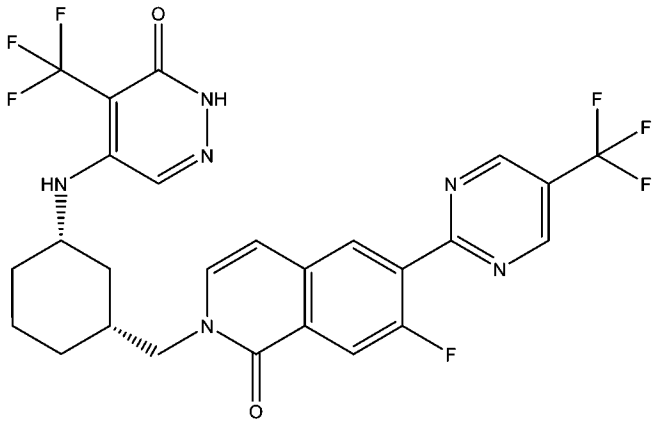
【請求項144】如請求項143之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其係：


。

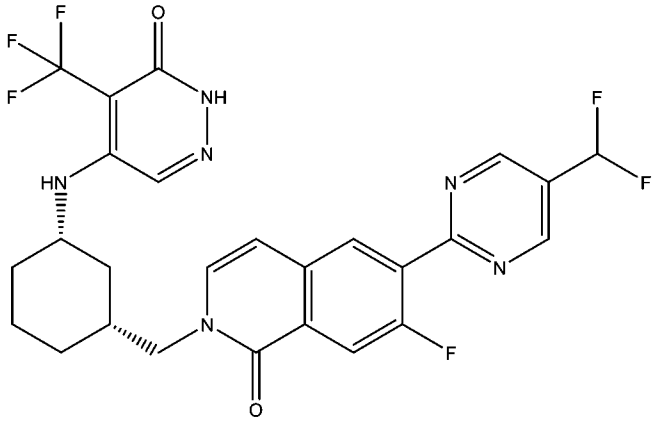
【請求項145】如請求項143之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其係：



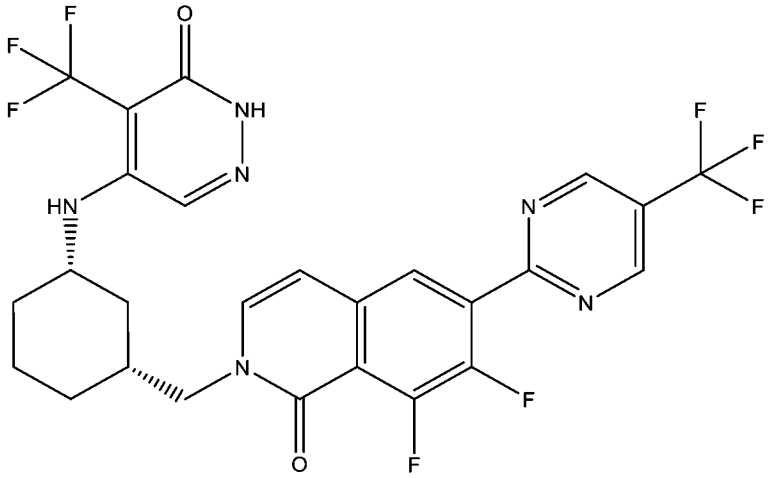
【請求項146】如請求項143之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其係：



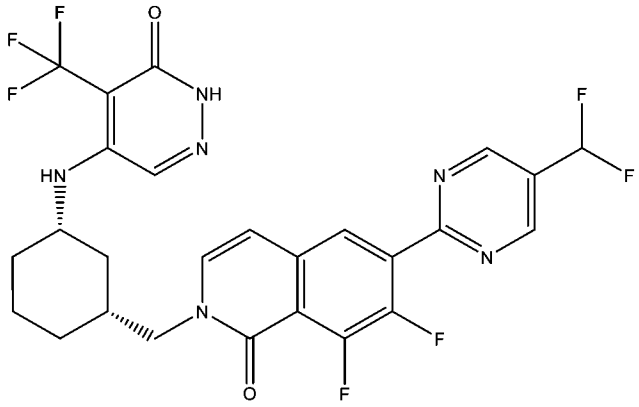
【請求項147】如請求項143之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其係：



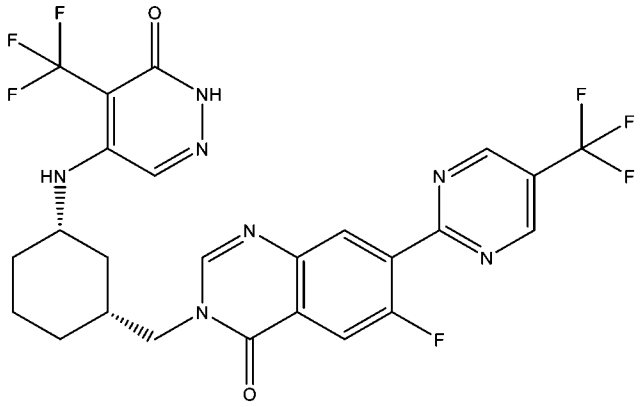
【請求項148】如請求項143之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其係：



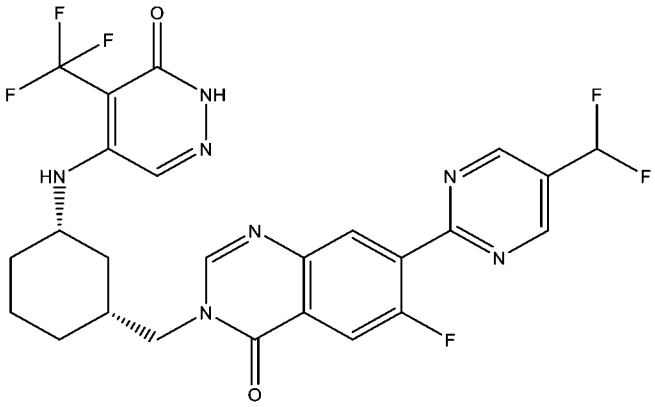
【請求項149】如請求項143之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其係：



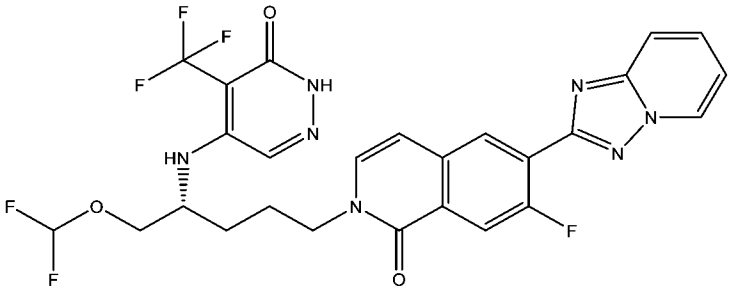
【請求項150】如請求項143之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其係：



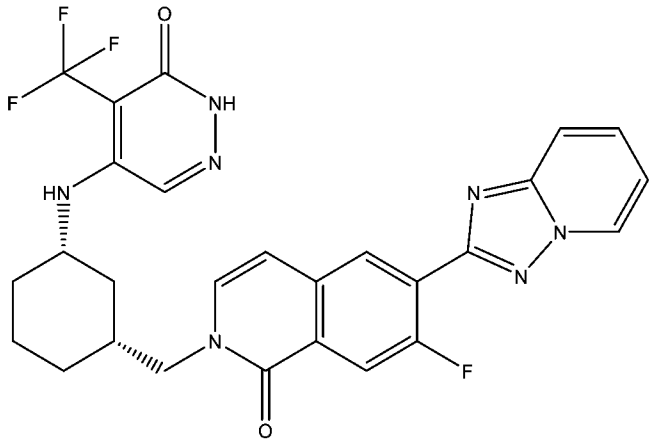
【請求項151】如請求項143之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其係：



【請求項152】如請求項143之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其係：

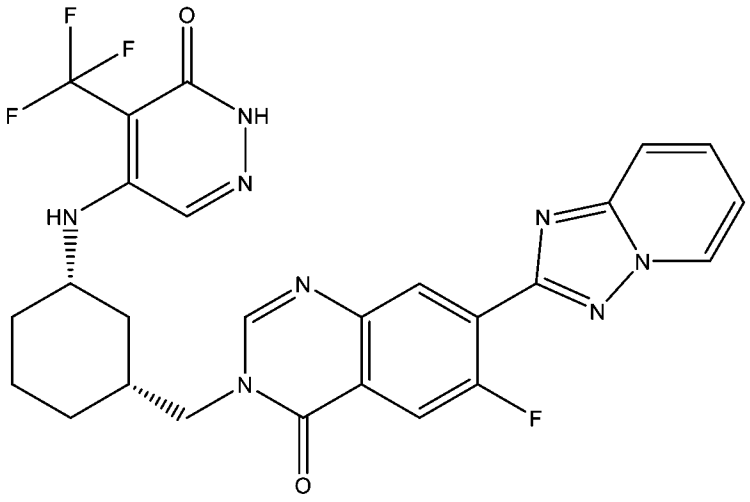


【請求項153】如請求項143之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其係：



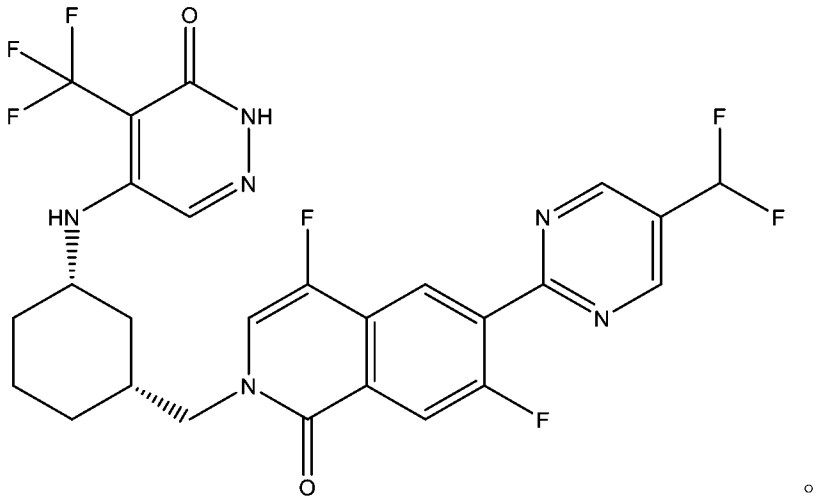
。

【請求項154】如請求項143之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其係：

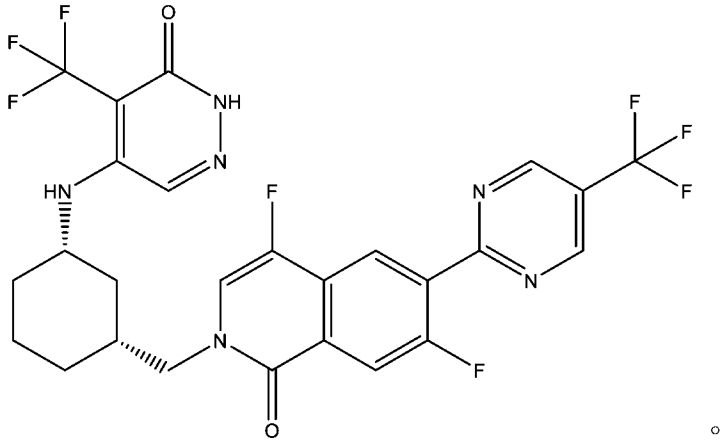


。

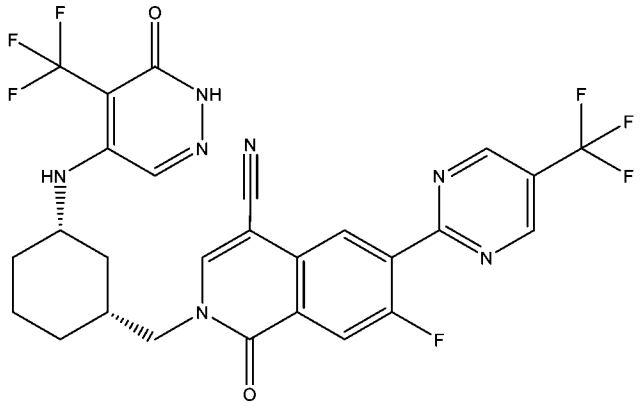
【請求項155】如請求項143之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其係：



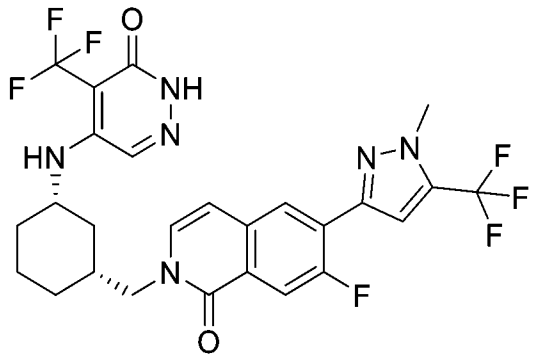
【請求項156】如請求項143之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其係：



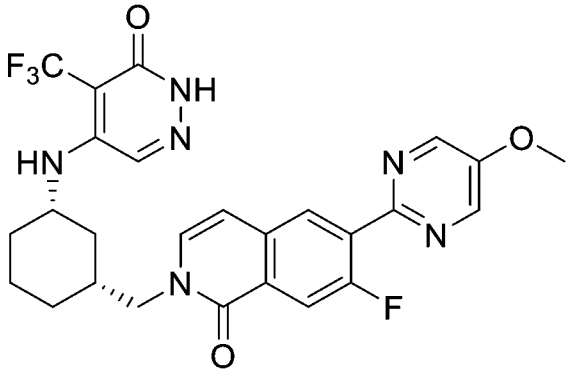
【請求項157】如請求項143之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其係：



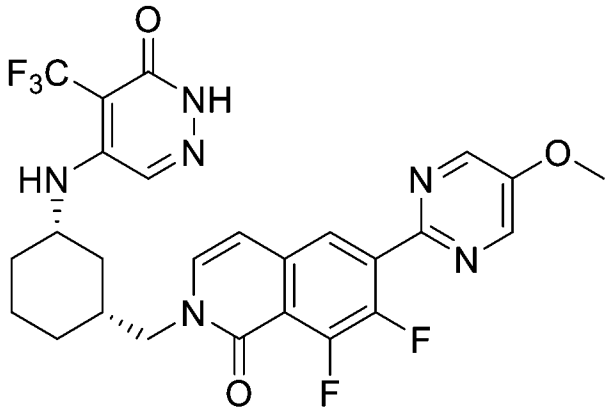
【請求項158】如請求項143之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其係：



【請求項159】如請求項143之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其係：

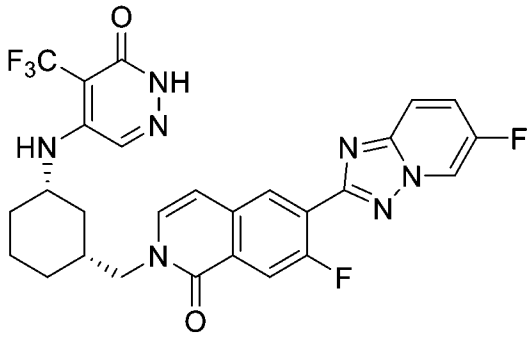


【請求項160】如請求項143之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其係：



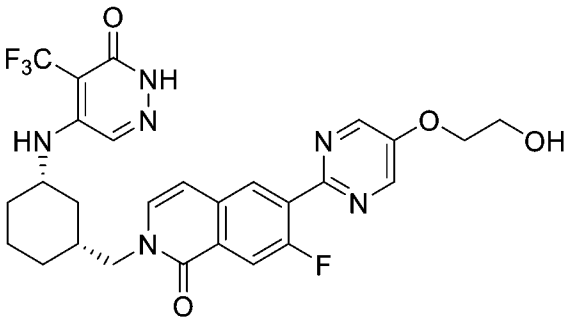
。

【請求項161】如請求項143之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其係：



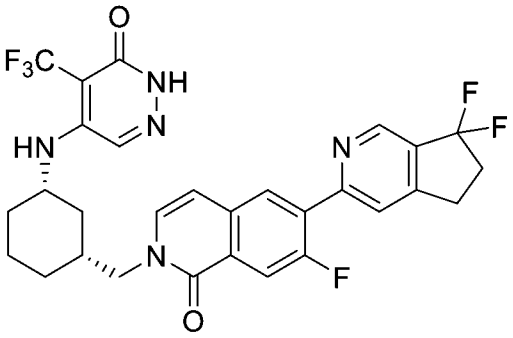
。

【請求項162】如請求項143之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其係：



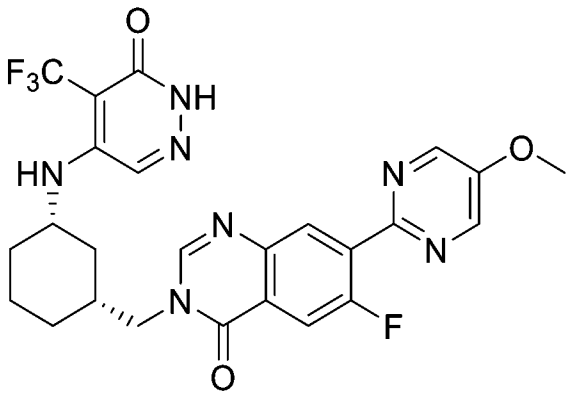
。

【請求項163】如請求項143之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其係：



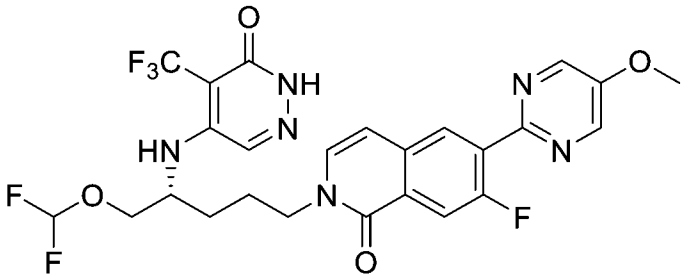
。

【請求項164】如請求項143之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其係：



。

【請求項165】如請求項143之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物，其係：



。

【請求項166】一種醫藥組成物，其包含如請求項1至164中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物、及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項167】一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投予如請求項1至164中任一項之化合物或如請求項165之醫藥組成物、或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或互變異構物。

【請求項168】一種醫藥組成物，其包含如請求項1至157中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或氘化類似物、及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項169】一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投予如請求項1至157中任一項之化合物、或如請求項158之醫藥組成物、或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或互變異構物。