



(21)申請案號：109109065

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 03 月 18 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/03/29

美國

62/825,924

(71)申請人：瑞典商阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：楊 斌 YANG, BIN (US)；海豪 湯瑪士 喬治 克里斯多福 HAYHOW, THOMAS GEORGE CHRISTOPHER (GB)；弗倫 夏琳 FALLAN, CHARLENE (GB)；史考特 詹姆士 史都華 SCOTT, JAMES STEWART (GB)；迪內 庫拉 DIENE, COURA (GB)；巴蘭 伯納德 克里斯多夫 BARLAAM, BERNARD CHRISTOPHE (FR)；尼辛克 喬翰斯 威爾翰默斯 馬里亞 NISSINK, JOHANNES WILHELMUS MARIA (NL)

(74)代理人：陳長文

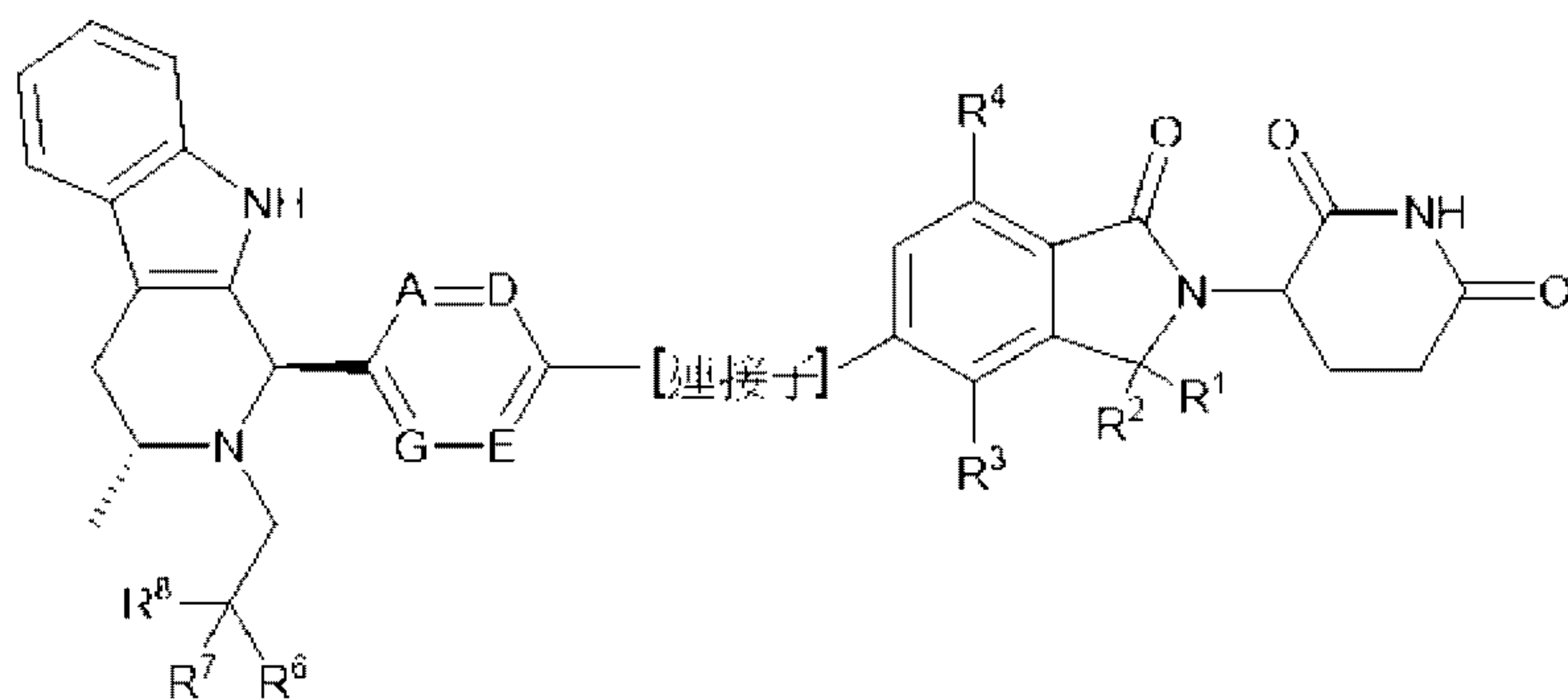
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 142 頁

(54)名稱

化合物及它們在治療癌症中之用途

(57)摘要

本說明書總體上關於具有式 (I) 之化合物：及其藥學上可接受的鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、連接子、A、G、D 和 E 具有本文定義的含義中之任一種。本說明書還關於此類化合物及其藥學上可接受的鹽在治療人體或動物體之方法中，例如在預防或治療癌症中之用途。本說明書還關於參與制備此類化合物之方法及中間體化合物，並且關於含有此類化合物之藥物組成物。



(I)

The specification generally relates to compounds of Formula (I): and pharmaceutically acceptable salts thereof, where R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , Linker, A, G, D and E have any of the meanings defined herein. This specification also relates to the use of such compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof in methods of treatment of the human or animal body, for example in prevention or treatment of cancer.

(I)

(I)

202102497

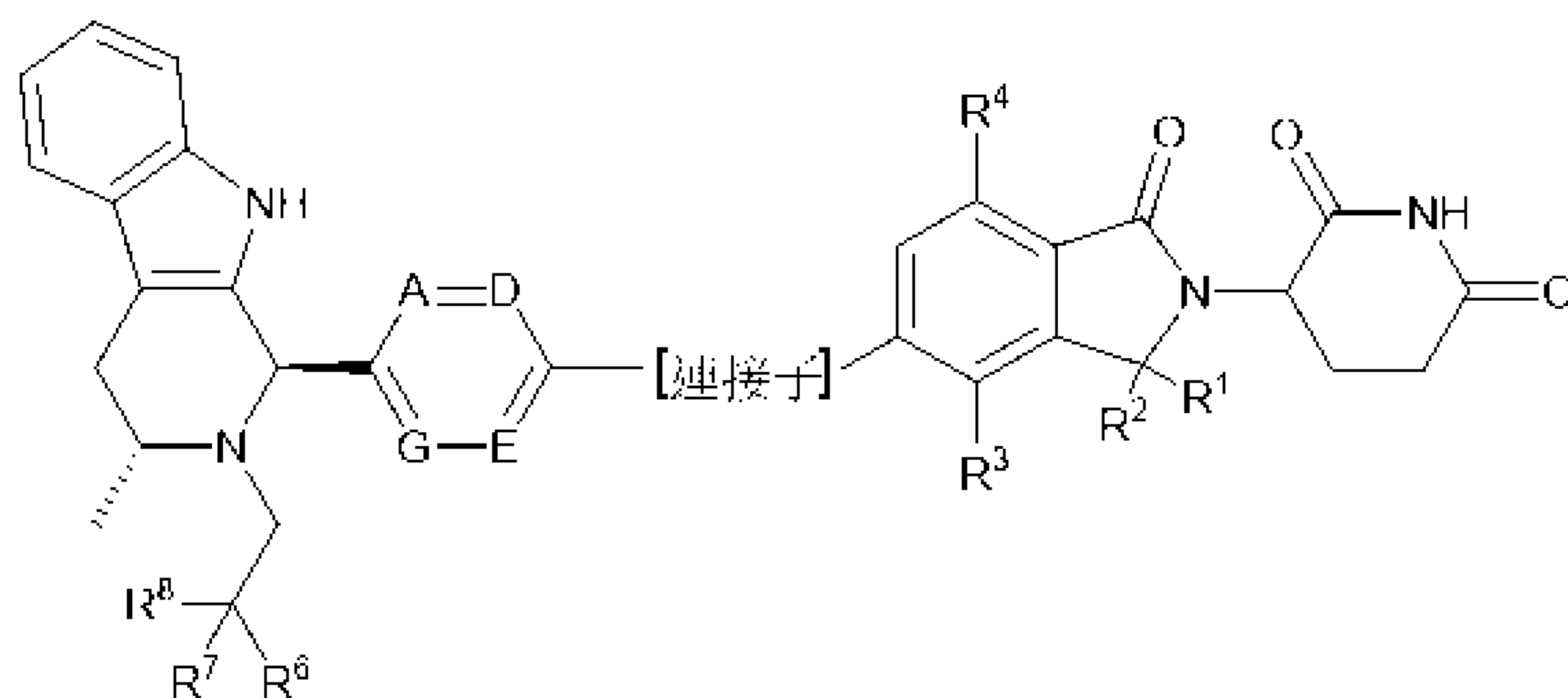
【發明摘要】

【中文發明名稱】 化合物及它們在治療癌症中之用途

【英文發明名稱】 Compounds and Their Use in Treating Cancer

【中文】

本說明書總體上關於具有式 (I) 之化合物：及其藥學上可接受的鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、連接子、A、G、D和E具有本文定義的含義中之任一種。本說明書還關於此類化合物及其藥學上可接受的鹽在治療人體或動物體之方法中，例如在預防或治療癌症中之用途。本說明書還關於參與制備此類化合物之方法及中間體化合物，並且關於含有此類化合物之藥物組成物。

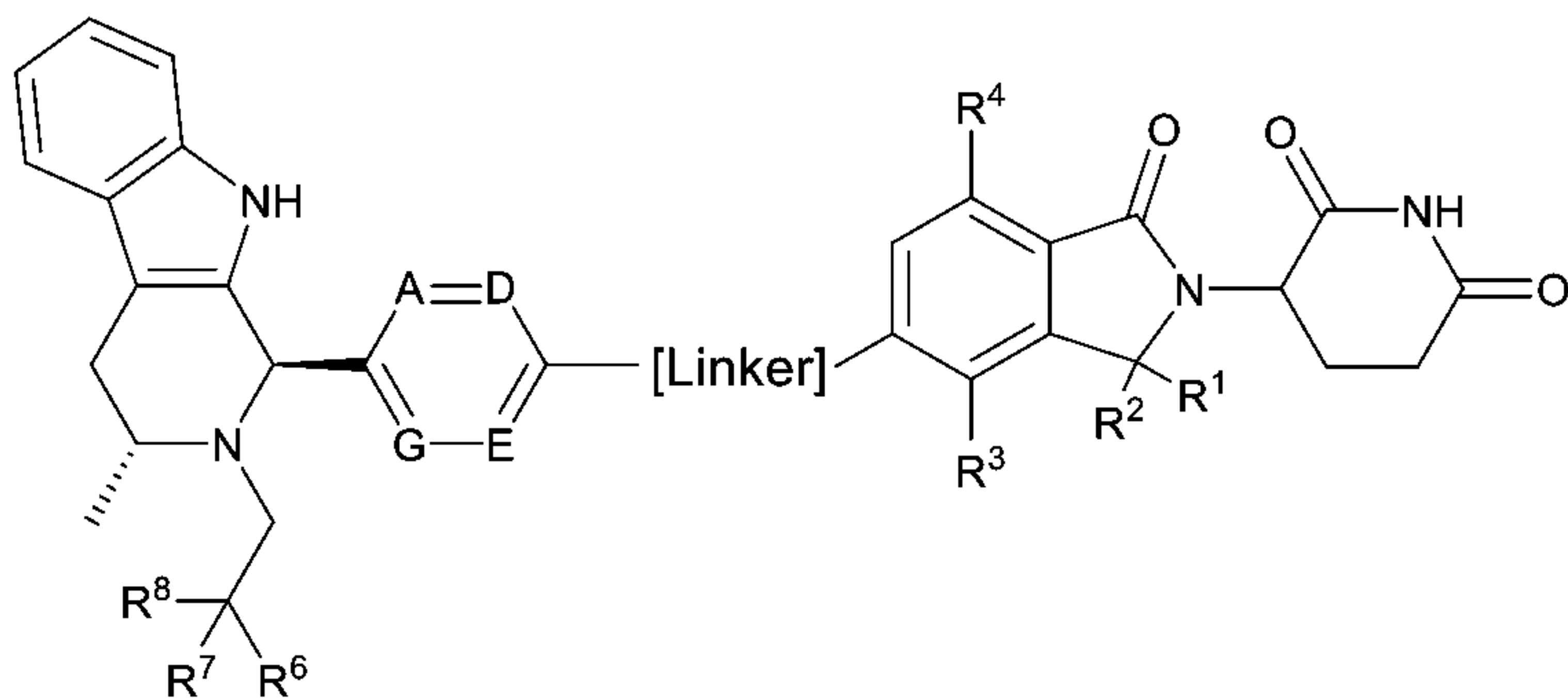


(I)

【英文】

The specification generally relates to compounds of Formula (I): and pharmaceutically acceptable salts thereof, where R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , Linker, A, G, D and E have any of the meanings defined herein. This specification also relates to the use of such compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof in methods of treatment of the human or animal body, for example in prevention or treatment of cancer. This

specification also relates to processes and intermediate compounds involved in the preparation of such compounds and to pharmaceutical compositions containing them.

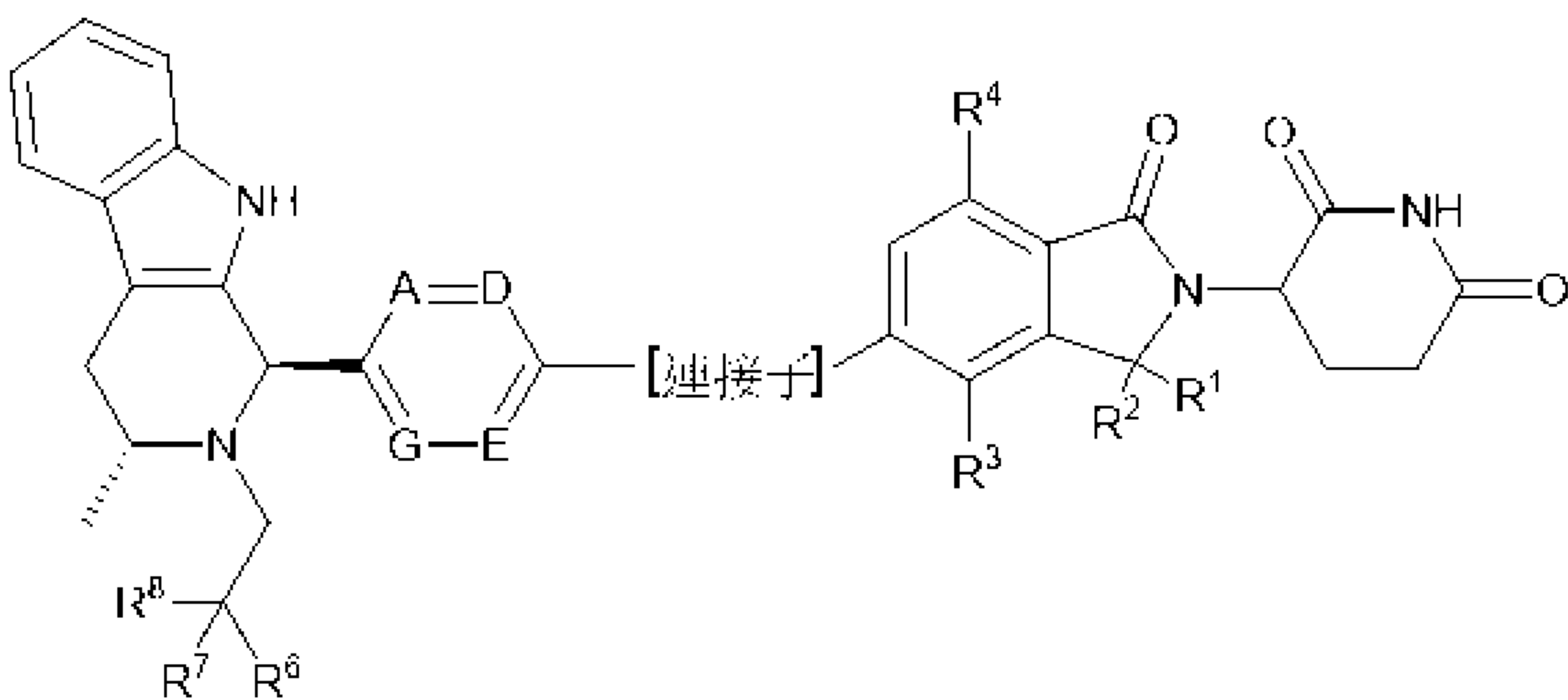


(I)

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 化合物及它們在治療癌症中之用途

【英文發明名稱】 Compounds and Their Use in Treating Cancer

【技術領域】

【0001】 已經發現本說明書的化合物具有強力抗腫瘤活性，可用於抑制由惡性疾病引起的不受控制之細胞增殖。本說明書的化合物最少藉由充當蛋白水解靶向嵌合體（**PROTAC**）以選擇性降解雌激素受體 α 來提供抗腫瘤作用。例如，本說明書的化合物可以經由降解在許多不同乳癌細胞系（例如針對**MCF-7**、**CAMA-1**和/或**BT474**乳癌細胞系）中的雌激素受體的能力來展示抗腫瘤活性。此類化合物可以預期更適用作治療劑，特別是適用於治療癌症。本說明書還關於參與制備所述化合物之方法和中間體化合物，並且關於含有所述化合物的藥物組成物。

【先前技術】

【0002】 雌激素受體 α （**ER α** 、**ESR1**、**NR3A**）和雌激素受體 β （**ER β** 、**ESR2**、**NR3b**）係類固醇激素受體，該等類固醇激素受體係大細胞核受體家族的成員。**ER α** 在結構上類似於所有細胞核受體，係由六個功能結構域（命名為**A-F**）構成的（**Dahlman-Wright**等人, *Pharmacol. Rev.*[藥理學評論], 2006, 58:773-781），並且被分類為配位基依賴性轉錄因子，因為在其與特異性配位基（雌性類固醇激素**17 β** 雌二醇）締合之後，該複合物結合至命名為雌激素受體元件（**ERE**）的基因組序列中，並且與共調控因子相互作用來調節靶基因的轉錄。**ER α** 基因位於

6q25.1上並且編碼595AA蛋白，並且由於替代性剪接和翻譯起始位點，可以產生多種同種型。除了DNA結合結構域(結構域C)和配位基結合結構域(結構域E)，該受體還含有N末端(A/B)結構域、連接C和E結構域的鉸鏈(D)結構域以及C末端延伸(F結構域)。雖然ER α 和ER β 的C和E結構域係相當保守的(分別為96%和55%胺基酸同一性)，但A/B、D和F結構域的保守性差(低於30%胺基酸同一性)。這兩種受體都參與女性生殖道的調節和發育，並且此外在中樞神經系統、心血管系統和骨代謝中起作用。ER的基因組作用發生在細胞的核中，此時該受體直接地(直接活化或經典途徑)或間接地(間接活化或非經典途徑)結合ERE。在不存在配位基的情況下，ER與熱休克蛋白Hsp90和Hsp70締合，並且該締合的分子伴侶機制穩定配位基結合結構域(LBD)，使得其可接近配位基。配位基化的ER從熱休克蛋白中解離，導致受體構象變化，從而允許二聚化、DNA結合、與共活化因子或共阻抑因子相互作用並調節靶基因表現。在非經典途徑中，AP-1和Sp-1係被受體的兩種同種型所使用以調節基因表現之替代性調控DNA序列。在這個實例中，ER不直接與DNA相互作用，但藉由與其他DNA結合之轉錄因子例如c-Jun或c-Fos相締合(Kushner等人, Pure Applied Chemistry [純粹與應用化學] 2003, 75:1757-1769)。ER影響基因轉錄之精確機制瞭解很少，但似乎由DNA結合的受體募集之多種細胞核因子介導。共調控因子的募集主要是由兩個蛋白表面AF2和AF1介導的，AF2和AF1分別位於E-結構域和A/B結構域中。AF1係由生長因子調控的並且其活性取決於細胞和啟動子環境，然而AF2完全依賴於配位基結合活性。雖然兩個結構域可以獨立地發揮作用，但最大ER轉錄活性係藉由經由兩個結構域的協同相互作用實現的(Tzukerman等人, Mol.

Endocrinology [分子內分泌學], 1994, 8:21-30)。雖然ER被認為係轉錄因子，但它們還可以藉由非基因組機制發揮作用，如藉由在雌二醇投與之後在對於基因組作用被認為太快的時標中在組織中的快速ER作用所證明的。負責雌激素快速作用的受體係相同的核ER還是不同的G蛋白偶聯類固醇受體係仍不清楚的（Warner等人, Steroids [類固醇] 2006 71:91-95），但已經鑒定出越來越多的雌二醇誘導的途徑，例如MAPK/ERK途徑和內皮氧化氮合酶的活化和PI3K/Akt途徑。除了配位基依賴性途徑，ER α 還已經顯示藉由AF-1具有配位基獨立性活性，AF-1藉由生長因子傳訊例如胰島素樣生長因子1 (IGF-1)和表皮生長因子(EGF)與MAPK的刺激相關聯。AF-1的活性依賴於Ser118的磷酸化並且ER與生長因子傳訊之間的交互作用的實例係藉由MAPK響應於生長因子如IGF-1和EGF的Ser118的磷酸化（Kato等人, Science [科學], 1995, 270:1491-1494）。

【0003】大量的在結構上不同的化合物已經顯示結合至ER。一些化合物如內源性配位基雌二醇充當受體促效劑，然而其他競爭性地抑制雌二醇結合並且充當受體拮抗劑。該等化合物可以被分成2種類別，這取決於它們的功能效應。選擇性雌激素受體調節劑（SERM）如它莫西芬（tamoxifen）具有充當受體促效劑和拮抗劑兩者的能力，取決於細胞和啟動子環境以及靶向的ER同種型。例如它莫西芬在乳腺中充當拮抗劑，但在骨、心血管系統和子宮中充當部分促效劑。所有SERM似乎充當AF2拮抗劑並且藉由AF1衍生其部分促效劑特徵。第二組（以氟維司群作為實例）被分類為完全拮抗劑，並且經由AF1和AF2結構域的完全抑制藉由在針對化合物結合的配位基結合結構域（LBD）中誘導獨特構象變化（其導致螺旋12與LBD的其餘部分之間的相互作用完全消除，從而阻斷輔因子募集）

能夠阻斷雌激素活性（ Wakeling 等人，Cancer Res. [癌症研究], 1991, 51:3867-3873；Pike等人, Structure [結構], 2001, 9:145-153）。

【0004】 ER α 的細胞內水平在雌二醇的存在下藉由泛素/蛋白酶體（Ub/26S）途徑來下調。配位基化的ER α 的聚泛素化藉由至少三種酶來催化；經泛素活化酶E1活化的泛素藉由E3泛素連接酶經由異肽鍵與具有離胺酸殘基的E2 軛合酶（conjugating enzyme）軛合，並且然後聚泛素化的ER α 被導向蛋白酶體用於降解。雖然ER依賴性轉錄調節和ER的蛋白酶體介導的降解係相關的（Lonard 等人, Mol. Cell [分子細胞], 2000 5:939-948），但轉錄本身不是ER α 降解所必需的，並且轉錄起始複合物的組裝足以靶向ER α 用於細胞核蛋白酶體的降解。此雌二醇誘導的降解過程被認為對其響應於細胞增殖、分化和代謝之要求而快速活化轉錄的能力係必需的（Stenoien等人, Mol. Cell Biol.[分子細胞生物學], 2001, 21:4404-4412）。氟維司群（Fulvestrant）還被分類為選擇性雌激素受體降解劑（SERD），它係也可以經由26S蛋白酶體途徑誘導ER α 的快速下調的拮抗劑之子集。相反，SERM如它莫西芬可以增加ER α 水平，雖然對轉錄的作用類似於針對SERD所見到的。

【0005】 PROTAC 係含有藉由連接子（linker）連接在一起的兩個小分子結合部分之異雙官能分子。小分子配位基之一被設計成以高親和力結合至細胞內的靶蛋白，而另一個配位基能夠以高親和力結合至 E3 連接酶。在細胞中，PROTAC 找出感興趣的靶蛋白並且選擇性結合至該蛋白。PROTAC 然後將特異性 E3 連接酶募集到靶蛋白以與保持緊密靠近的靶蛋白和 E3 連接酶形成三元複合物。E3 連接酶然後將 E2 軛合酶募集到三元複合物。E2 然後能夠使靶蛋白泛

素化，從而標記該蛋白上的可用離胺酸殘基，並且然後從三元複合物解離。E3 然後可以募集另外的 E2 分子，使得靶蛋白聚泛素化，從而標記藉由細胞蛋白酶體機制進行潛在降解的靶蛋白。PROTAC 然後能夠與靶蛋白解離並開啟另一個催化循環。聚泛素化靶蛋白然後被蛋白酶體識別並降解。在此，靶向 ER 以用於降解的指定 PROTAC 含有連接子一端處的 ER 配位基部分和另一端處的 E3 連接酶（如 cereblon，CRBN）配位基。在細胞中，ER PROTAC 將 CRBN E3 連接酶選擇性募集到 ER 並且導致藉由 Ub/26S 系統降解 ER。

【0006】大約 70% 的乳癌表現 ER 和/或孕酮受體，意味著在生長方面該等腫瘤細胞依賴激素。其他癌症如卵巢癌和子宮內膜癌也被認為在生長方面依賴於 ER α 傳訊。用於此類患者的療法可藉由以下來抑制 ER 傳訊：拮抗配位基與 ER 的結合，例如用於在絕經期前和絕經期後兩種情況下治療早期和晚期 ER 陽性乳癌的它莫西芬；拮抗和下調 ER α ，例如用於在儘管用它莫西芬或芳香酶抑制劑療法但仍有進展的女性中治療乳癌的氟維司群；或者阻斷雌激素合成，例如用於治療早期和晚期 ER 陽性乳癌的芳香酶抑制劑。儘管該等療法對乳癌治療具有極其積極影響，但腫瘤表現 ER 的相當大數目的患者展示對存在的 ER 療法的從頭（de novo）抗性或對該等療法隨著時間發展的抗性。已經描述了幾種不同機制來解釋對第一次它莫西芬療法的抗性，其主要涉及它莫西芬從充當拮抗劑向充當促效劑的轉變，這係藉由某些輔因子更低親和力地結合至藉由該等輔因子的過度表現被偏置（off-set）的它莫西芬-ER α 複合物，或藉由第二位點的形成，該等第二位點促使它莫西芬-ER α 複合物與通常不結合至該複合物的輔因子的相互作用。由於表現驅動它莫西芬-ER α 活性的特定輔因子的細胞的過度生

長，抗性可能因此出現。還有可能其他生長因子傳訊途徑直接活化該 ER 受體或共活化因子，以驅動獨立於配位基傳訊的細胞增殖。

【0007】最近，在ESR1中的突變已經在轉移性ER陽性患者衍生的腫瘤樣本和患者衍生的異種移植模型（PDX）中在從17%-25%變化的頻率下被鑒定為可能的抗性機制。該等突變在導致突變功能蛋白的配位基結合結構域中係主要地，但非排他性地；胺基酸變化的實例包括Ser463Pro、Val543Glu、Leu536Arg、Tyr537Ser、Tyr537Asn和Asp538Gly，其中在胺基酸537和538處的變化構成大多數當前描述的變化。該等突變先前在癌症基因組圖譜數據庫（Cancer Genome Atlas database）中表徵的原發性乳腺樣本的基因組中未檢測到。在對於ER表現陽性的390個原發性乳癌樣本中，在ESR1中沒有檢測到單突變（Cancer Genome Atlas Network [癌症基因組圖譜網路], 2012 Nature [自然] 490: 61-70）。該等配位基結合結構域突變被認為已經發展為對芳香酶抑制劑內分泌療法的抗性響應，因為在不存在雌二醇的情況下，該等突變型受體顯示出基本的轉錄活性。在胺基酸537和538處突變的ER的晶體結構顯示兩種突變體都有利於ER的促效劑構象，這係藉由改變螺旋12的位置以允許共活化因子募集並且由此模擬促效劑活化的野生型ER。公開數據已經顯示內分泌療法如它莫西芬和氟維司群仍然可以結合至ER突變體並且在某種程度上抑制轉錄活化，並且氟維司群能夠降解Tyr537Ser，但可能需要更高劑量用於完全受體抑制（Toy等人, Nat. Genetics [自然遺傳學] 2013, 45: 1439-1445；Robinson等人, Nat. Genetics [自然遺傳學] 2013, 45: 1446-1451；Li, S.等人 Cell Rep. [細胞報告] 2013, 4, 1116-1130）。因此可行

的是某些具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽（如下文所述）將能夠拮抗突變型ER，儘管在此時期未知ESR1突變是否與改變的臨床結果相關聯。

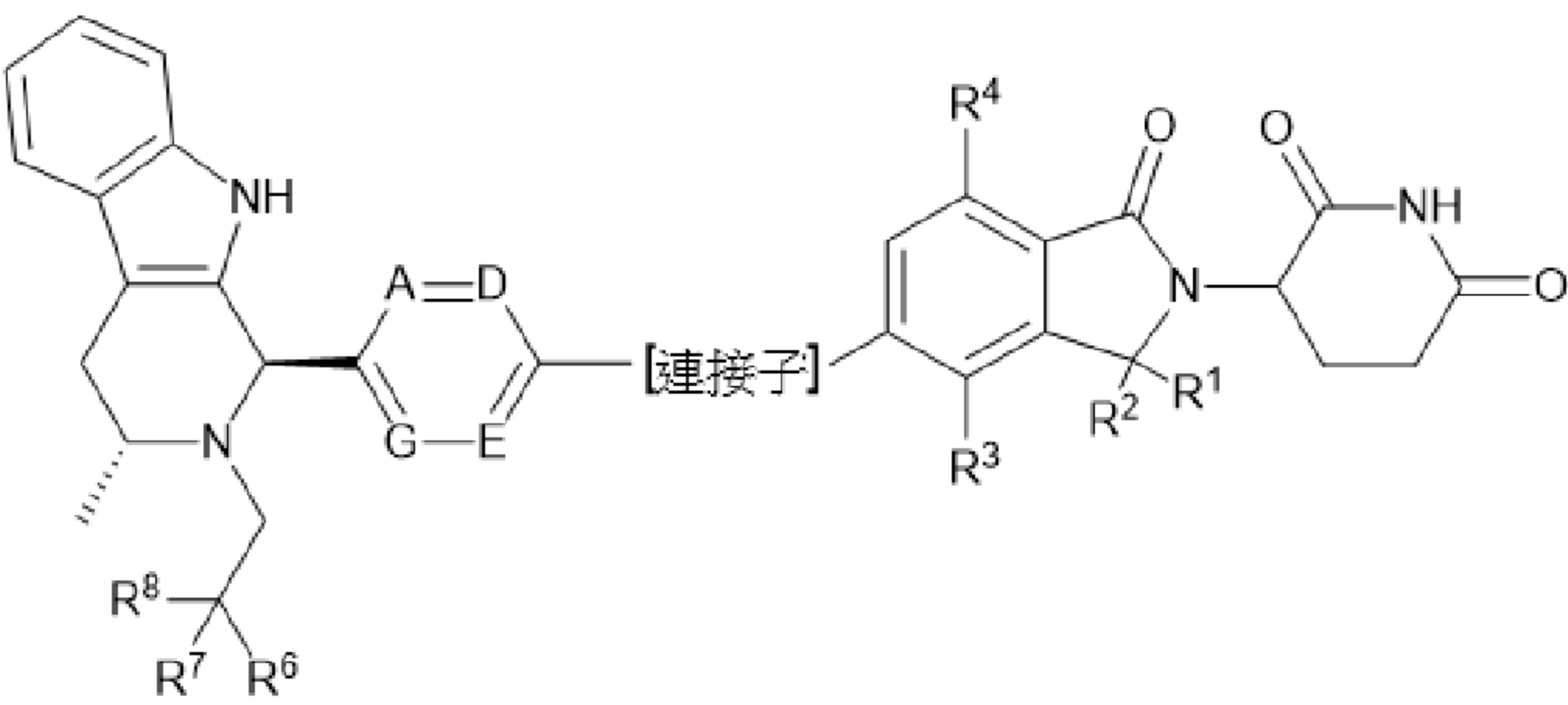
【0008】 不管發生哪種抗性機制或機制的組合，許多機制仍依賴於ER依賴性活性並且受體的拮抗或降解提供一種抑制ER α 的方式。因此一直需要選擇性降解雌激素受體 α 的療法。

【發明內容】

【0009】 已發現本說明書的化合物藉由誘導ER降解或最少充當ER拮抗劑來提供抗腫瘤作用。本文所述之化合物可以提供與氟維司群相比更大的ER降解並且還可以提供與口服SERD相比更大的ER降解。本說明書的化合物可以預期適用作治療劑，特別是適用於治療癌症。

【0010】 本說明書關於選擇性降解雌激素受體並且具有抗癌活性的某些化合物及其藥學上可接受的鹽。本說明書還關於所述化合物及其藥學上可接受的鹽在治療人體或動物體之方法中，例如在預防或治療癌症中之用途。本說明書還關於參與制備所述化合物之方法和中間體化合物，並且關於含有所述化合物的藥物組成物。

【0011】 根據本說明書的一個方面，提供了一種具有式 (I) 之化合物：



(I)

或其藥學上可接受的鹽，其中：

A和G獨立地是 CR^5 或N；

D和E獨立地是CH或N；

R^1 係H；

R^2 係H；

或者 R^1 和 R^2 連同它們所附接的碳一起形成羰基；

R^3 係H或OMe；

R^4 係H或OMe；

R^5 獨立地選自H、F、Cl、CN、Me或OMe；

R^6 係H、Me或F；

R^7 係H、Me或F；

或者 R^6 和 R^7 連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基環或氧雜環丁烷基環；

R^8 係H、Me、F、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、CN、 CH_2CN 、 CH_2OMe 、 CH_2OH 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OMe}$ 或 SO_2Me ；

連接子係視需要取代的连接部分，該連接部分包含長度為6至15個碳原子的支鏈或非支鏈、環狀或非環狀、飽和或不飽和鏈，其中該等碳原子中的1至6個視需要被獨立地選自O、N和S之雜原子替代。

【0012】 本說明書還部分地描述了藥物組成物，該藥物組成物包含具有式(I)之化合物或其藥學上可接受的鹽，以及至少一種藥學上可接受的賦形劑。

【0013】 本說明書還部分地描述了具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於在療法中使用。

【0014】 本說明書還部分地描述了具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於在治療癌症中使用。

【0015】 本說明書還部分地描述了用於在需要這種治療的溫血動物中治療癌症之方法，該方法包括向該溫血動物投與治療有效量的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

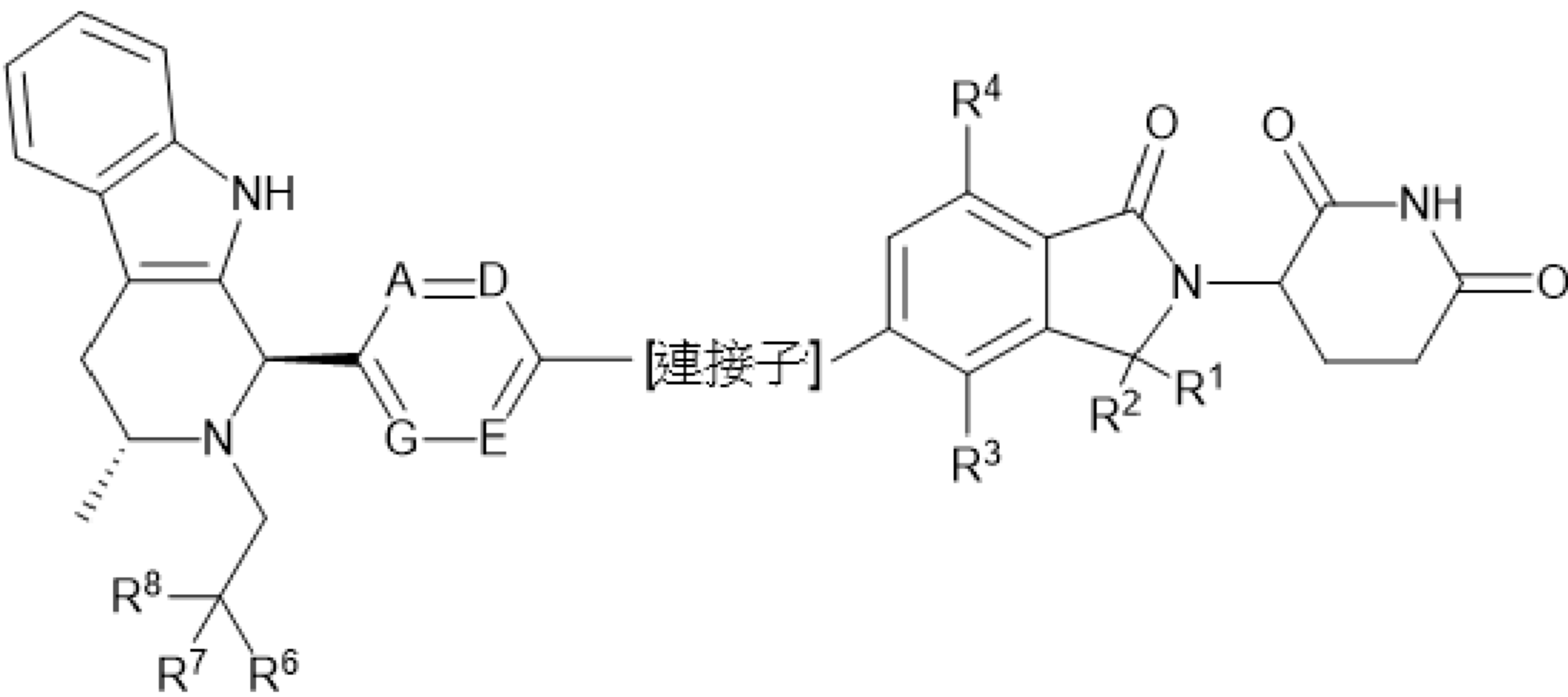
【圖式簡單說明】

【0016】 無

【實施方式】

【0017】 本揭露內容之許多實施方式在整個說明書中詳細描述，並且對於本領域有技術的讀者而言將是明顯的。本揭露內容不被解釋為受限於其任何具體的一個或多個實施方式。

【0018】 在第一方面，提供了一種具有式 (I) 之化合物：



(I)

或其藥學上可接受的鹽，其中：

A和G獨立地是 CR^5 或N；

D和E獨立地是CH或N；

R^1 係H；

R^2 係H；

或者 R^1 和 R^2 連同它們所附接的碳一起形成羰基；

R^3 係H或OMe；

R^4 係H或OMe；

R^5 獨立地選自H、F、Cl、CN、Me或OMe；

R^6 係H、Me或F；

R^7 係H、Me或F；

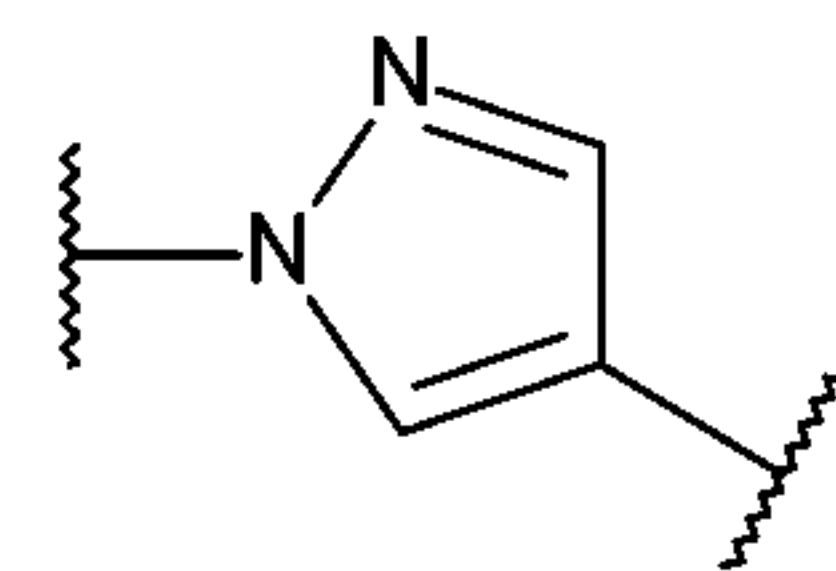
或者 R^6 和 R^7 連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基環或氧雜環丁烷基環；

R^8 係H、Me、F、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、CN、 CH_2CN 、 CH_2OMe 、 CH_2OH 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OMe}$ 或 SO_2Me ；

連接子係視需要取代的连接部分，該连接部分包含長度為6至15個碳原子的支鏈或非支鏈、環狀或非環狀、飽和或不飽和鏈，其中該等碳原子中的1至6個視需要被獨立地選自O、N和S之雜原子替代。

【0019】 當連接子包含環狀鏈，即連接子含有環時，連接子鏈的長度係基

於該環周圍的最短路徑來計算的。例如，如果連接子含有基團



此基團為該鏈長度貢獻3個原子，因為這係該環周圍的最短路徑。

【0020】 如本文所用，術語「烷基」係指具有指定碳原子數的直鏈和支鏈飽和烴基。

【0021】如本文所用，術語「伸烷基」係指具有指定碳原子數之直鏈和支鏈飽和二價烴基。伸烷基的實例包括亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基和伸己基。

【0022】在某些實施方式中，伸烷基鏈中的一至四個-CH₂-單元可以視需要獨立地被-O-、-NH-、-NMe-、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基替代。在此類實施方式中，應當理解的是，伸烷基鏈不含縮醛、過氧化物、胺基縮醛或偶氮基團，例如，在每個氧和/或氮原子之間存在至少兩個亞甲基基團。

【0023】如本文所用，術語「支鏈的」意指該支鏈中的碳原子總數不多於4個。支鏈伸烷基的實例包括-C₂H₄C(CH₃)₂C₂H₄OCH₂-（其在支鏈中具有兩個碳原子）和-CH(CH₃)-（其在支鏈中具有一個碳原子）。

【0024】在本說明書中，如在術語中所使用的前綴C_{x-y}如「C_{x-y}伸烷基」等（其中x和y係整數）表示在該基團中存在的碳原子的數值範圍。合適的C₁₋₃伸烷基基團的實例例如包括亞甲基、伸乙基和伸丙基。

【0025】如本文所用，術語「環烷基」係指非芳族單環或雙環碳環。術語「C₄₋₁₀環烷基」係指包含4至10個碳原子的任何此類環烷基基團。在一個實施方式中，環烷基係雙環碳環。術語「C₃₋₆環烷基」係指包含3至6個碳原子的任何此類環烷基基團。在一個實施方式中，環烷基係單環碳環。合適的環烷基基團的實例包括環丁基。

【0026】如本文所用，除非另外說明，否則術語「雜環烷基」係指包含一個、兩個或三個選自N、O或S的雜原子，例如一個或兩個選自N、O或S的雜原子的非芳族單環或雙環；或其N-氧化物、或其S-氧化物或S-二氧化物。術語「單環雜環烷基」係指含有3至5個碳原子和一個或兩個獨立地選自N、O或S的雜原子的單環雜環烷基基團；或其N-氧化物、或其S-氧化物或S-二氧化物。合適的單

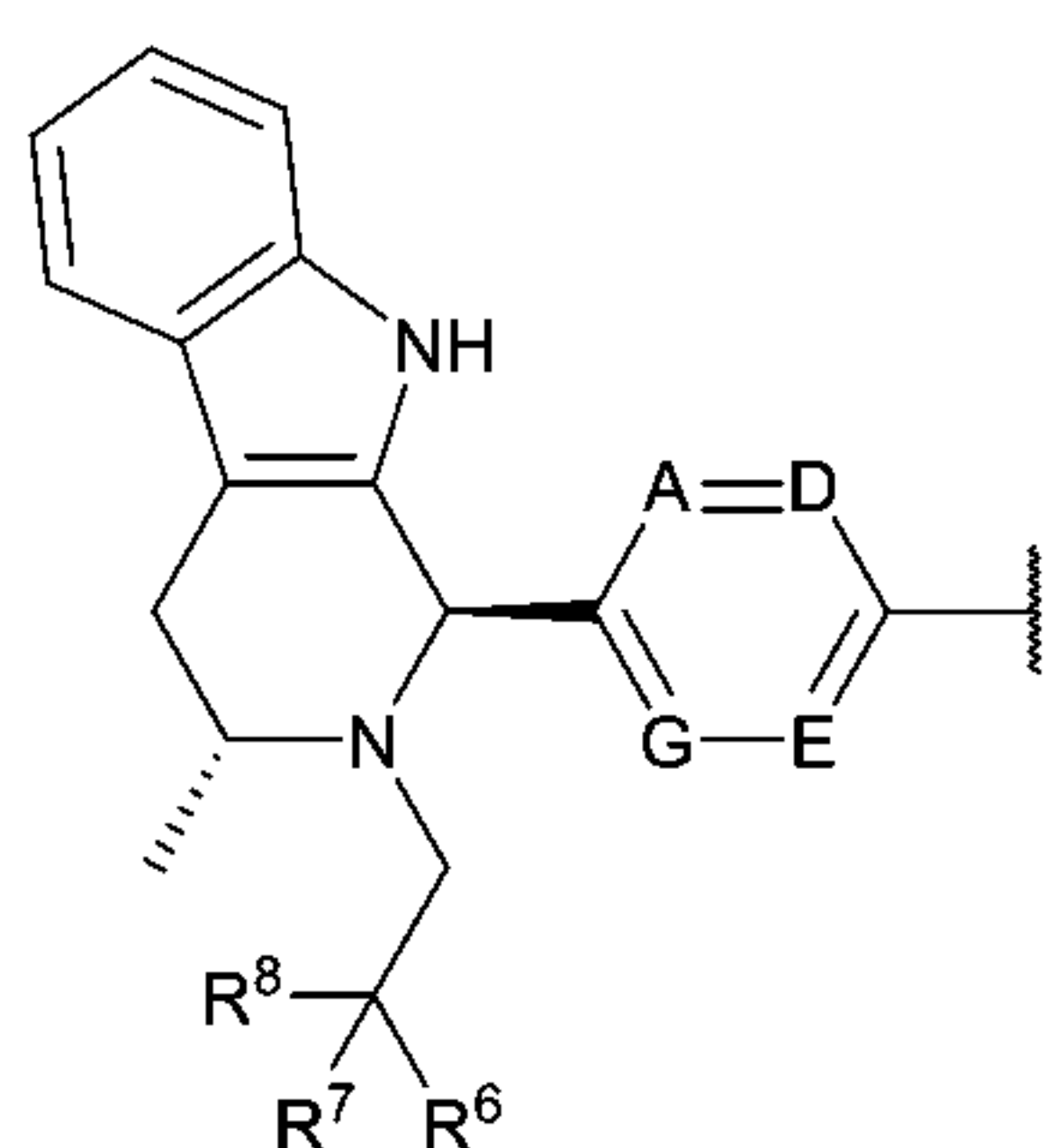
環雜環烷基基團的實例包括氮雜環丁烷基、哌啶基和哌啶基。如本文所用，術語「雙環雜環烷基」係指含有5至9個碳原子和一個、兩個或三個獨立地選自N、O或S的雜原子，例如一個或兩個獨立地選自N、O或S的雜原子的雙環雜環烷基基團；或其N-氧化物、或其S-氧化物或S-二氧化物。雙環雜環烷基可以是螺環的、稠合的或橋接的。在一個實施方式中，雙環雜環烷基係螺環的。為避免疑義，在雜環烷基基團上的取代基可以經由碳原子或雜原子連接。合適的雙環雜環烷基基團的實例包括3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基、7-氧雜-3,10-二氮雜螺[5.6]十二烷-3-基、3-側氧基哌啶-1-基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基、2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、7-氧雜-3,10-二氮雜螺[5.6]十二烷-10-基、7-氮雜螺[3.5]壬-2-基、2-側氧基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基、6-氮雜螺[2.5]辛-1-基和3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基。任何雜環烷基視需要帶有1個或2個側氧基取代基。此類雜環烷基的實例包括2-側氧基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基和3-側氧基哌啶-1-基。

【0027】如本文所用，術語「芳基」係指不含雜原子的6員單環芳族環。芳基包括苯基。

【0028】如本文所用，術語「雜芳基」係指單環或雙環雜芳基。如本文所用，術語「單環雜芳基」係指含有至少一個選自O、S或N的雜原子的5或6員芳族單環系統，並且包括其中存在芳族互變異構物的6員環。如本文所用，術語「雙環雜芳基」係指包含與第二芳族環稠合以形成6,5-或6,6-環系統的第一芳族環的雙環基團，其中雙環基團中的至少一個環含有至少一個選自O、S或N的雜原子。

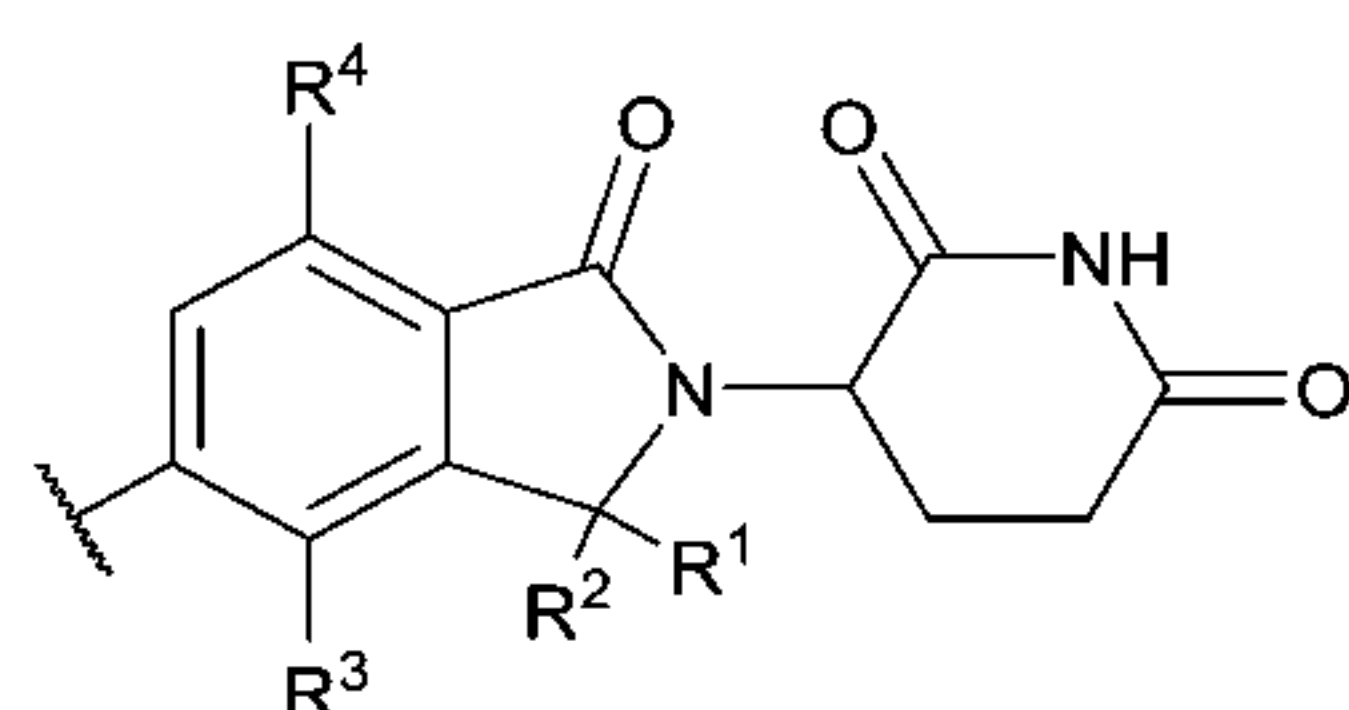
【0029】為進一步避免生疑，在本說明書的式中使用「 $\sim$ 」或「 $\overset{\sim}{\text{T}}$ 」表示不同基團之間的附接點。

【0030】表示為以下的式 (I) 之一部分：



，即連接子的左側在本文中也可稱為「ER結合劑」。

【0031】表示為以下的式 (I) 之一部分：



，即連接子的右側在本文中也可稱為「E3連接酶彈頭」。

【0032】 在使用術語「視需要」時，意指隨後的特徵可以發生或可以不發生。因此，使用術語「視需要」包括特徵存在的情況、以及還有特徵不存在的情況。例如，「視需要被F取代」的基團包括具有和不具有F取代基的基團。

【0033】 術語「取代的」意指在指定基團上的一個或多個氫（例如一個或兩個氫，或可替代地一個氫）被一個或多個指示的取代基（例如一個或兩個取代基，或可替代地一個取代基）替代，其條件係帶有取代基的任何一個或多個原子保持允許的化合價。取代基組合僅涵蓋穩定的化合物以及穩定的合成中間體。「穩定的」係指相關的化合物或中間體足夠穩固以便分離並且具有作為合成中間體或作為具有潛在治療效用的試劑的效用。如果基團未被描述為「被取代的」或「視需要被取代的」，則應視為未被取代的（即，在指定基團上的氫都尚未被替代）。

【0034】 術語「藥學上可接受的」用於指定對象（例如鹽、劑型或賦形劑）係適合在患者中使用的。藥學上可接受的鹽的實例清單可以發現於：*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use* [藥用鹽手冊：特性、選擇和使用], P. H. Stahl和C. G. Wermuth編著，Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA [魏因海姆/蘇黎世：威利-VCH/VHCA出版社], 2002。

【0035】 具有式 (I) 之化合物的合適的藥學上可接受的鹽係例如，在向所述人體或動物體投與具有式 (I) 之化合物之後，在該人體或動物體內所形成的鹽。

【0036】 另一個實施方式提供了本文所定義的任何實施方式（例如，如申請專利範圍第1項所述之實施方式），其條件係一個或多個具體實例（例如一個、兩個或三個具體實例）被單獨地放棄，該實例選自由以下組成的組：實例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40和41。

【0037】 另一個實施方式提供了本文所定義的任何實施方式（例如，如申請專利範圍第1項所述之實施方式），其條件係一個或多個具體實例（例如一個、兩個或三個具體實例）被單獨地放棄，該實例選自由以下項組成之群組：實例1、2、3、4和5。

【0038】 式 (I) 中的可變基團的一些值如下。

【0039】 在一個實施方式中，A係 CR^5 。

【0040】 在一個實施方式中，G係 CR^5 。

【0041】 在一個實施方式中，A係 CR^5 且G係 CR^5 。

【0042】 在一個實施方式中，A係 CR^5 且G係N。

【0043】 在一個實施方式中，A係N且G係 CR^5 。

【0044】 在一個實施方式中， R^5 獨立地選自H、F、Cl、CN、Me或OMe。

【0045】 在一實施方式中， R^5 獨立地是H或F。

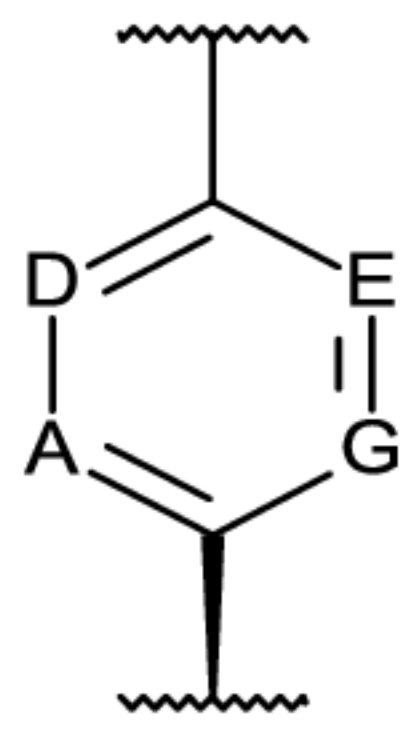
【0046】 在一個實施方式中， R^5 係H。

【0047】 在一個實施方式中， R^5 係F。

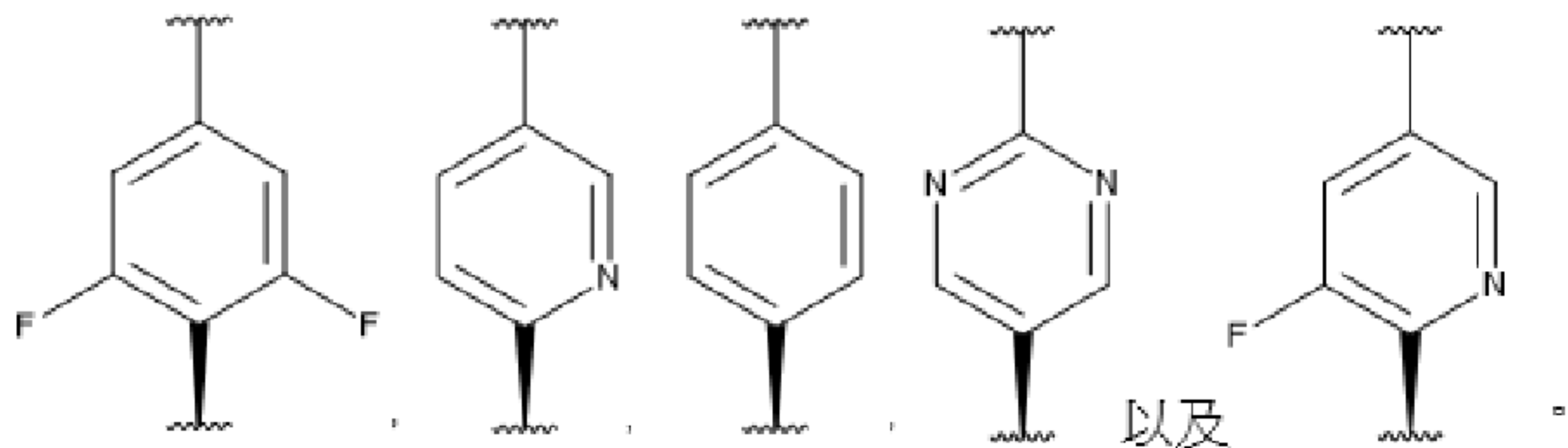
【0048】 在一個實施方式中，A係 CR^5 且 R^5 係H、F、Cl、CN、Me或OMe。

- 【0049】 在一個實施方式中，A係CR⁵且R⁵係H或F。
- 【0050】 在一個實施方式中，G係CR⁵且R⁵係H、F、Cl、CN、Me或OMe。
- 【0051】 在一個實施方式中，G係CR⁵且R⁵係H或F。
- 【0052】 在一個實施方式中，G係N。
- 【0053】 在一個實施方式中，A係CH且G係CH。
- 【0054】 在一個實施方式中，A係CF且G係CF。
- 【0055】 在一個實施方式中，A係N且G係CF。
- 【0056】 在一個實施方式中，A係N且G係CH。
- 【0057】 在一個實施方式中，A係CF且G係N。
- 【0058】 在一個實施方式中，A係CH且G係N。
- 【0059】 在一個實施方式中，D係CH。
- 【0060】 在一個實施方式中，E係CH。
- 【0061】 在一個實施方式中，D和E都是CH。
- 【0062】 在一個實施方式中，D和E都是N。
- 【0063】 在一個實施方式中，A和G都是CF且D和E都是CH，或A和G都是CH且D和E都是N，或A係CH且G係N且D和E都是CH。
- 【0064】 在一個實施方式中，A和G都是CF且D和E都是CH，或A和G都是CH且D和E都是N。

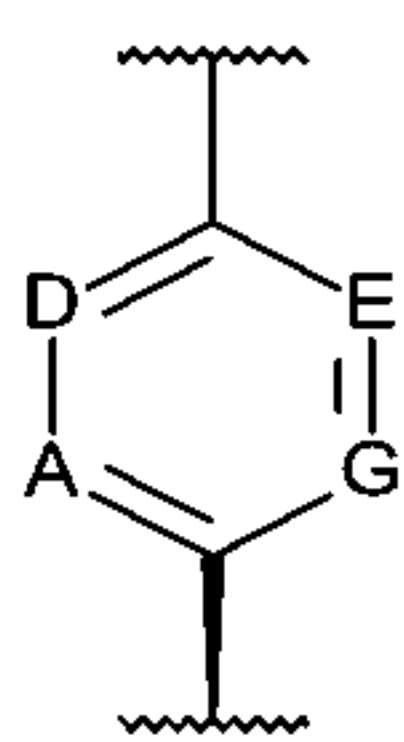
【0065】 在一個實施方式中，部分：



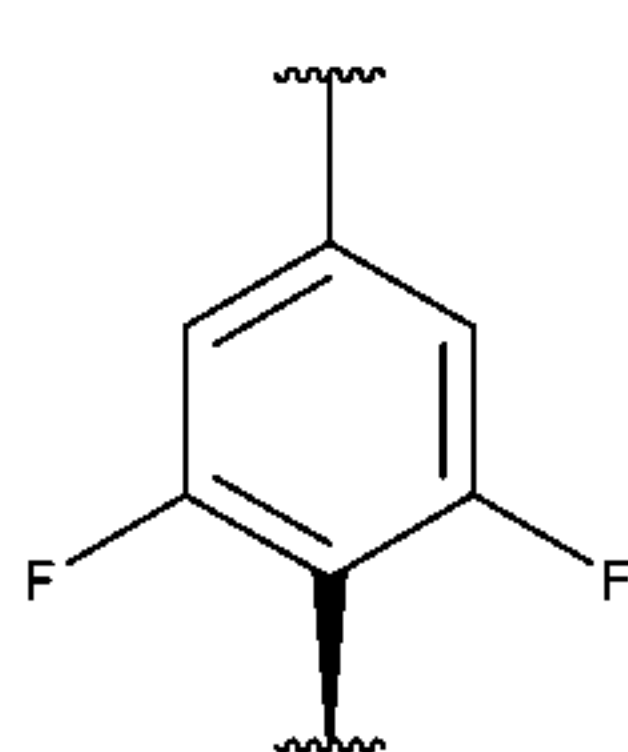
選自由以下項組成之群組：



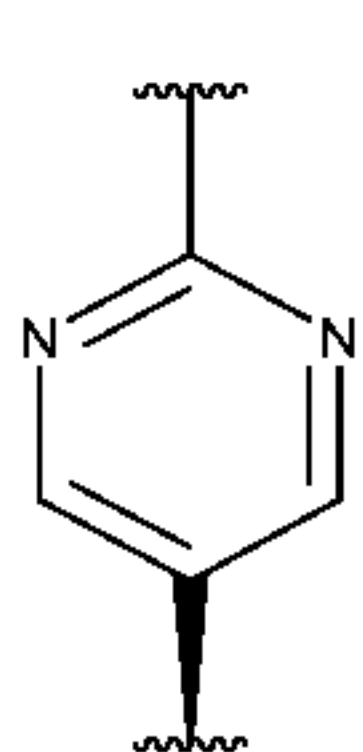
【0066】 在一個實施方式中，部分：



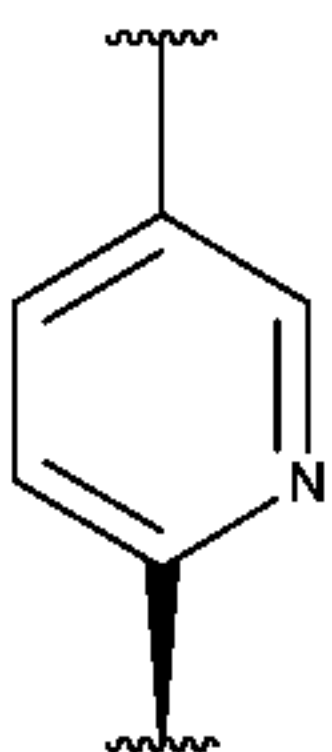
選自由以下項組成之群組：



、

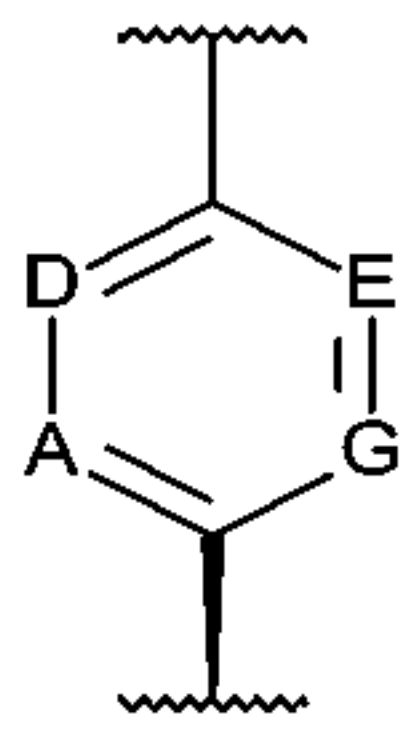


和

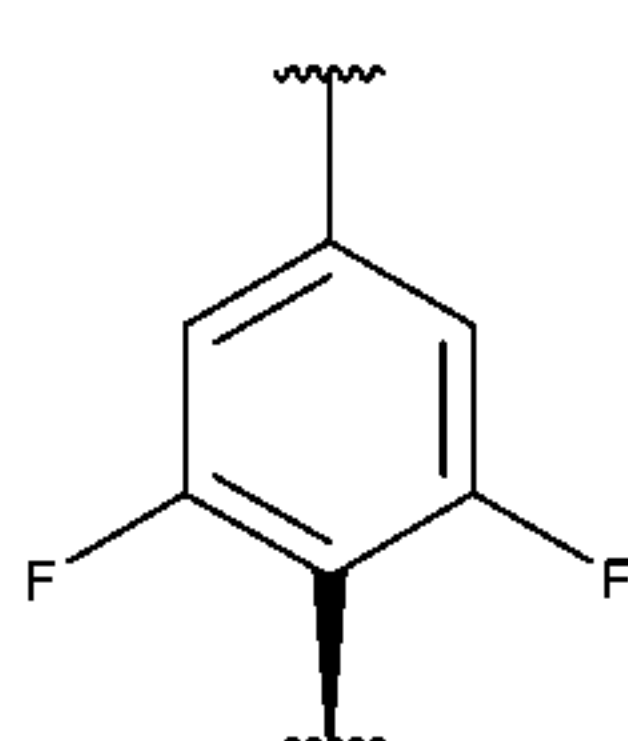


。

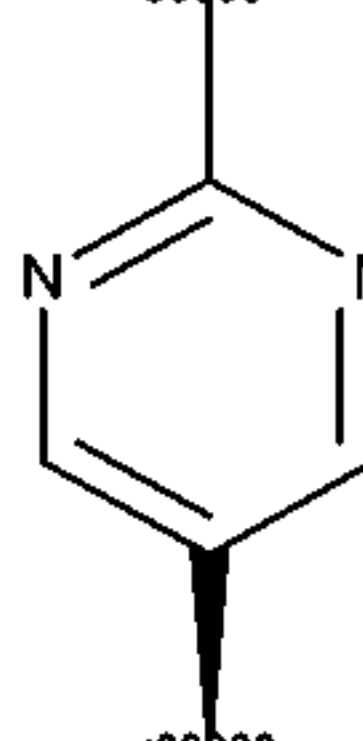
【0067】 在一個實施方式中，部分：



選自由以下項組成之群組：



和



。

【0068】 在一個實施方式中， R^1 係H。

【0069】 在一個實施方式中， R^2 係H。

【0070】 在另一個實施方式中， R^1 和 R^2 連同它們所附接的碳一起形成羰基。

【0071】 在一個實施方式中， R^3 係H。

【0072】 在另一個實施方式中， R^3 係OMe。

【0073】 在一個實施方式中， R^4 係H。

【0074】 在另一個實施方式中， R^4 係OMe。

【0075】 在一個實施方式中， R^3 或 R^4 中的一個係OMe且另一個係H。

【0076】 在一個實施方式中， R^4 係OMe且 R^3 係H。

【0077】 在一個實施方式中， R^6 係H。在一個實施方式中， R^6 係Me。在另一個實施方式中， R^6 係F。

【0078】 在一個實施方式中， R^7 係H。在一個實施方式中， R^7 係Me。在另一個實施方式中， R^7 係F。

【0079】 在一個實施方式中， R^6 和 R^7 連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基環或氧雜環丁烷環。

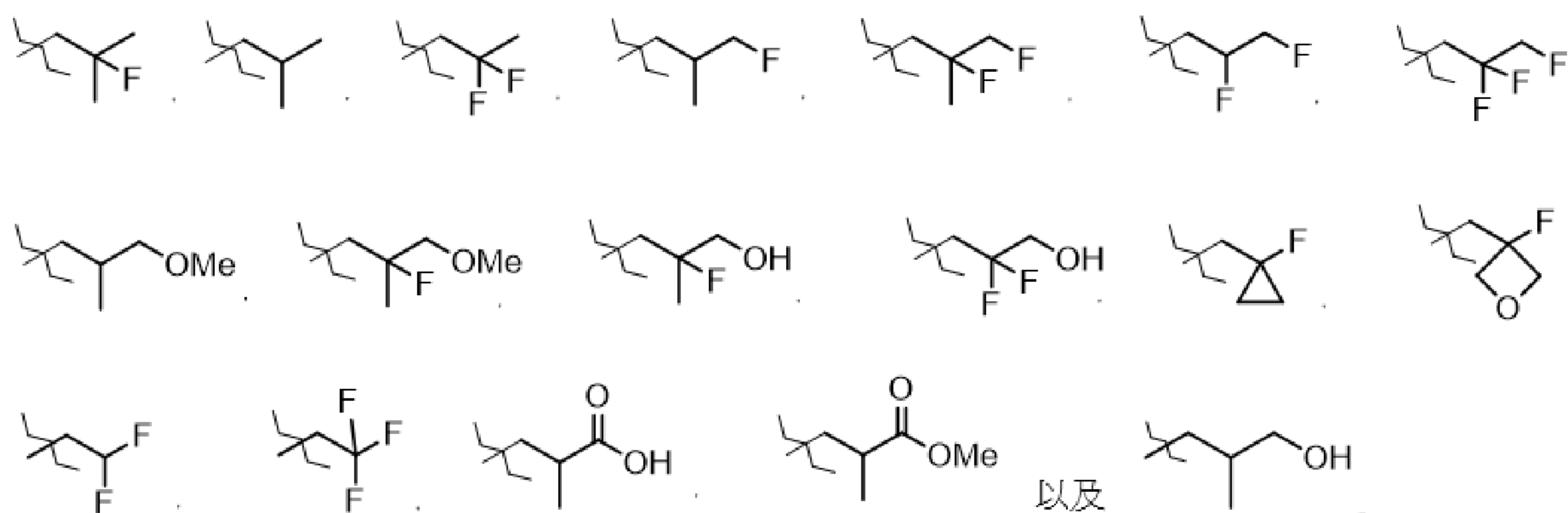
【0080】 在一個實施方式中， R^6 和 R^7 連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基環。

【0081】 在一個實施方式中， R^6 和 R^7 連同它們所附接的碳原子一起形成氧雜環丁烷環。

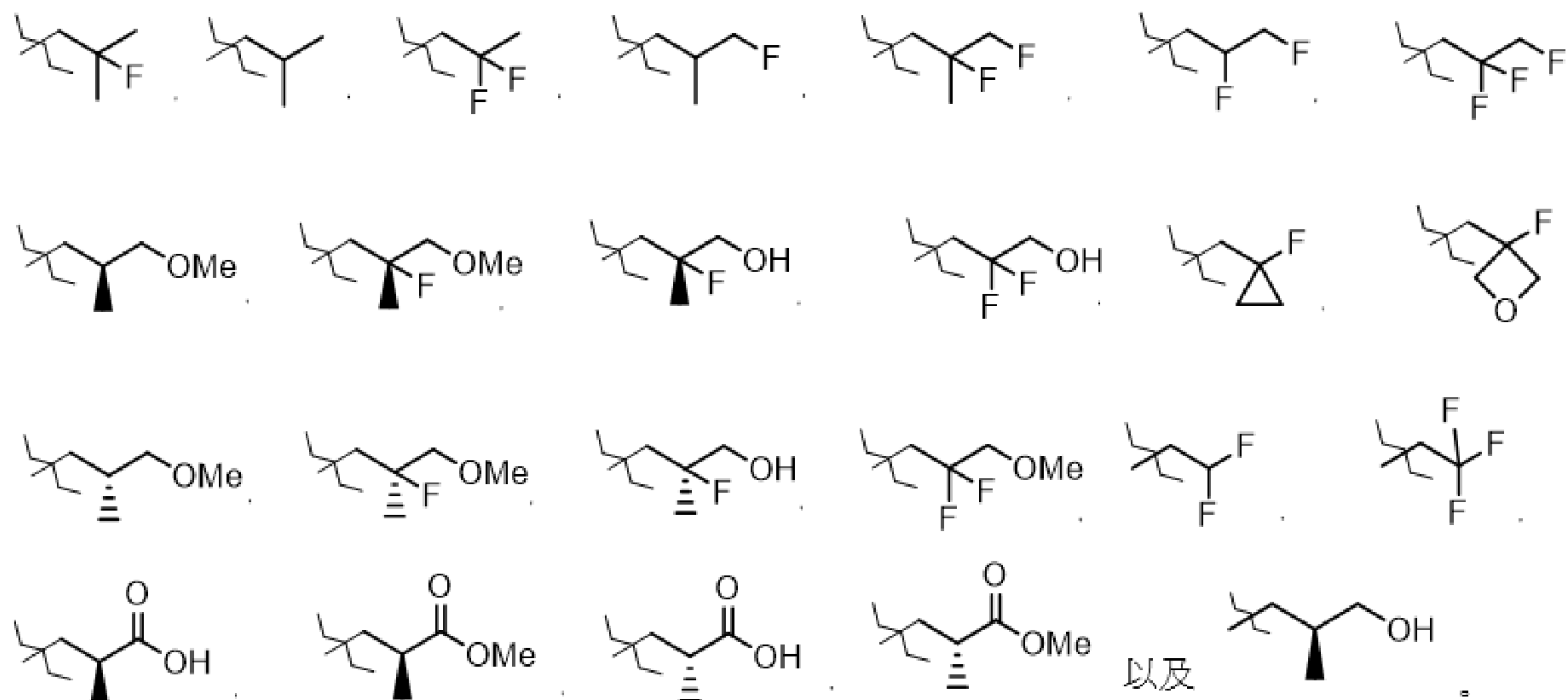
【0082】 在一個實施方式中， R^8 表示H、Me、F、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、CN、 CH_2CN 、 CH_2OMe 、 CH_2OH 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OMe$ 或 SO_2Me 。在一個實施方式中， R^8 選自H、Me、F、 $C(O)OH$ 和 $C(O)OMe$ 。在一個實施方式中， R^8 係H。在另一個實施方式中， R^8 係Me。在另一個實施方式中， R^8 係F。在另一個實施方式中， R^8 係 CH_2F 。在另一個實施方式中， R^8 係 CHF_2 。在另一個實施方式中， R^8 係 CF_3 。在另一個實施方式中， R^8 係CN。在另一個實施方式中， R^8 係 CH_2CN 。在另一個實施方式中， R^8 係 CH_2OMe 。在另一個實施方式中， R^8 係 CH_2OH 。在另一個實施方式中， R^8 係 $C(O)OH$ 。在另一個實施方式中， R^8 係 $C(O)OMe$ 。在另一個實施方式中， R^8 係 SO_2Me 。

【0083】 在一個實施方式中， R^6 、 R^7 和 R^8 各自表示F。在另一個實施方式中， R^6 和 R^7 各自表示H且 R^8 表示F。

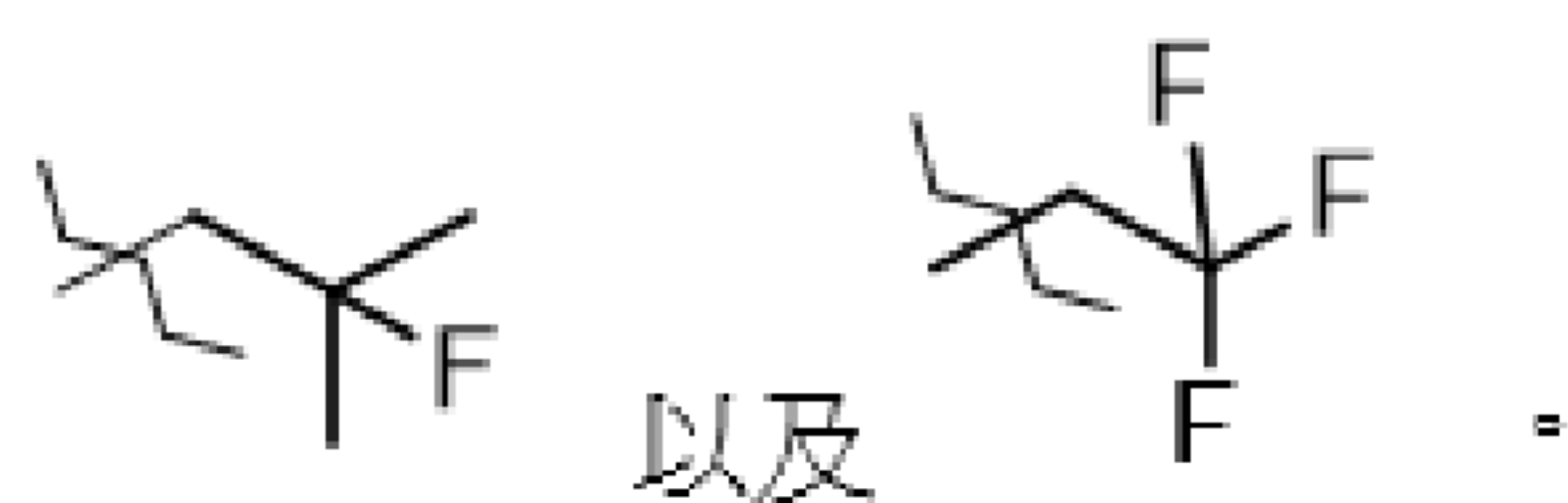
【0084】 在一個實施方式中，基團 $-CH_2-C(R^6)(R^7)(R^8)$ 選自由以下項組成之群組：



【0085】 在一個實施方式中，基團-CH₂-C(R⁶)(R⁷)(R⁸)選自由以下項組成之群組：



【0086】 在一個實施方式中，基團-CH₂-C(R⁶)(R⁷)(R⁸)選自由以下項組成之群組：



【0087】 在一個實施方式中，連接子係視需要取代的连接部分，該连接部分包含長度為6至15個碳原子的支鏈或非支鏈、環狀或非環狀、飽和或不飽和鏈，其中該等碳原子中的1至4個視需要被獨立地選自O和N之雜原子替代。

【0088】 在一個實施方式中，連接子係視需要取代的连接部分，該连接部分包含長度為6至12個碳原子的支鏈或非支鏈、環狀或非環狀、飽和或不飽和鏈，其中該等碳原子中的1至4個視需要被獨立地選自O、N和S之雜原子替代。

【0089】 在一個實施方式中，連接子係視需要取代的連接部分，該連接部分包含長度為6至12個碳原子的支鏈或非支鏈、環狀或非環狀、飽和或不飽和鏈，其中該等碳原子中的1至4個視需要被獨立地選自O和N之雜原子替代。

【0090】 在一個實施方式中，連接子視需要被側氧基取代以在該連接子內形成羰基基團，即，連接子中的碳原子的兩個氫被單個側氧基（=O）替代。

【0091】 在一個實施方式中，連接子的鏈係非支鏈、環狀、飽和鏈。

【0092】 在一個實施方式中，連接子係C₃₋₁₄伸烷基鏈，其中伸烷基鏈中的一至四個-CH₂-單元獨立地視需要被獨立地選自-C(O)-、-O-、-NH-、-NMe-、環烷基、雜環烷基、芳基和雜芳基的基團替代。

【0093】 在一個實施方式中，連接子係C₃₋₁₄伸烷基鏈，其中伸烷基鏈中的一至四個-CH₂-單元獨立地視需要被獨立地選自-O-、-NH-、-NMe-、環烷基、雜環烷基、芳基和雜芳基的基團替代。

【0094】 在一個實施方式中，伸烷基鏈中的一至四個-CH₂-單元視需要被獨立地選自-O-、-NMe-、環烷基和雜環烷基的基團替代。

【0095】 在一個實施方式中，C₃₋₁₄伸烷基鏈中的一至四個-CH₂-單元獨立地視需要被選自-O-、環烷基和雜環烷基的基團替代。

【0096】 在一個實施方式中，C₃₋₁₄伸烷基鏈中的一至四個-CH₂-單元獨立地視需要被選自-O-和雜環烷基的基團替代。

【0097】 在一個實施方式中，C₃₋₁₄伸烷基鏈中的一至四個-CH₂-單元獨立地視需要被選自-O-、-NMe-、環烷基和含氮的雜環烷基基團的基團替代。

【0098】 任何雜環烷基視需要帶有1個或2個（例如1個）側氧基取代基。

【0099】 在一個實施方式中，連接子係C₃₋₇伸烷基鏈。

【0100】 在一個實施方式中，連接子係非支鏈伸烷基鏈。

【0101】 在一個實施方式中，連接子係支鏈伸烷基鏈。

【0102】 在另一個實施方式中，連接子係非支鏈C₃₋₇伸烷基鏈。

【0103】 在另一個實施方式中，連接子係支鏈C₃₋₇伸烷基鏈。

【0104】 在一個實施方式中，C₃₋₁₄伸烷基鏈中的一至四個-CH₂-單元獨立地視需要被選自-O-和含氮的雜環烷基基團的基團替代。

【0105】 在一個實施方式中，不多於三個-CH₂-單元被含氮的雜環烷基基團替代。

【0106】 在一個實施方式中，連接子由-X-[W]_p-Het¹-部分表示，其中：

X選自由-Het²-C₁₋₆伸烷基、-C(O)-Het²-C₁₋₆伸烷基、-Het²-C(O)-C₁₋₆伸烷基、-C₁₋₆伸烯基、-O-Het²-C₁₋₆伸烷基、-C₁₋₆伸烷基和-O-Cyc-C₁₋₆伸烷基組成之群組，其中伸烷基鏈中的一個或兩個-CH₂-單元獨立地被-O-、-NH-或-NMe-替代；

W選自-Het³-C₁₋₆伸烷基；

Het¹係含氮的單環或雙環雜環烷基基團；

Het²係含氮的單環或雙環雜環烷基基團；

Het³係含氮的單環或雙環雜環烷基基團；

Cyc係C₃₋₆環烷基；

p係0或1；

其中雜環烷基視需要被1個或2個側氧基取代基取代。

【0107】 連接子的Het¹部分直接附接至E3連接酶彈頭，且連接子的X部分直接附接至ER結合劑。當p係0時，連接子的X部分內的伸烷基基團直接附接至Het¹，且當p係1時，連接子的X部分內的伸烷基基團直接附接至W。

【0108】 在一個實施方式中，E3連接酶彈頭係經由Het¹中的氮原子附接的。

【0109】 在一個實施方式中，X選自-Het²-C₁₋₆伸烷基、-C(O)-Het²-C₁₋₆伸烷基、-C₁₋₆伸烷基、-O-Het²-C₁₋₆伸烷基和-O-Cyc-C₁₋₆伸烷基。

【0110】 在一個實施方式中，X選自-Het²-C₁₋₆伸烷基、-C₁₋₆伸烷基、-O-Het²-C₁₋₆伸烷基和-O-Cyc-C₁₋₆伸烷基。

【0111】 在一個實施方式中，X選自-Het²-C₁₋₆伸烷基、-C₁₋₆伸烷基、-O-Het²-C₁₋₃伸烷基和-O-Cyc-C₁₋₃伸烷基。

【0112】 在一個實施方式中，X選自-Het²-亞甲基，X係-Het²-伸乙基、-Het²-伸丙基、伸己基、-O-伸戊基、-C(O)-Het²-亞甲基、-Het²-O-伸乙基、-Het²-O-伸乙基、-Het²-CH₂N(Me)-、-Het²-(CH₂)₂N(Me)-、-Het²-CH(Me)-、-O-Cyc-伸乙基、-O-Cyc-伸乙基和-O-Het²-亞甲基。

【0113】 在一個實施方式中，X選自-Het²-亞甲基、-Het²-伸乙基、-Het²-伸丙基、-Het²-O-伸乙基、-Het²-O-伸丙基、-O-伸戊基、-Het²-CH₂N(Me)-、-O-Cyc-伸乙基、-Het²-(CH₂)₂N(Me)-、-Het²-CH(Me)-和-O-Het²-亞甲基。

【0114】 在一個實施方式中，X係-Het²-亞甲基。

【0115】 在一個實施方式中，X係-Het²-伸乙基。

【0116】 在一個實施方式中，X係-Het²-伸丙基。

【0117】 在一個實施方式中，X係伸己基。

【0118】 在一個實施方式中，X係-O-伸戊基。

【0119】 在一個實施方式中，X係-C(O)-Het²-亞甲基。

【0120】 在一個實施方式中，X係-Het²-O-伸乙基。

【0121】 在一個實施方式中，X係-Het²-O-伸丙基。

【0122】 在一個實施方式中，X係-Het²-CH₂N(Me)-。

【0123】 在一個實施方式中，X係-Het²-(CH₂)₂N(Me)-。

【0124】 在一個實施方式中，X係-Het²-CH(Me)-。

【0125】 在一個實施方式中，X係-O-Cyc-伸乙基。

【0126】 在一個實施方式中，X係-O-Het²-亞甲基。

【0127】 在一個實施方式中，p係0。

【0128】 在一個實施方式中，p係1。

【0129】 當p係1時，W存在，而當p係0時，W不存在。

【0130】 在一個實施方式中，W選自-Het³-C₁₋₃伸烷基。

【0131】 在一個實施方式中，-Het³-亞甲基。

【0132】 在一個實施方式中，Het¹選自由哌啶基、哌啶基、氮雜環丁烷基、含氮的螺雙環雜環烷基和含氮的橋接的雙環雜環烷基組成之群組。

【0133】 在一個實施方式中，Het¹選自由哌啶-1-基、哌啶-1-基、3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基、7-氧雜-3,10-二氮雜螺[5.6]十二烷-3-基、3-側氧基哌啶-1-基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基、氮雜環丁烷-1-基和2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基組成之群組。

【0134】 在一個實施方式中，Het¹係哌啶-1-基。

【0135】 在一個實施方式中，Het¹係哌啶-1-基。

【0136】 在一個實施方式中，Het¹係3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基。

【0137】 在一個實施方式中，Het¹係7-氧雜-3,10-二氮雜螺[5.6]十二烷-3-基。

【0138】 在一個實施方式中，Het¹係3-側氧基哌啶-1-基。

【0139】 在一個實施方式中，Het¹係2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基。

【0140】 在一個實施方式中，Het¹係2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基。

【0141】 在一個實施方式中，Het¹係氮雜環丁烷-1-基。

【0142】 在一個實施方式中，Het¹係2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基。

【0143】 在一個實施方式中，Het²選自由哌啶基、氮雜環丁烷基和含氮的螺雙環雜環烷基組成之群組。

【0144】 在一個實施方式中，Het²選自由哌啶-4-基、3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基、7-氧雜-3,10-二氮雜螺[5.6]十二烷-10-基、7-氮雜螺[3.5]壬-2-基、2-側氧

基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基、6-氮雜螺[2.5]辛-1-基、氮雜環丁烷-3-基和3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基組成之群組。

【0145】 在一個實施方式中，Het²係哌啶-4-基。

【0146】 在一個實施方式中，Het²係3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基。

【0147】 在一個實施方式中，Het²係7-氧雜-3,10-二氮雜螺[5.6]十二烷-10-基。

【0148】 在一個實施方式中，Het²係7-氮雜螺[3.5]壬-2-基。

【0149】 在一個實施方式中，Het²係2-側氧基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基。

【0150】 在一個實施方式中，Het²係2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基。

【0151】 在一個實施方式中，Het²係6-氮雜螺[2.5]辛-1-基。

【0152】 在一個實施方式中，Het²係氮雜環丁烷-3-基。

【0153】 在一個實施方式中，Het²係3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基。

【0154】 在一個實施方式中，Het³係含氮的單環雜環烷基。

【0155】 在一個實施方式中，Het³選自由哌啶基、哌啶基和氮雜環丁烷基組成之群組。

【0156】 在一個實施方式中，Het³選自由哌啶-4-基、哌啶-1-基和氮雜環丁烷-1基組成之群組。

【0157】 在一個實施方式中，Het³係哌啶基。

【0158】 在一個實施方式中，Het³係哌啶-4-基。

【0159】 在一個實施方式中，Het³係哌啶基。

【0160】 在一個實施方式中，Het³係哌啶-1-基。

【0161】 在一個實施方式中，Het³係氮雜環丁烷基。

【0162】 在一個實施方式中，Het³係氮雜環丁烷-1-基。

【0163】 在一個實施方式中，Cyc係環丁基。

【0164】 在一個實施方式中，X選自-Het²-C₁₋₆伸烷基、-C₁₋₆伸烷基、-O-Het²-C₁₋₆伸烷基和-O-Cyc-C₁₋₆伸烷基，且Het²選自由哌啶基、氮雜環丁烷基和含氮的螺雙環雜環烷基組成之群組，且Cyc係C₄₋₆環烷基。在一個實施方式中，X選自Het²-C₁₋₆伸烷基、-C₁₋₆伸烷基、-O-Het²-C₁₋₃伸烷基和-O-Cyc-C₁₋₃伸烷基，且Het²選自由哌啶-1-基、哌啶-1-基、3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基、7-氧雜-3,10-二氮雜螺[5.6]十二烷-3-基、3-側氧基哌啶-1-基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基、氮雜環丁烷-1-基和2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基組成之群組，且Cyc係環丁基。

【0165】 在一個實施方式中，W係-Het³-亞甲基且Het³係含氮的單環雜環烷基。在一個實施方式中，W係-Het³-亞甲基且Het³選自由哌啶基、哌啶基和氮雜環丁烷基組成之群組。

【0166】 在一個實施方式中，連接子由-X-Het¹-部分表示，其中：

X選自-Het²-C₁₋₆伸烷基、-C(O)-Het²-C₁₋₆伸烷基、-Het²-C(O)-C₁₋₆伸烷基或-C₁₋₆伸烯基，其中伸烷基鏈中的一個或兩個-CH₂-單元獨立地被-O-、-NH-或-NMe-替代；

Het¹係含氮的單環或雙環雜環烷基基團；並且

Het²係含氮的單環或雙環雜環烷基基團。

【0167】 連接子的Het¹部分直接附接至E3連接酶彈頭，且連接子的X部分直接附接至ER結合劑。連接子的X部分內的伸烷基基團直接附接至Het¹。

【0168】 在一個實施方式中，E3連接酶彈頭係經由Het¹中的氮原子附接的。

【0169】 在一個實施方式中，X選自-Het²-C₁₋₆伸烷基-、-C(O)-Het²-C₁₋₆伸烷基-和-C₁₋₆伸烷基-。

【0170】 在一個實施方式中，X選自-Het²-C₁₋₆伸烷基-和-C₁₋₆伸烷基-。

【0171】 在一個實施方式中，X係-Het²-亞甲基-。

【0172】 在一個實施方式中，X係-Het²-伸乙基-。

【0173】 在一個實施方式中，X係-Het²-伸丙基-。

【0174】 在一個實施方式中，X係-伸己基-。

【0175】 在一個實施方式中，X係-O-伸戊基-。

【0176】 在一個實施方式中，X係-C(O)-Het²-亞甲基-。

【0177】 在一個實施方式中，X係-Het²-O-伸乙基-。

【0178】 在一個實施方式中，Het¹選自由哌啶基、含氮的螺雙環雜環烷基和含氮的橋接的雙環雜環烷基組成之群組。

【0179】 在一個實施方式中，Het¹選自由哌啶-1-基、2,6-二氮雜螺[3,3]庚基、1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氮吡咯并[3,4-c]吡咯、2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷和2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷組成之群組。

【0180】 在一個實施方式中，Het¹係單環雜環烷基基團。

【0181】 在一個實施方式中，Het¹係哌啶基。

【0182】 在一個實施方式中，Het¹係哌啶-1-基。

【0183】 在一個實施方式中，Het²係含有一個環氮的單環雜環烷基基團。

【0184】 在一個實施方式中，Het²選自由氮雜環丁烷基和哌啶基組成的組。

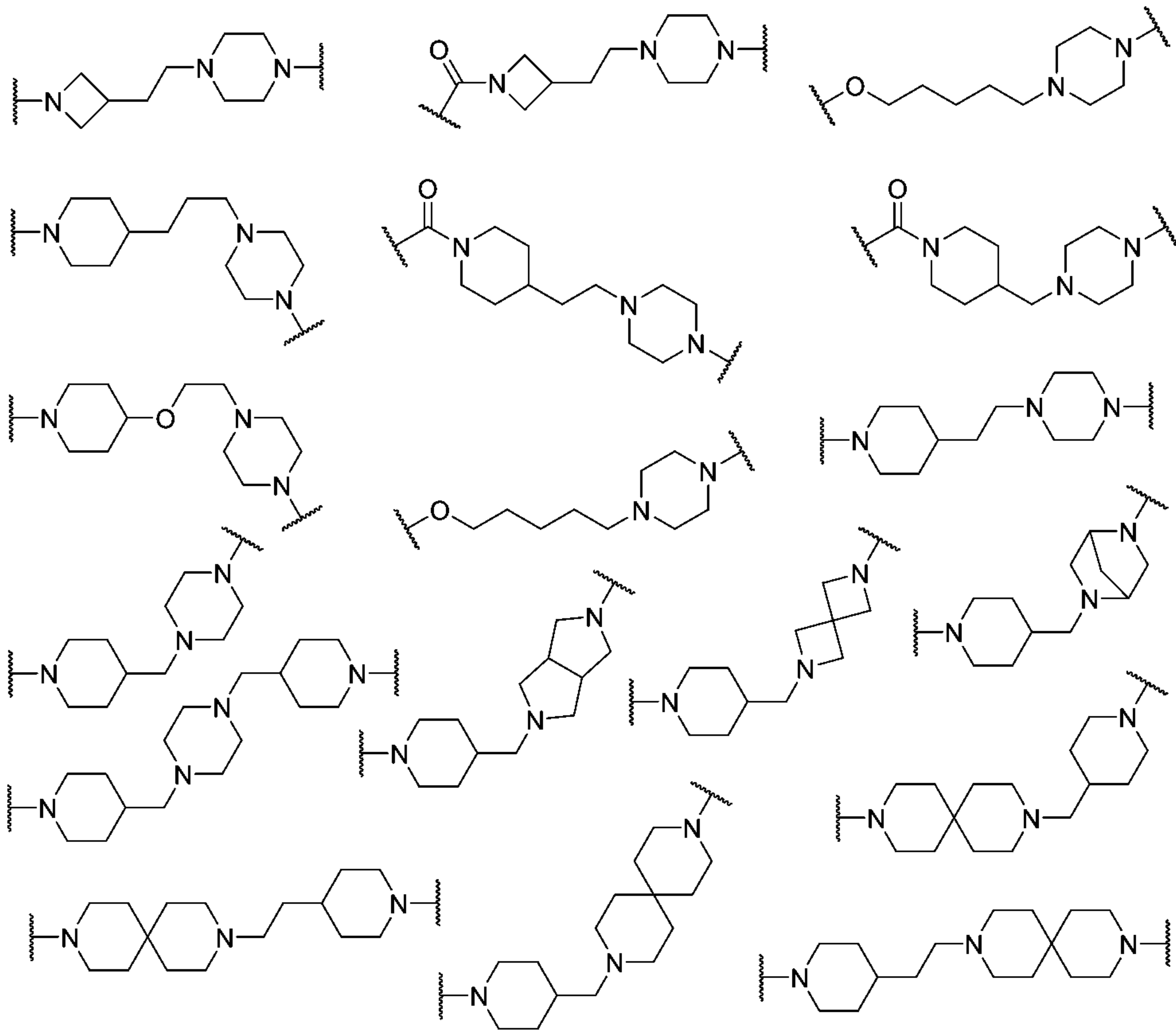
【0185】 在一個實施方式中，Het²選自由氮雜環丁烷-1-基和哌啶-1-基組成之群組。

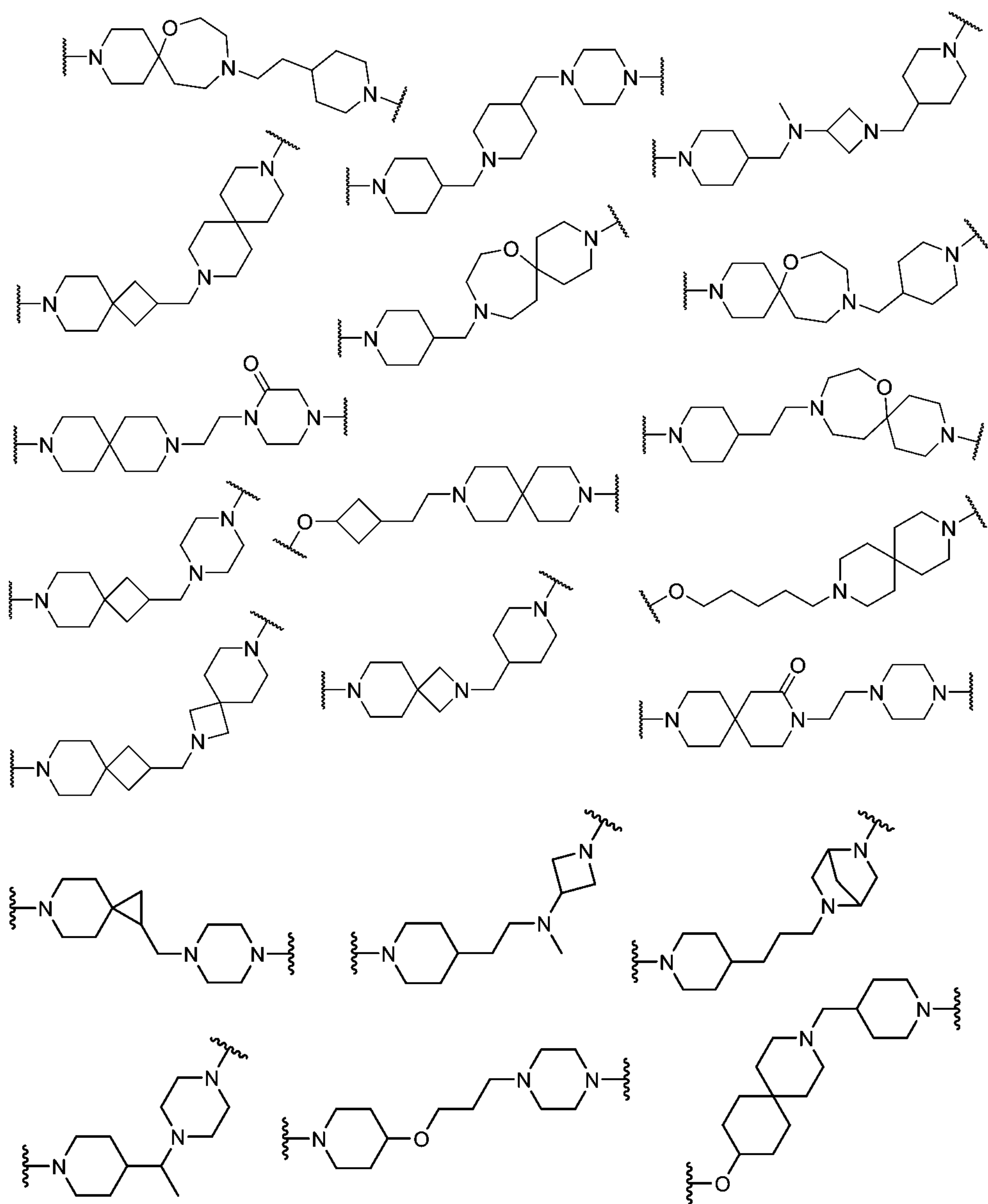
【0186】 在一個實施方式中，Het²係哌啶基。

【0187】 在一個實施方式中，Het²係哌啶-1-基。

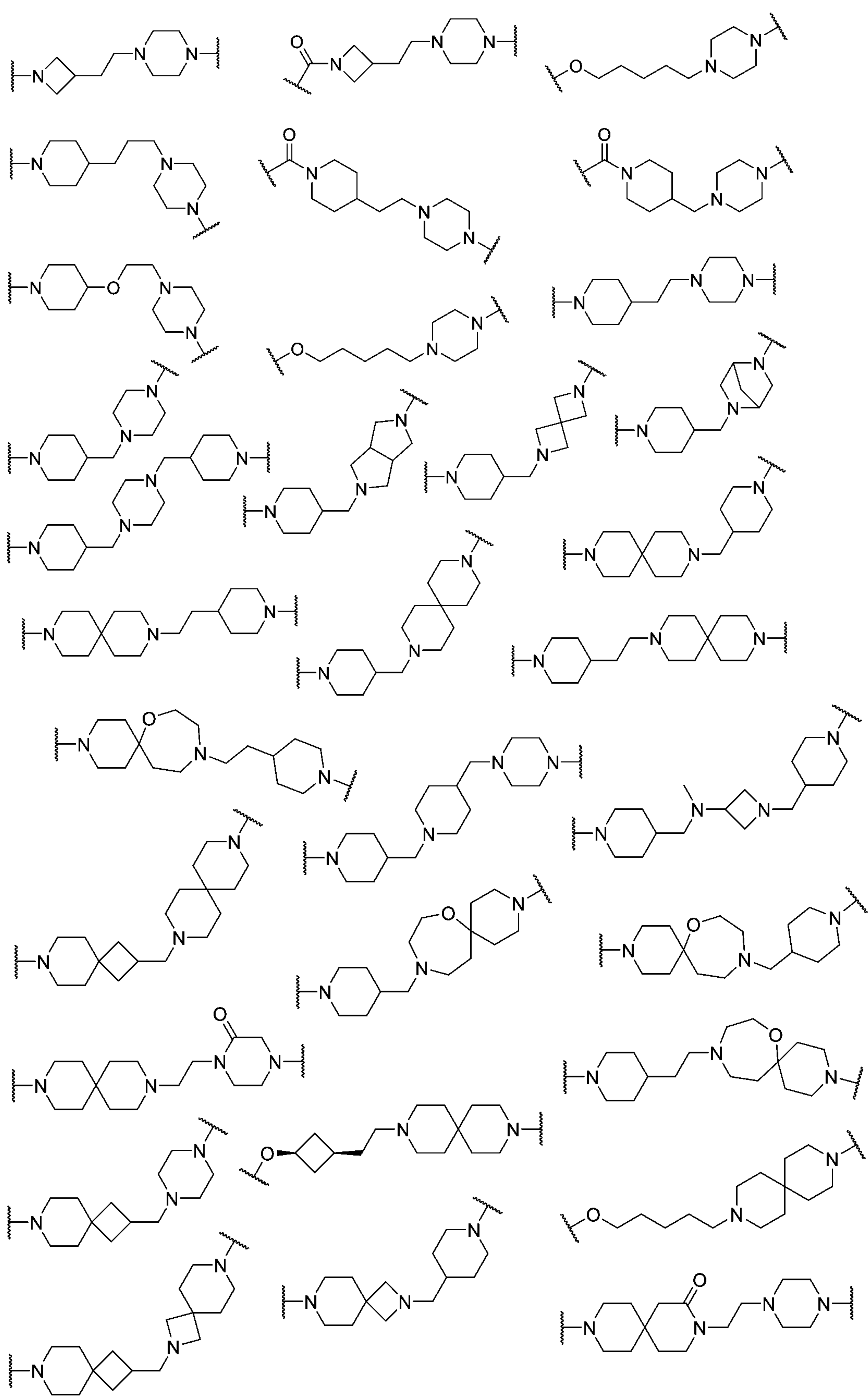
【0188】 在一個實施方式中，X選自-Het²-C₁₋₆伸烷基-和-C₁₋₆伸烷基-；Het¹係哌啶基；且Het²係哌啶基。

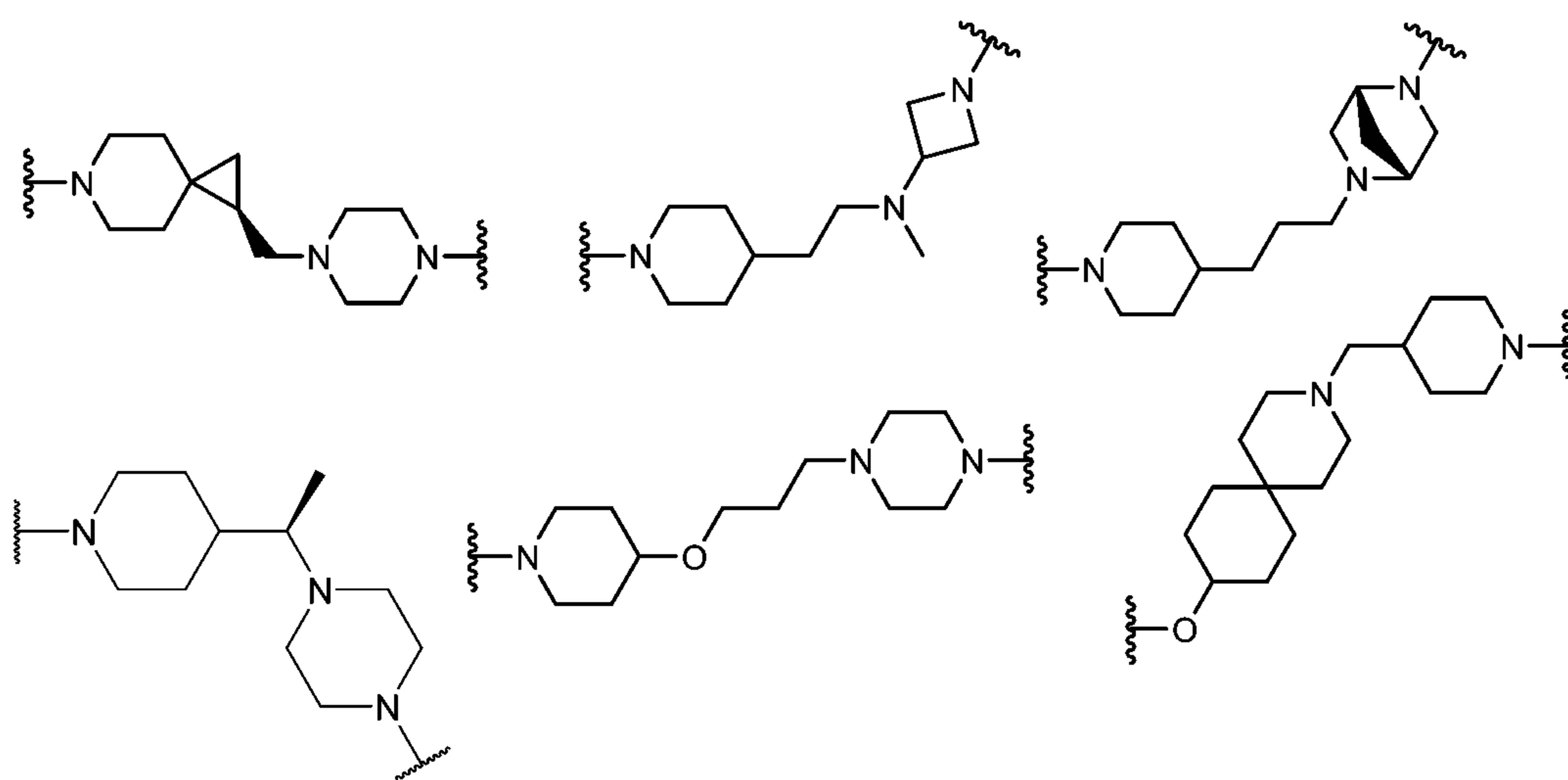
【0189】 在一個實施方式中，連接子選自由以下項組成之群組：



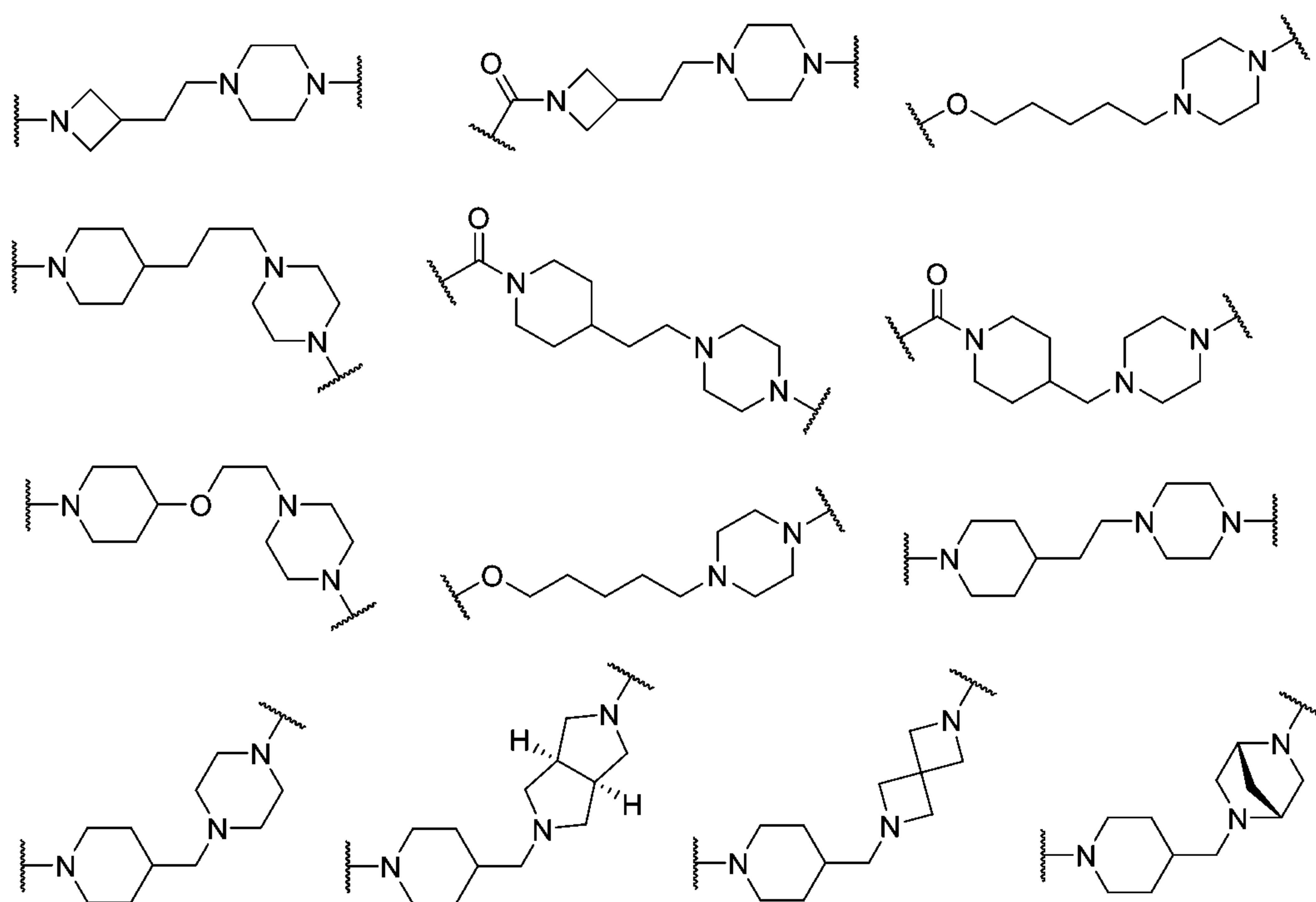


【0190】 在一個實施方式中，連接子選自由以下項組成之群組：

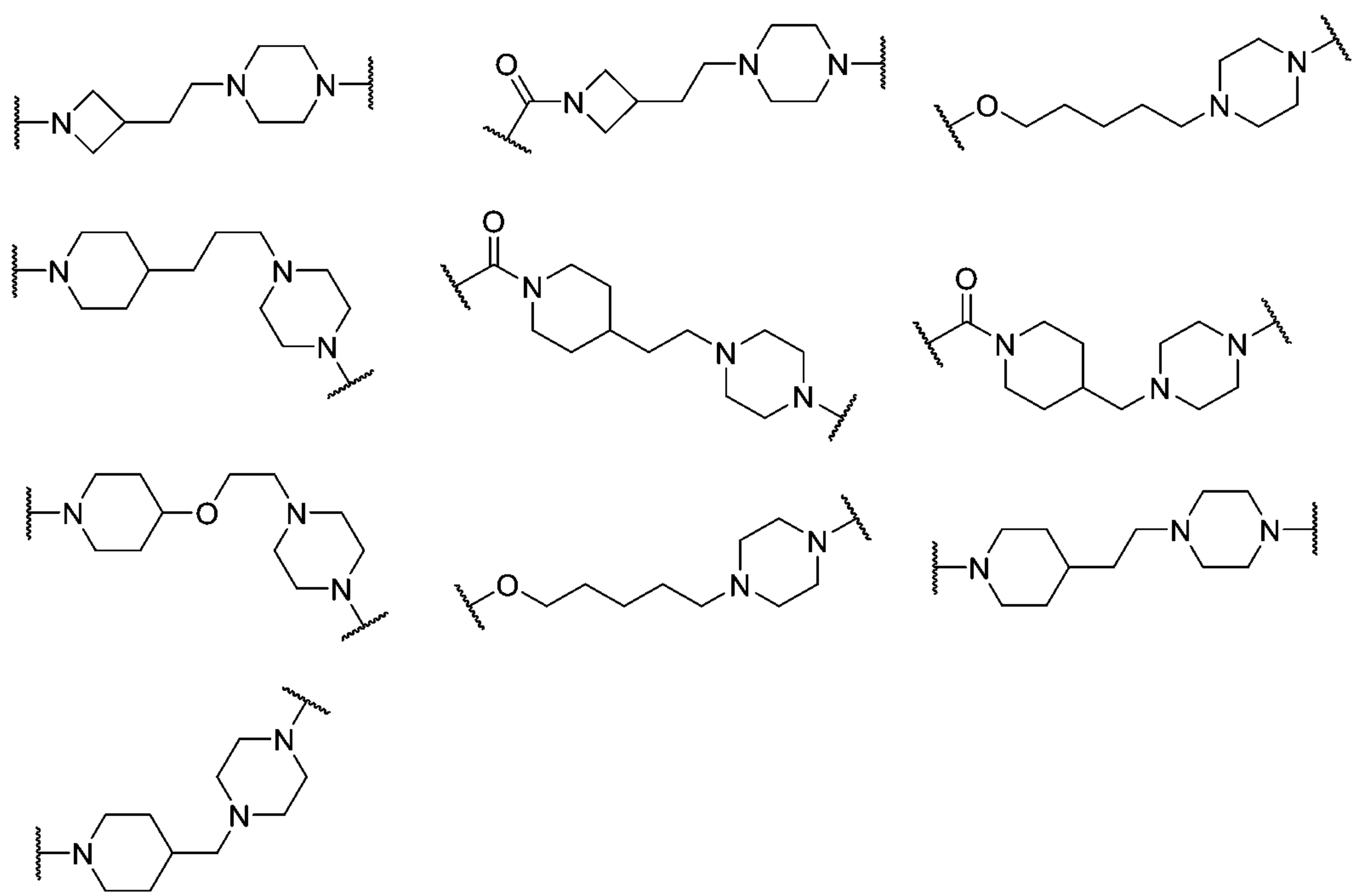




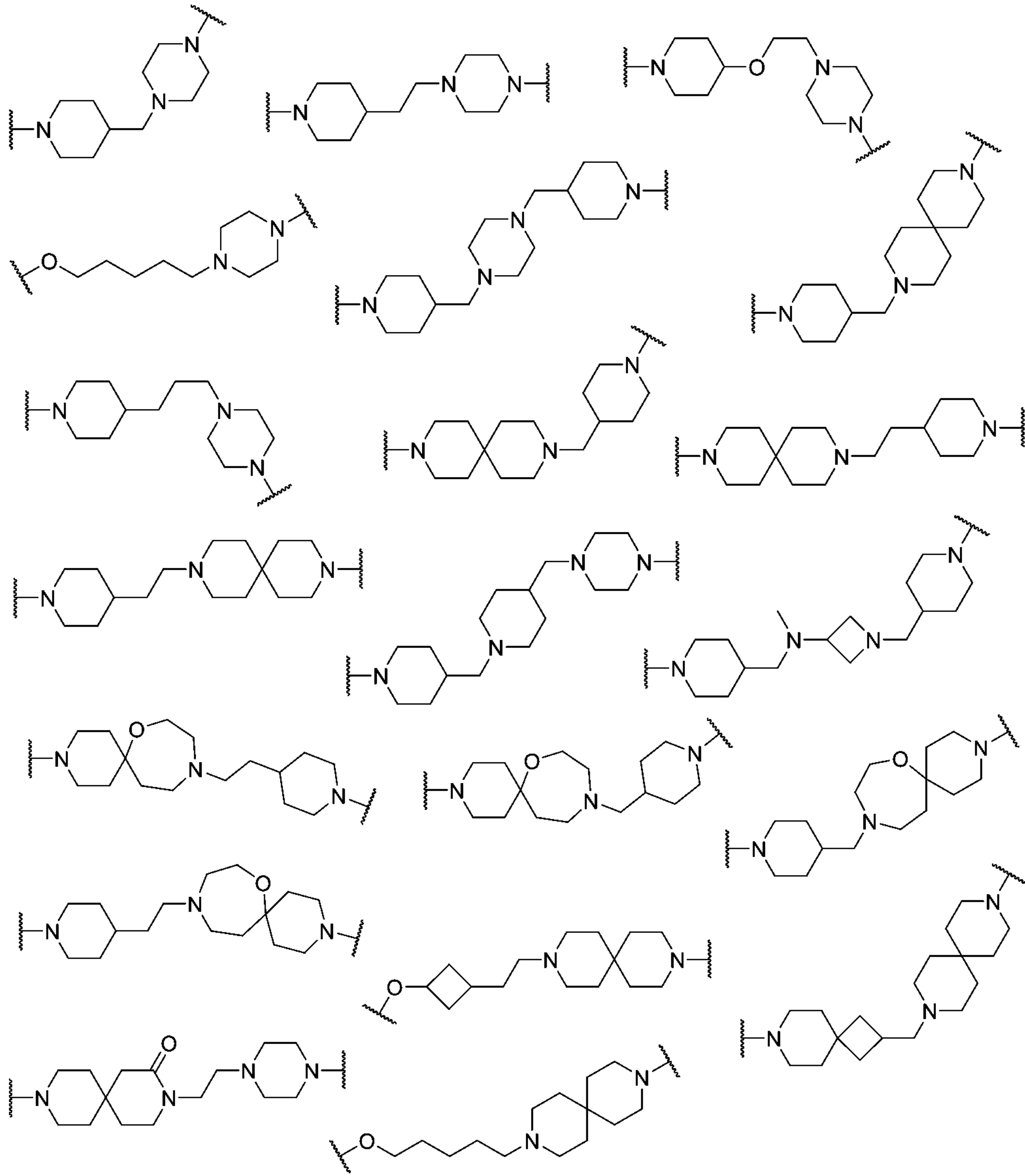
【0191】 在一個實施方式中，連接子或-X-Het¹-部分選自由以下項組成之群組：

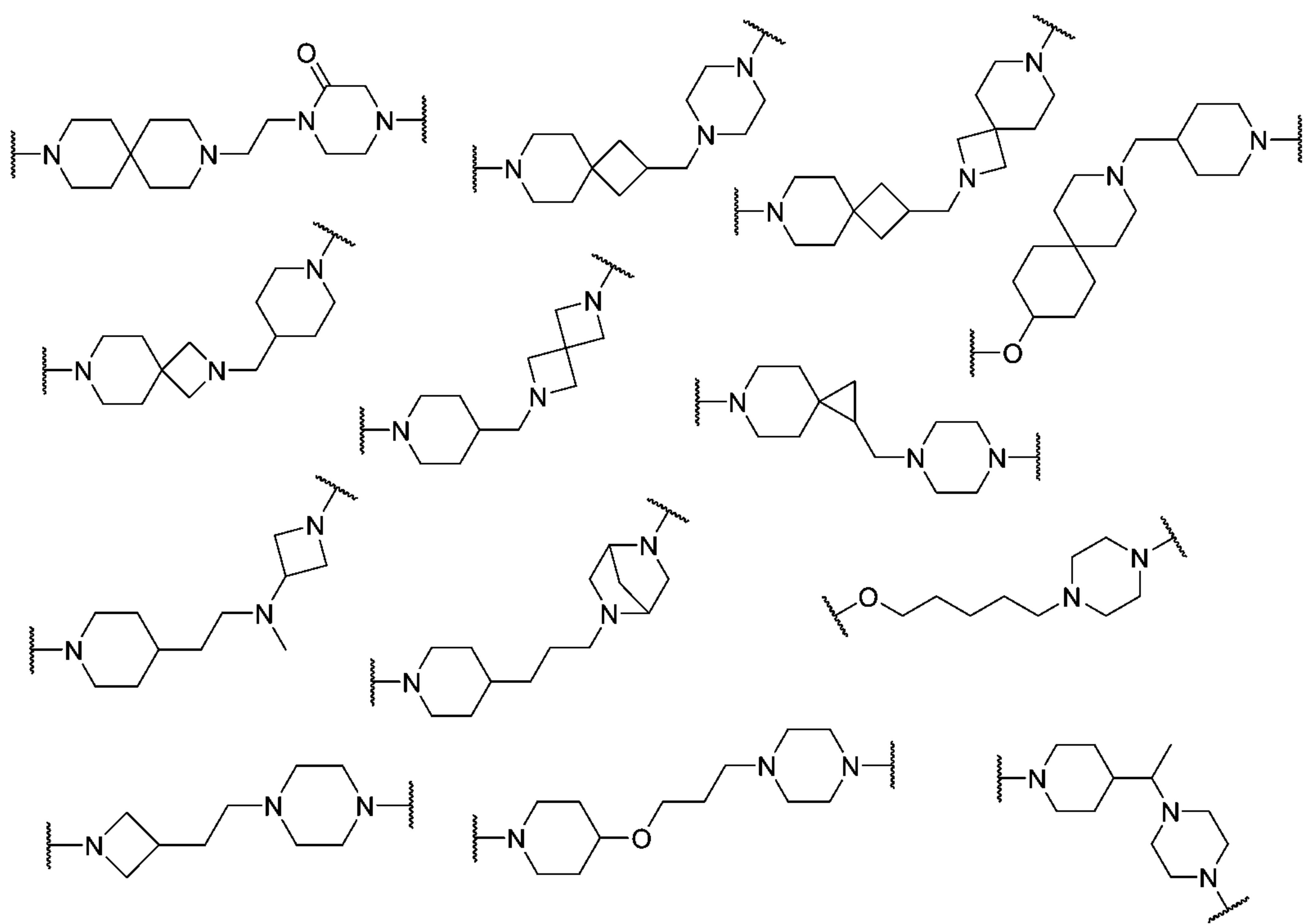


【0192】 在一個實施方式中，連接子或-X-Het¹-部分選自由以下項組成之群組：

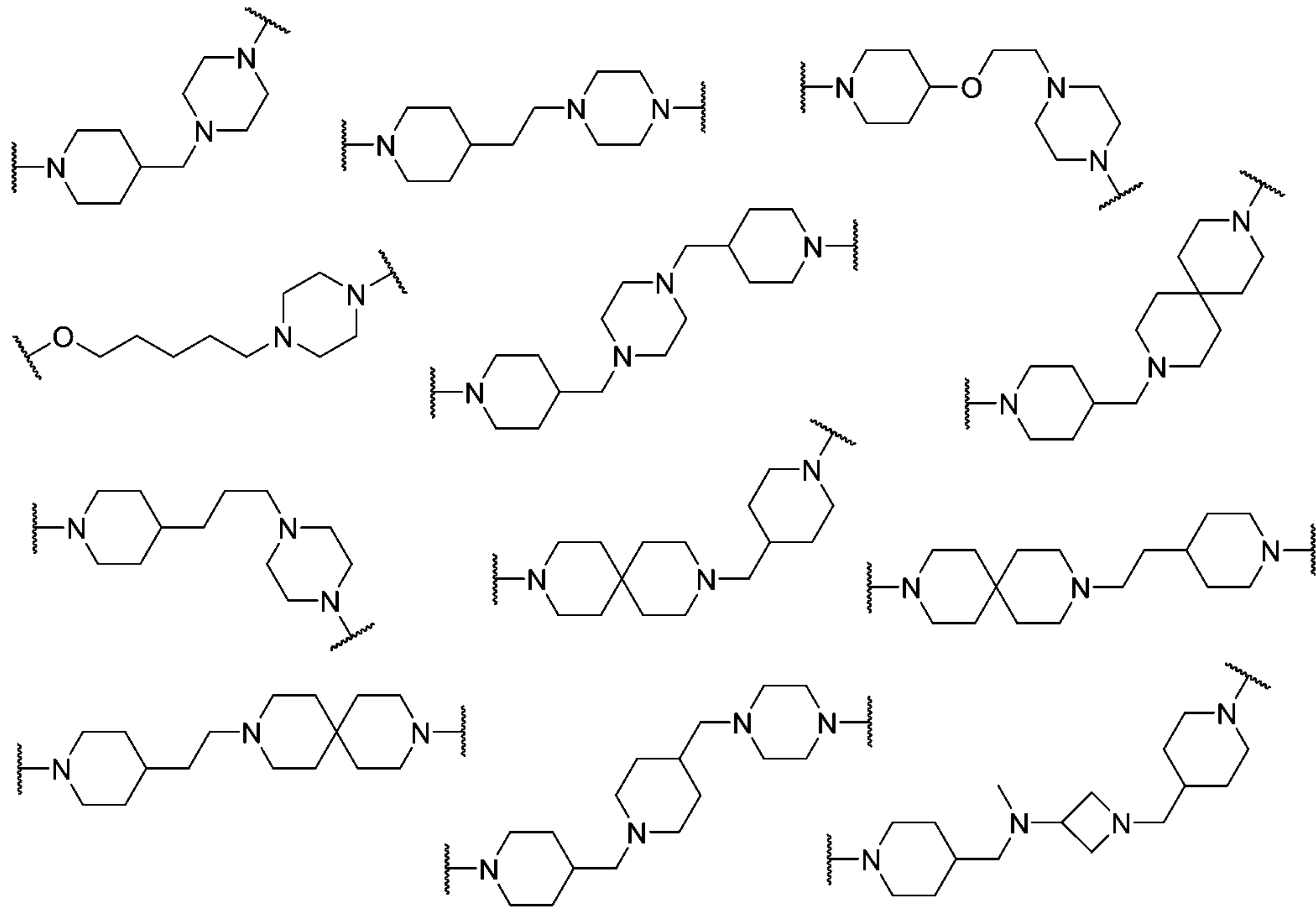


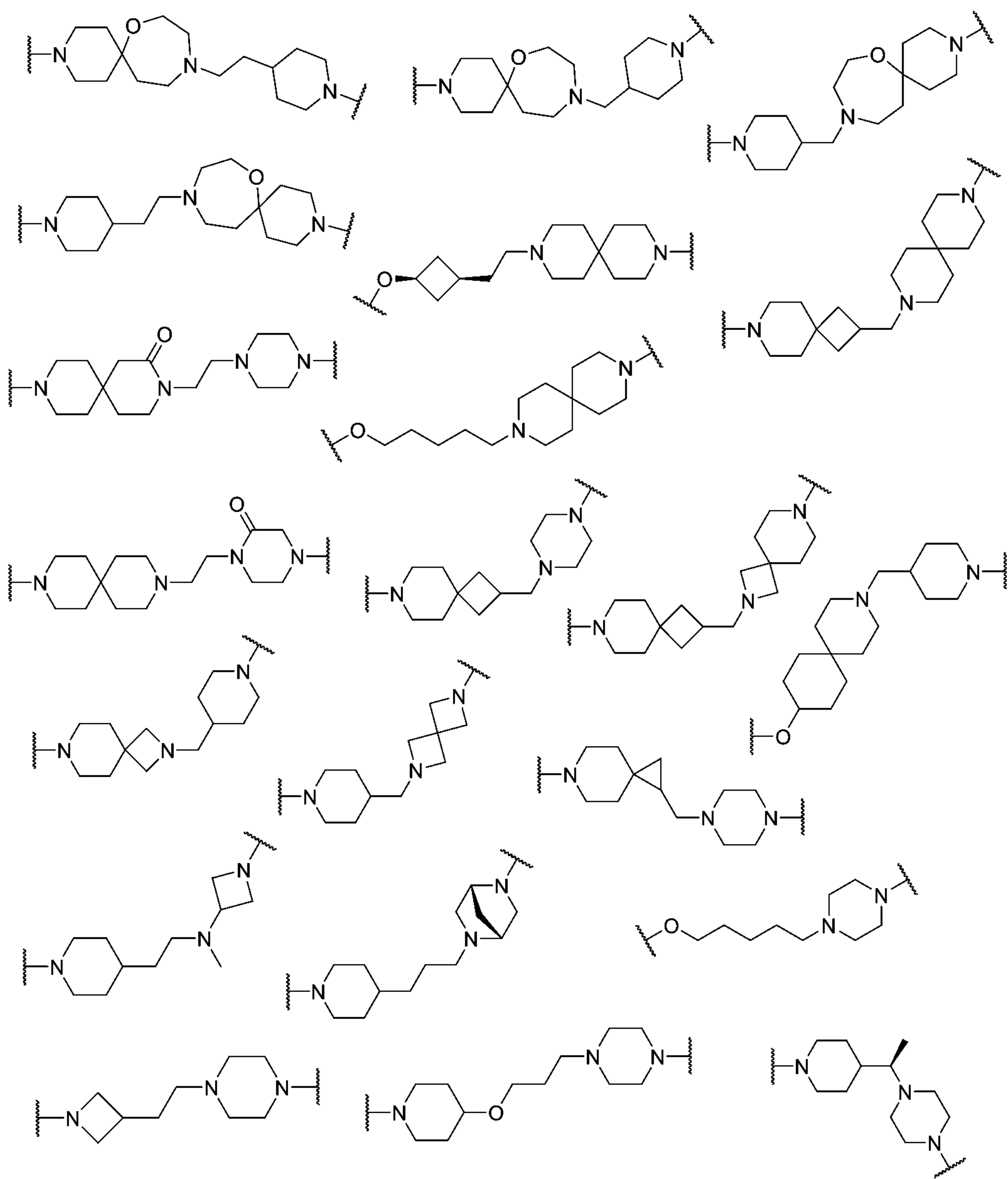
【0193】 在一個實施方式中，連接子選自由以下項組成之群組：



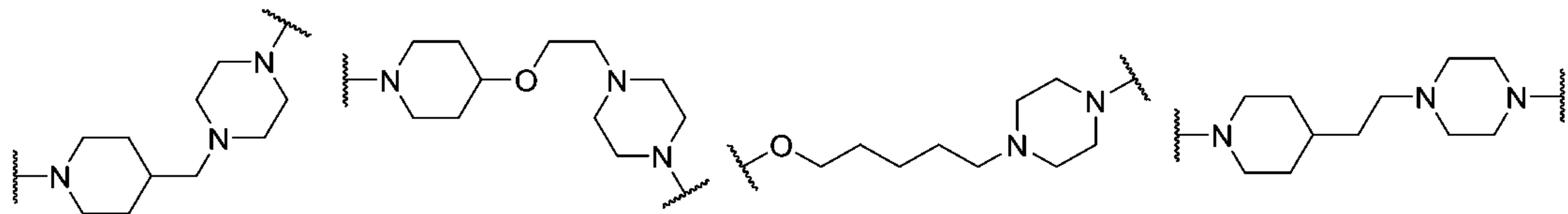


【0194】 在一個實施方式中，連接子選自由以下項組成之群組：





【0195】 在一個實施方式中，連接子或-X-Het¹部分選自由以下項組成之群組：



【0196】 在一個實施方式中，提供了一種具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：

- A和G獨立地是CR⁵或N；
- D和E獨立地是CH或N；

R^1 係H；

R^2 係H；

或者 R^1 和 R^2 連同它們所附接的碳一起形成羰基；

R^3 係H或OMe；

R^4 係H或OMe；

R^5 獨立地選自H、F、Cl、CN、Me或OMe；

R^6 係H、Me或F；

R^7 係H、Me或F；

或者 R^6 和 R^7 連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基環或

氧雜環丁烷基環；

R^8 係H、Me、F、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、CN、 CH_2CN 、 CH_2OMe 、 CH_2OH 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OMe$ 或 SO_2Me ；

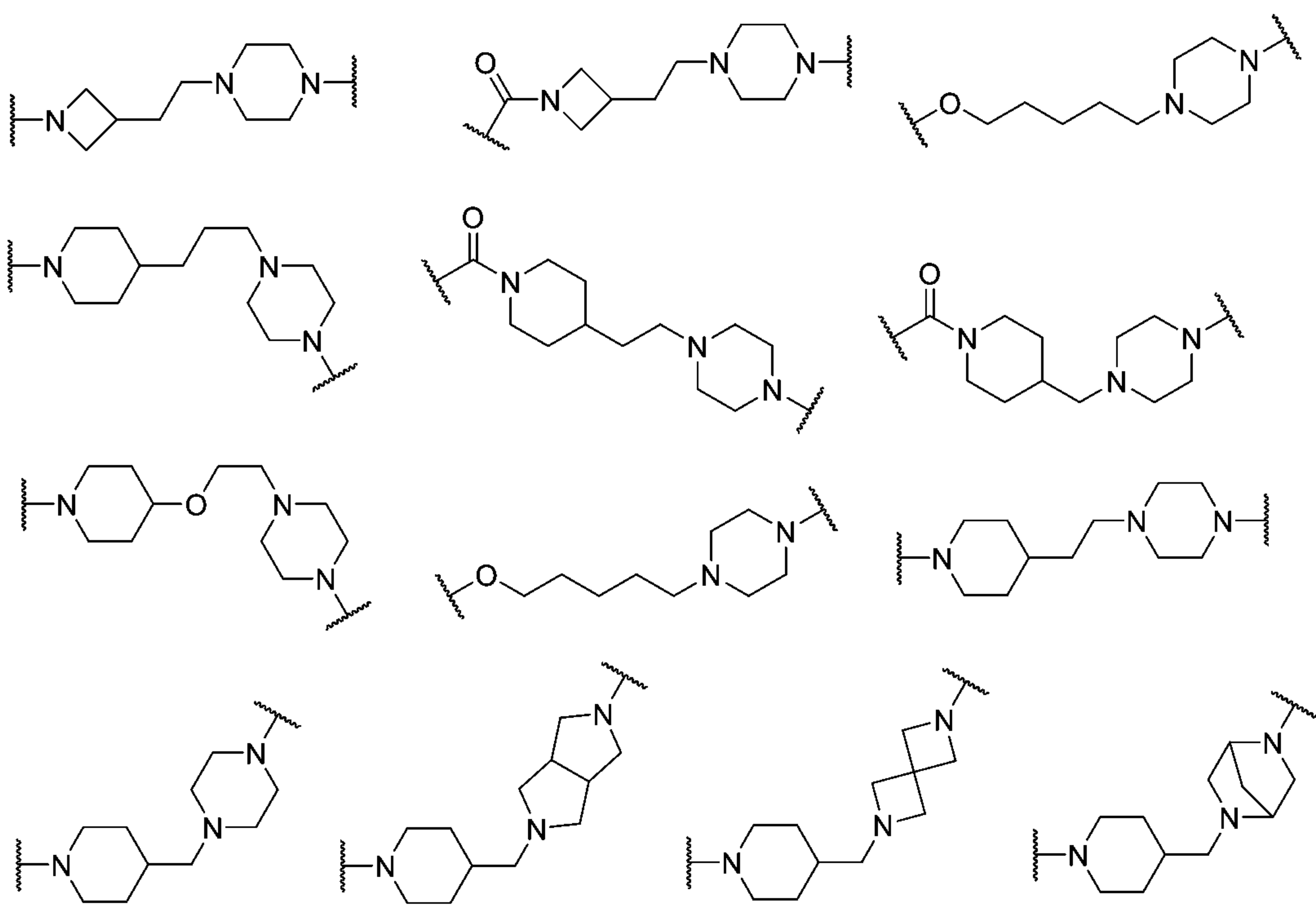
連接子由-X-Het¹-表示，其中X選自-Het²-C₁₋₆伸烷基、-C(O)-Het²-C₁₋₆伸烷基、-Het²-C(O)-C₁₋₆伸烷基、-C₁₋₆伸烷基，其中伸烷基鏈中的一個或兩個-CH₂-單元被-O-、-NH-或-NMe-替代；Het¹係含氮的單環或雙環雜環烷基基團；且Het²係含氮的單環或雙環雜環烷基基團。

【0197】 在一個實施方式中，Het¹選自由哌啶-1-基、2,6-二氮雜螺[3,3]庚基、1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氮吡咯并[3,4-c]吡咯、2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷和2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷組成之群組。

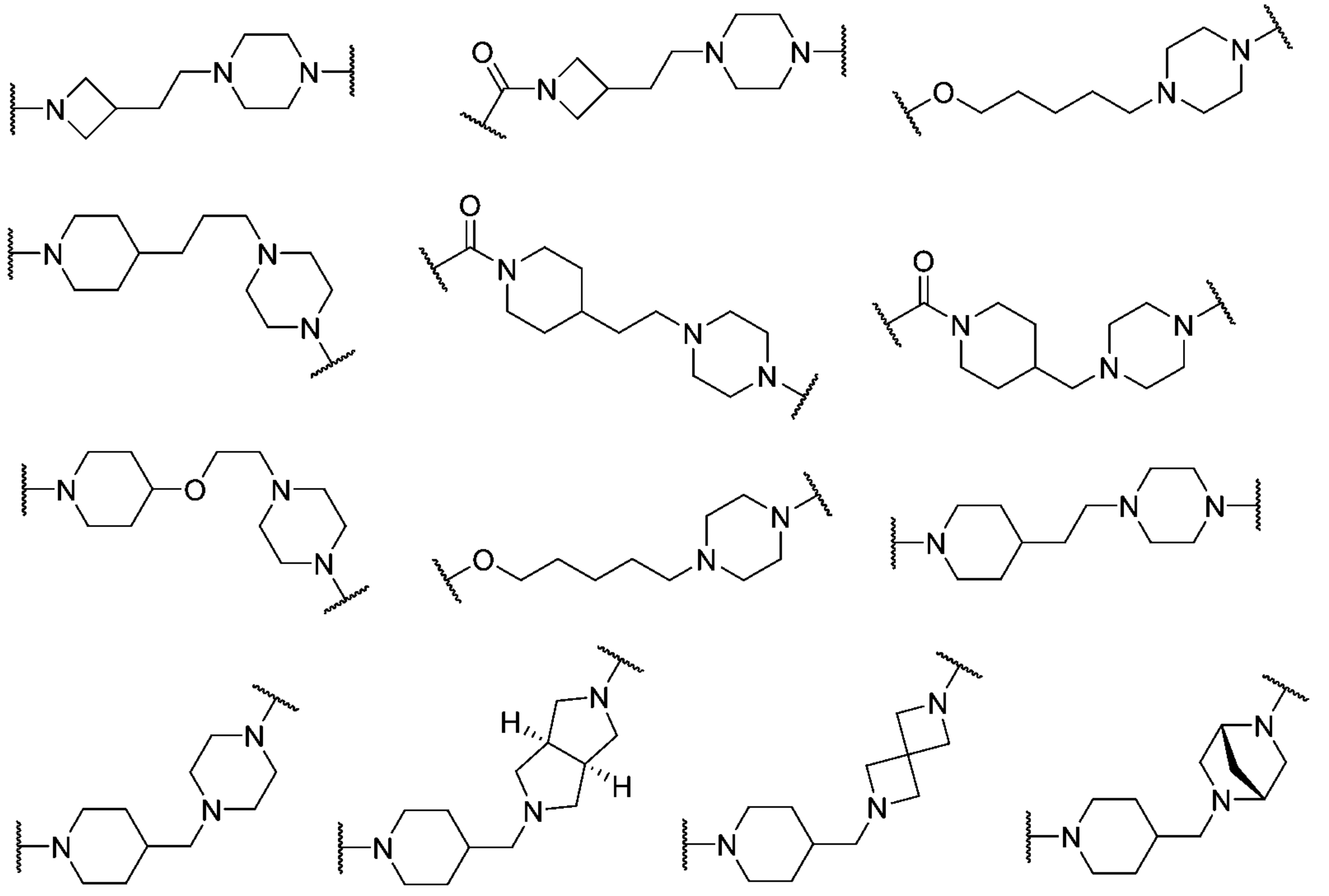
【0198】 在一個實施方式中，Het²選自由氮雜環丁烷基和哌啶基組成的組。

【0199】 在一個實施方式中，Het¹係哌啶基且X選自-Het²-C₁₋₆伸烷基和-C₁₋₆伸烷基，其中Het²係哌啶基。

【0200】 在一個實施方式中，連接子或-X-Het¹-選自由以下組成的組：

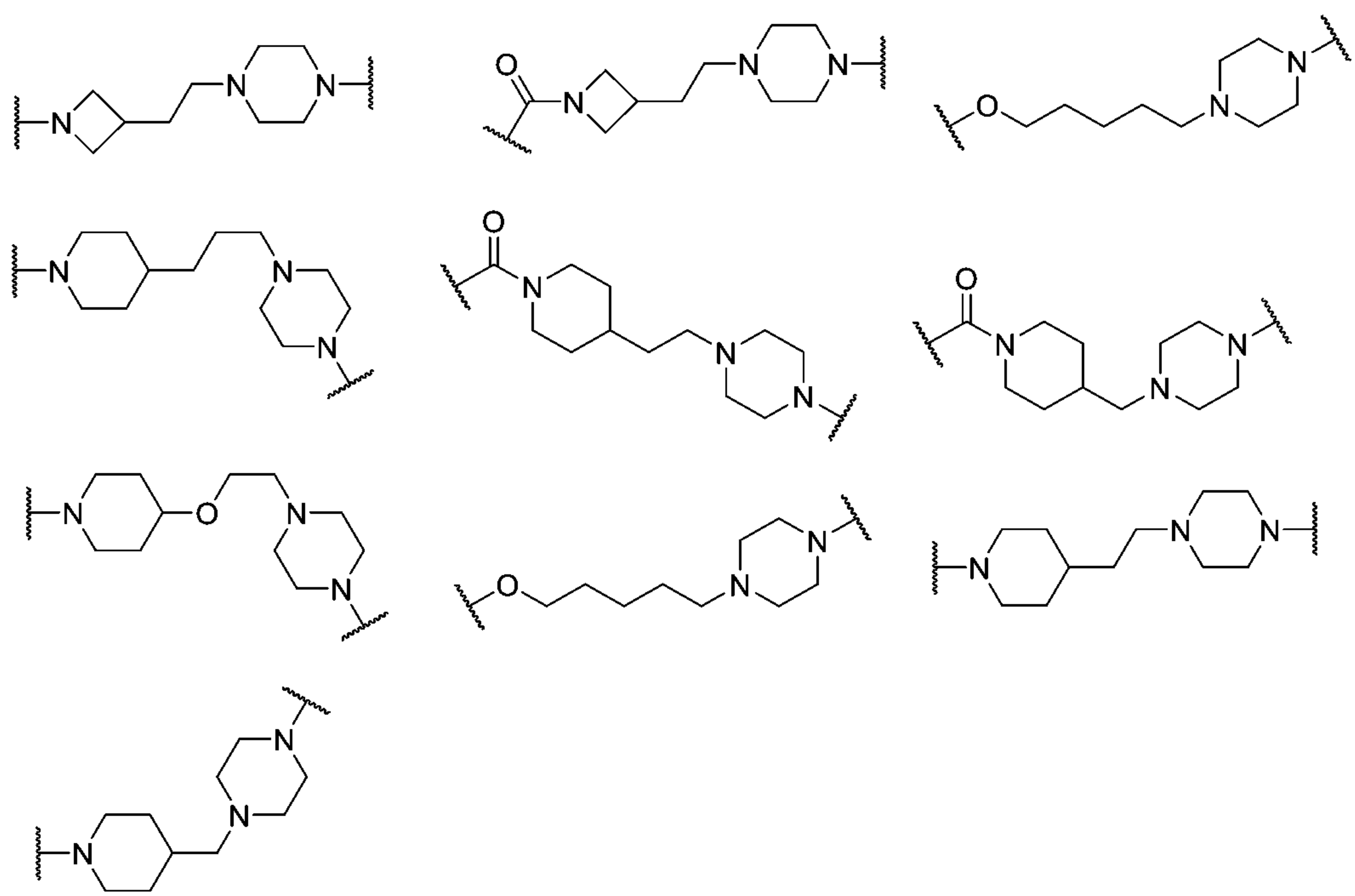


【0201】 在一個實施方式中，連接子或-X-Het¹-部分選自由以下項組成之群組：

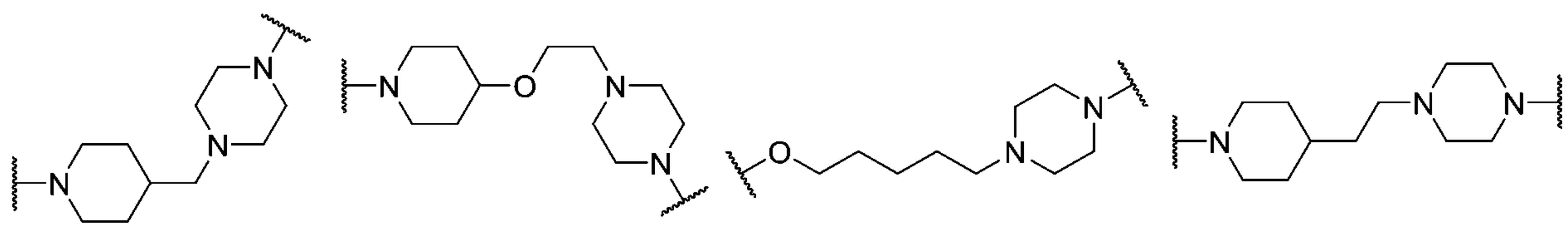


【0202】 在一個實施方式中，連接子或-X-Het¹-部分選自由以下項組成之群組：





【0203】 在一個實施方式中，連接子或-X-Het¹部分選自由以下項組成之群組：



【0204】 在一個實施方式中，提供了一種具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：

A和G都是CF或都是CH，或A係CH且G係N；

D和E都是CH或都是N；

R¹係H；

R²係H；

或者R¹和R²連同它們所附接的碳一起形成羰基；

R³係H；

R⁴係H或OMe；

R⁶係H、Me或F；

R⁷係H、Me或F；

或者 R^6 和 R^7 連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基環或氧雜環丁烷基環；

R^8 係H、Me、F、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、CN、 CH_2CN 、 CH_2OMe 、 CH_2OH 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OMe$ 或 SO_2Me ；

連接子由 $-X-[Y]_n-Het^1$ -部分表示，其中：

X選自由 $-Het^2-C_{1-6}$ 伸烷基、 $-C_{1-6}$ 伸烯基、 $-O-Het^2-C_{1-6}$ 伸烷基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基和 $-O-Cyc-C_{1-6}$ 伸烷基組成之群組，其中伸烷基鏈中的一個或兩個 $-CH_2-$ 單元獨立地被 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-NMe-$ 替代；

W選自 $-Het^3-C_{1-6}$ 伸烷基；

Het^1 係含氮的單環或雙環雜環烷基基團；

Het^2 係含氮的單環或雙環雜環烷基基團；

Het^3 係含氮的單環或雙環雜環烷基基團；

Cyc係 C_{3-6} 環烷基；

p係0或1；

其中雜環烷基視需要被1個或2個側氧基取代基取代。

【0205】 在一個實施方式中，提供了一種具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：

A和G都是CF或都是CH，或A係CH且G係N；

D和E都是CH或都是N；

R^1 係H；

R^2 係H；

或者 R^1 和 R^2 連同它們所附接的碳一起形成羰基；

R^3 係H；

R^4 係H或OMe；

R^6 係Me；

R^7 係Me；

R^8 係F；

連接子由-X-[W]_p-Het¹-部分表示，其中：

X選自由-Het²-C₁₋₆伸烷基-、-C₁₋₆伸烷基-、-O-Het²-C₁₋₃伸烷基和-O-Cyc-C₁₋₃伸烷基組成之群組，其中伸烷基鏈中的一個或兩個-CH₂-單元獨立地被-O-或-NMe-替代；

W選自-Het³-C₁₋₃伸烷基；

Het¹係含氮的單環或雙環雜環烷基基團；

Het²係含氮的單環或雙環雜環烷基基團；

Het³係含氮的單環或雙環雜環烷基基團；

Cyc係C₃₋₆環烷基；

p係0或1；

其中雜環烷基視需要被1個或2個側氧基取代基取代。

【0206】 在一個實施方式中，Het¹選自由哌啶-1-基、哌啶-1-基、3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基、7-氧雜-3,10-二氮雜螺[5.6]十二烷-3-基、3-側氧基哌啶-1-基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基、氮雜環丁烷-1-基和2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基組成之群組。

【0207】 在一個實施方式中，Het²選自由哌啶-4-基、3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基、7-氧雜-3,10-二氮雜螺[5.6]十二烷-10-基、7-氮雜螺[3.5]壬-2-基、2-側氧基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基、6-氮雜螺[2.5]辛-1-基、氮雜環丁烷-3-基和3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基組成之群組。

【0208】 在一個實施方式中，Het³選自由哌啶-4-基、哌啶-1-基和氮雜環丁烷-1基組成之群組。

【0209】 在一個實施方式中，Cyc係環丁基。

【0210】 在一個實施方式中，提供了一種具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：

A和G都是CF或都是CH；

D和E都是CH或都是N；

R¹係H；

R²係H；

或者R¹和R²連同它們所附接的碳一起形成羰基；

R³係H或OMe；

R⁴係H或OMe；

R⁶係H、Me或F；

R⁷係H、Me或F；

或者R⁶和R⁷連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基環或氧雜環丁烷基環；

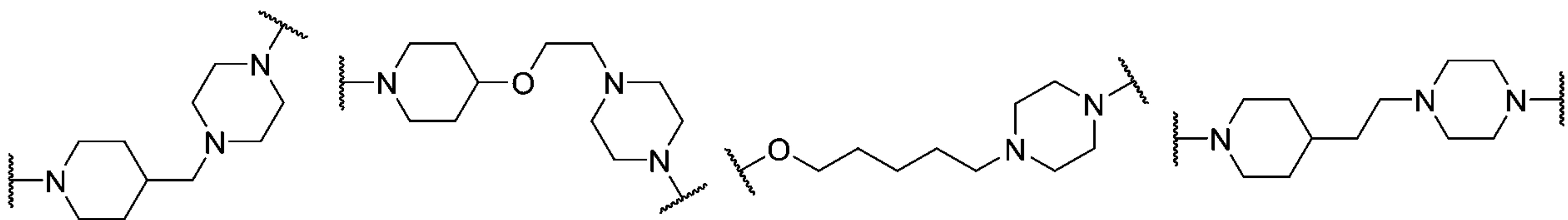
R⁸係H、Me、F、CH₂F、CHF₂、CF₃、CN、CH₂CN、CH₂OMe、CH₂OH、C(O)OH、C(O)OMe或SO₂Me；

連接子由-X-Het¹-表示，其中X選自-Het²-C₁₋₆伸烷基或-C₁₋₆伸烷基其中伸烷基鏈中的一個或兩個-CH₂-單元被-O-替代；Het¹係含氮的單環雜環烷基基團；且Het²係含氮的單環雜環烷基基團。

【0211】 在一個實施方式中，-Het¹-係哌啶基。

【0212】 在一個實施方式中，-Het²-係哌啶基。

【0213】 在一個實施方式中，連接子或-X-Het¹-部分選自由以下項組成之群組：



【0214】 在一個實施方式中，提供了一種具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：

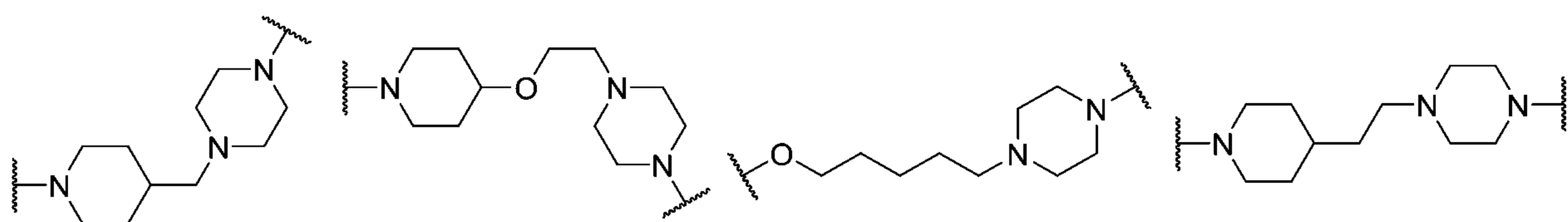
- A和G都是CF或都是CH；
- D和E都是CH或都是N；
- R¹係H；
- R²係H；
- 或者R¹和R²連同它們所附接的碳一起形成羰基；
- R³係H；
- R⁴係H；
- R⁶係Me；
- R⁷係Me；
- R⁸係F；

連接子由-X-Het¹-表示，其中X選自-Het²-C₁₋₆伸烷基或-C₁₋₆伸烷基-其中伸烷基鏈中的一個或兩個-CH₂-單元被-O-替代；Het¹係含氮的單環雜環烷基基團；且Het²係含氮的單環雜環烷基基團。

【0215】 在一個實施方式中，-Het¹-係哌啶基。

【0216】 在一個實施方式中，-Het²-係哌啶基。

【0217】 在一個實施方式中，連接子或-X-Het¹-部分選自由以下項組成之群組：



【0218】 在一個實施方式中，提供了一種具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物選自由以下項組成之群組：

3-[5-[4-[[1-[5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-*b*]呋啉-1-基]嘧啶-2-基]-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-基]-1-側氧基-異呋啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；

3-[5-[4-[2-[1-[5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-*b*]呋啉-1-基]嘧啶-2-基]-4-哌啶基]乙基]哌啶-1-基]-1-側氧基-異呋啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；

2-[2,6-二側氧基3-哌啶基]-5-[4-[[1-[5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-*b*]呋啉-1-基]嘧啶-2-基]-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-基]異呋啉-1,3-二酮甲酸酯；

3-[5-[4-[2-[[1-[5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-*b*]呋啉-1-基]嘧啶-2-基]-4-哌啶基]氧基]乙基]哌啶-1-基]-1-側氧基-異呋啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；

3-[5-[4-[5-[3,5-二氟-4-[(1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-*b*]呋啉-1-基]苯氧基]戊基]哌啶-1-基]-1-側氧基-異呋啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；

3-{5-[4-({4-[(1-{5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-β-呋啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}甲基)哌啶-1-基]-1-側氧基-1,3-二氫-2*H*-異呋啉-2-基}哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{9-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[3-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)丙基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[(9-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)甲基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[2-(9-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)乙基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{9-[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)乙基]-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)乙基]哌啶-1-基}-7-甲氧基-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[3-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)丙基]哌啶-1-基}-7-甲氧基-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-{5-[4-({1-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-
咪啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-1-基]-1-側氧基-1,3-
二氫-2H-異吡啶-2-基}哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[2-(1-{5-[(1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-β-咪啉
-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)乙基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)
哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[(3-{[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-
咪啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)甲基](甲基)胺基}氮雜環丁烷-1-基)甲基]哌啶-1-
基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[2-(3-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咪
啉-1-基]嘧啶-2-基}-7-氧雜-3,10-二氮雜螺[5.6]十二烷-10-基)乙基]哌啶-1-基}-1-
側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[(3-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咪
啉-1-基]嘧啶-2-基}-7-氧雜-3,10-二氮雜螺[5.6]十二烷-10-基)甲基]哌啶-1-基}-1-側
氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{10-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咪
啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-7-氧雜-3,10-二氮雜螺[5.6]十二烷-3-基}-1-側
氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{10-[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咪
啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)乙基]-7-氧雜-3,10-二氮雜螺[5.6]十二烷-3-基}-1-側
氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{9-[(1-{6-[(1S,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]吡啶-3-基}哌啶-4-基)甲基]-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{9-[(7-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲基]-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-[5-(9-{2-[(1S,3r)-3-({5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}氧基)環丁基]乙基}-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{9-[5-({5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}氧基)戊基]-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[2-(9-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-2-側氧基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)乙基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[2-(9-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)乙基]-3-側氧基哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[(7-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{2-[(7-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[(7-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{6-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[(6-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)甲基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-[5-(3-{[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)乙基](甲基)胺基}氮雜環丁烷-1-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{(1R,4R)-5-[3-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)丙基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[3-(1-{5-[(1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)丙基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[(1-{5-[(1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[1-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)乙基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}氮雜環丁烷-3-基)乙基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-[5-(4-{3-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)氧基]丙基}哌啶-1-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-7-甲氧基-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[5-({5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}氧基)戊基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；以及

3-[5-(4-{[9-({5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}氧基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基]甲基}哌啶-1-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮。

【0219】 具有式 (I) 之化合物具有兩個或更多個手性中心，並且將認識到的是具有式 (I) 之化合物可以另外在任何相對比例的具有式 (I) 之化合物的一種

或多種其他可能的鏡像異構物和/或非鏡像異構物存在或不存在下製備、分離和/或提供。富含鏡像物的/鏡像物純的和/或富含非鏡像物的/非鏡像物純的化合物的製備可以藉由本領域熟知的有機化學標準技術進行，例如藉由從富含鏡像物的或鏡像物純的起始材料合成，合成過程中使用適當的富含鏡像物的或鏡像物純的催化劑，和/或藉由拆分外消旋的或部分富含的立體異構物混合物（例如藉由手性層析法）進行。

【0220】 用於在藥學背景下使用，可能較佳的是在不存在大量其他立體異構形式的情況下提供具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0221】 因此，在一個實施方式中，提供了一種組成物，該組成物包含具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，視需要連同具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽的一種或多種其他立體異構形式，其中該具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以非鏡像物過量（%de） $\geq 90\%$ 存在於該組成物中。

【0222】 在另一個實施方式中，上述組成物中的%de係 $\geq 95\%$ 。

【0223】 在另一個實施方式中，上述組成物中的%de係 $\geq 98\%$ 。

【0224】 在另一個實施方式中，上述組成物中的%de係 $\geq 99\%$ 。

【0225】 在另一個實施方式中，提供了一種組成物，該組成物包含具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，視需要連同具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽的一種或多種其他立體異構形式，其中該具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以鏡像物過量（%ee） $\geq 90\%$ 存在於該組成物中。

【0226】 在另一個實施方式中，上述組成物中的%ee係 $\geq 95\%$ 。

【0227】 在另一個實施方式中，上述組成物中的%ee係 $\geq 98\%$ 。

【0228】 在另一個實施方式中，上述組成物中的%ee係 $\geq 99\%$ 。

【0229】在另一個實施方式中，提供了一種組成物，該組成物包含具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，視需要連同具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽的一種或多種其他立體異構形式，其中該具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以鏡像物過量 ($\%ee$) $\geq 90\%$ 和非鏡像物過量 ($\%de$) $\geq 90\%$ 存在於該組成物中。

【0230】在上述組成物的另外的實施方式中， $\%ee$ 和 $\%de$ 可以採用如以下列出的值的任何組合：

- $\%ee$ 係 $\leq 5\%$ 且 $\%de$ 係 $\geq 80\%$ 。
- $\%ee$ 係 $\leq 5\%$ 且 $\%de$ 係 $\geq 90\%$ 。
- $\%ee$ 係 $\leq 5\%$ 且 $\%de$ 係 $\geq 95\%$ 。
- $\%ee$ 係 $\leq 5\%$ 且 $\%de$ 係 $\geq 98\%$ 。
- $\%ee$ 係 $\geq 95\%$ 且 $\%de$ 係 $\geq 95\%$ 。
- $\%ee$ 係 $\geq 98\%$ 且 $\%de$ 係 $\geq 98\%$ 。
- $\%ee$ 係 $\geq 99\%$ 且 $\%de$ 係 $\geq 99\%$ 。

【0231】在另一個實施方式中，提供了一種藥物組成物，該藥物組成物包含具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，以及藥學上可接受的賦形劑。

【0232】在一個實施方式中，提供了一種藥物組成物，該藥物組成物包含具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，以及藥學上可接受的賦形劑；視需要進一步包含具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽的一種或多種其他立體異構形式，其中該具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以鏡像物過量 ($\%ee$) $\geq 90\%$ 存在於該組成物中。

【0233】在另一個實施方式中，上述組成物中的 $\%ee$ 係 $\geq 95\%$ 。

【0234】在另一個實施方式中，上述組成物中的 $\%ee$ 係 $\geq 98\%$ 。

【0235】 在另一個實施方式中，上述組成物中的%ee係 $\geq 99\%$ 。

【0236】 在一個實施方式中，提供了一種藥物組成物，該藥物組成物包含具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，以及藥學上可接受的賦形劑；視需要進一步包含具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽的一種或多種其他立體異構形式，其中該具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以非鏡像物過量 (%de) $\geq 90\%$ 存在於該組成物中。

【0237】 在另一個實施方式中，上述組成物中的%de係 $\geq 95\%$ 。

【0238】 在另一個實施方式中，上述組成物中的%de係 $\geq 98\%$ 。

【0239】 在另一個實施方式中，上述組成物中的%de係 $\geq 99\%$ 。

【0240】 在一個實施方式中，提供了一種藥物組成物，該藥物組成物包含具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，以及藥學上可接受的賦形劑；視需要進一步包含具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽的一種或多種其他立體異構形式，其中該具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽以鏡像物過量 (%ee) $\geq 90\%$ 和非鏡像物過量 (%de) $\geq 90\%$ 存在於該組成物中。

【0241】 在上述藥物組成物的另外的實施方式中，%ee和%de可以採用如下列出的值的任何組合：

- %ee係 $\geq 95\%$ 且%de係 $\geq 95\%$ 。
- %ee係 $\geq 98\%$ 且%de係 $\geq 98\%$ 。
- %ee係 $\geq 99\%$ 且%de係 $\geq 99\%$ 。

【0242】 具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽可以按無定形形式、結晶形式、或半結晶形式製備、使用或提供，並且任何給定的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽能夠被形成為多於一種結晶/多晶型形式，包括水合的（例如半水合物、一水合物、二水合物、三水合物或其他化學計量水合物）和/

或溶劑化形式。應當理解的是，本說明書涵蓋了任何以及所有具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽的此類固體形式。

【0243】 在另外的實施方式中，提供了一種具有式 (I) 之化合物，該化合物藉由在以下「實例」部分所描述的方案可獲得。

【0244】 本說明書旨在包括存在於本發明化合物中的原子的所有同位素。同位素應理解為包括具有相同原子數但具有不同質量數的那些原子。

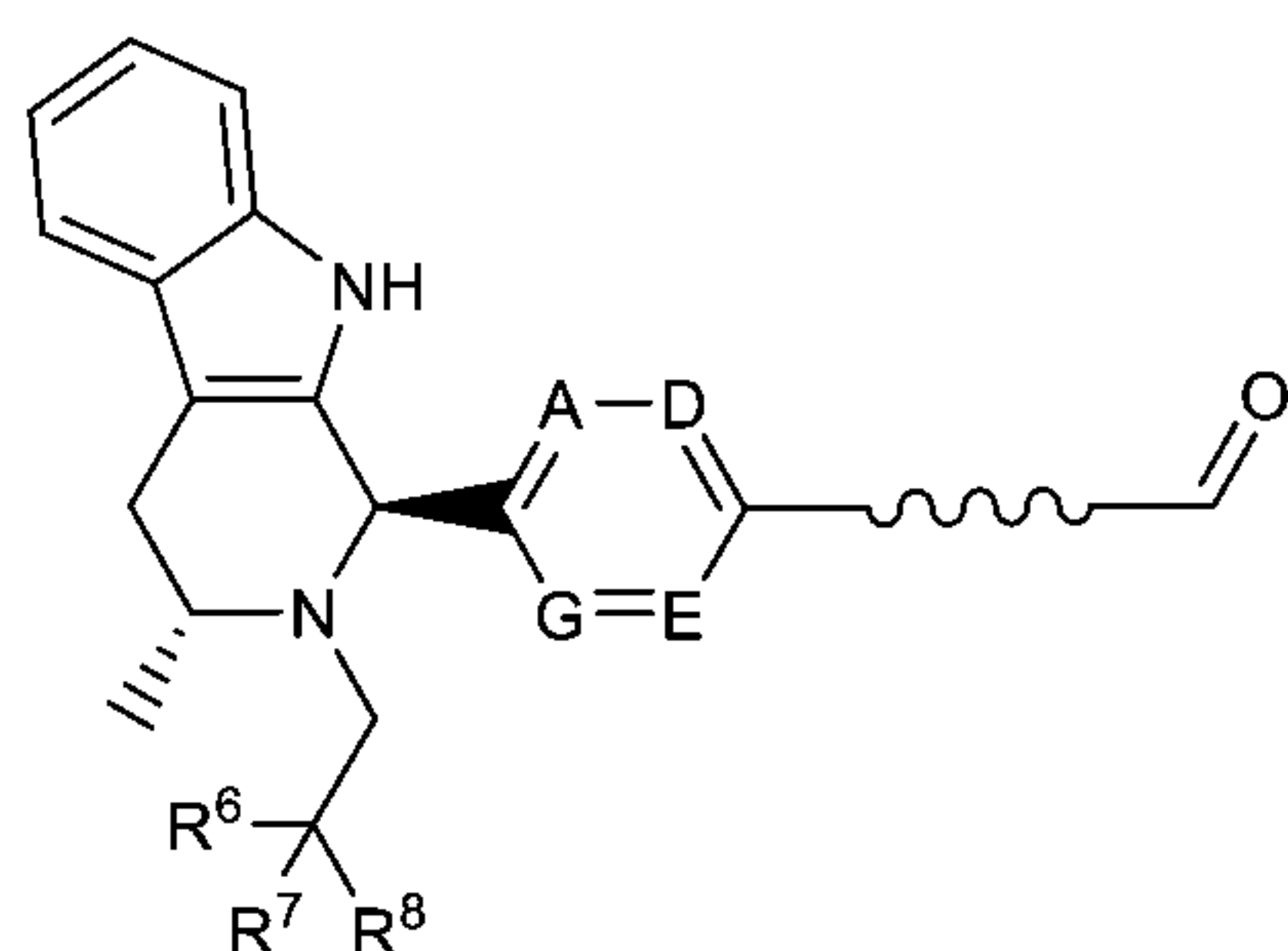
【0245】 為避免疑義，應瞭解如果在本說明書中某一基團經「上文所定義」或「本文定義」限定，那麼所述基團涵蓋首次出現且最廣泛的定義以及對該基團的每一個和所有可替代性定義。

【0246】 本說明書的另一個方面提供了用於製備具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽之方法。合適之方法藉由以下代表性方法變化形式來說明，其中除非另有說明，否則A、D、E、G、連接子以及R¹至R⁸具有上文定義的含義中的任一種。藉由有機化學的標準程序可以獲得必要的起始材料。此類起始材料的製備結合以下代表性方法變化形式並在隨附實例中進行了描述。可替代地，藉由與有機化學家的普通技術中說明的那些程序類似的程序可獲得必要的起始材料。

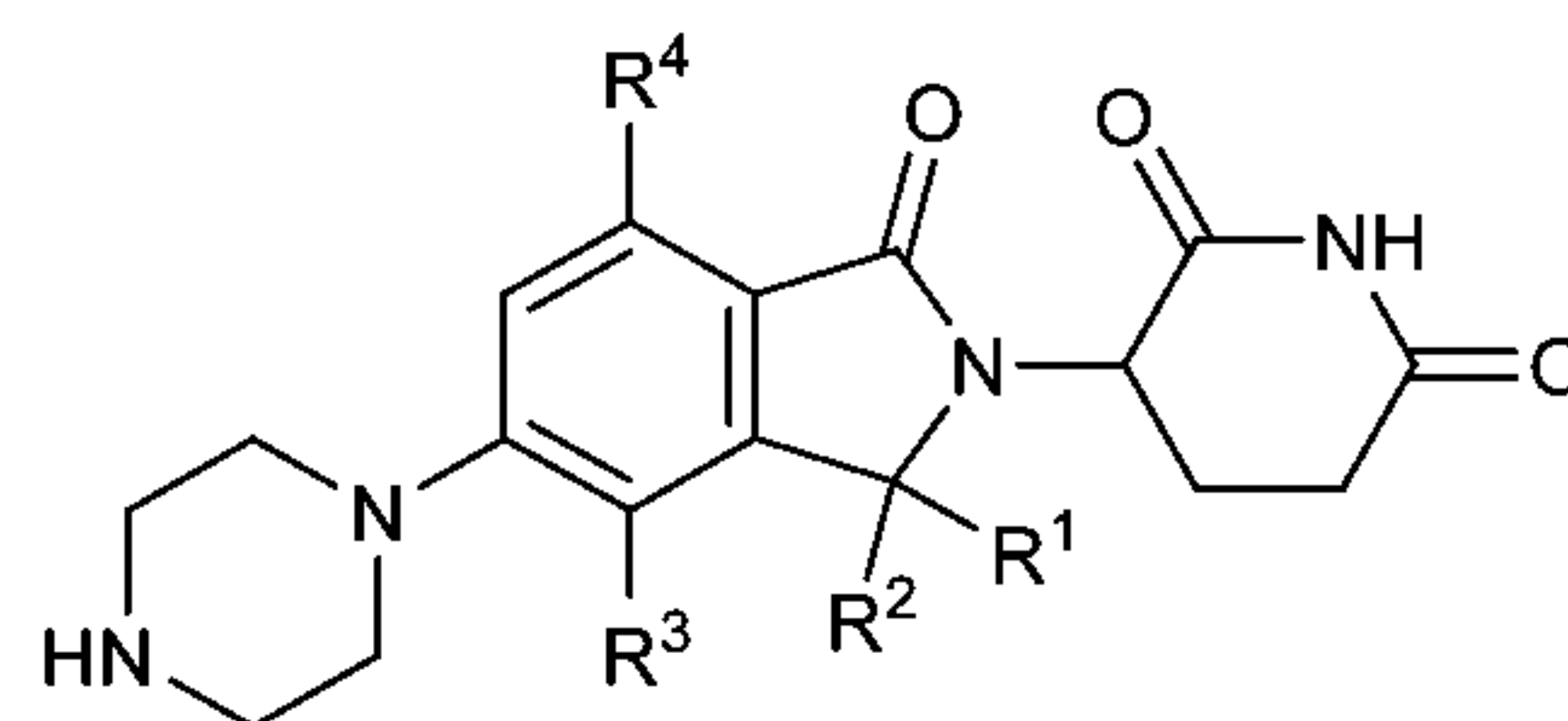
一般方案

【0247】 具有式 (I) 之化合物可以藉由例如以下來製成：

a) 在本領域已知為合適的還原胺化的條件下，例如在合適的胺還原試劑（如三乙醯氧基硼氫化鈉）存在下並且在合適的溶劑（例如DCM）中和合適的溫度（例如室溫）下，使具有式 (II) 之醛化合物與具有式 (III) 之胺化合物進行還原胺化反應。在某個方面中，在連接子基團（ $\sim$ ）中存在氮的情況下，用在本領域已知的條件下可除去的保護基團（如Boc或Cbz）保護該氮。



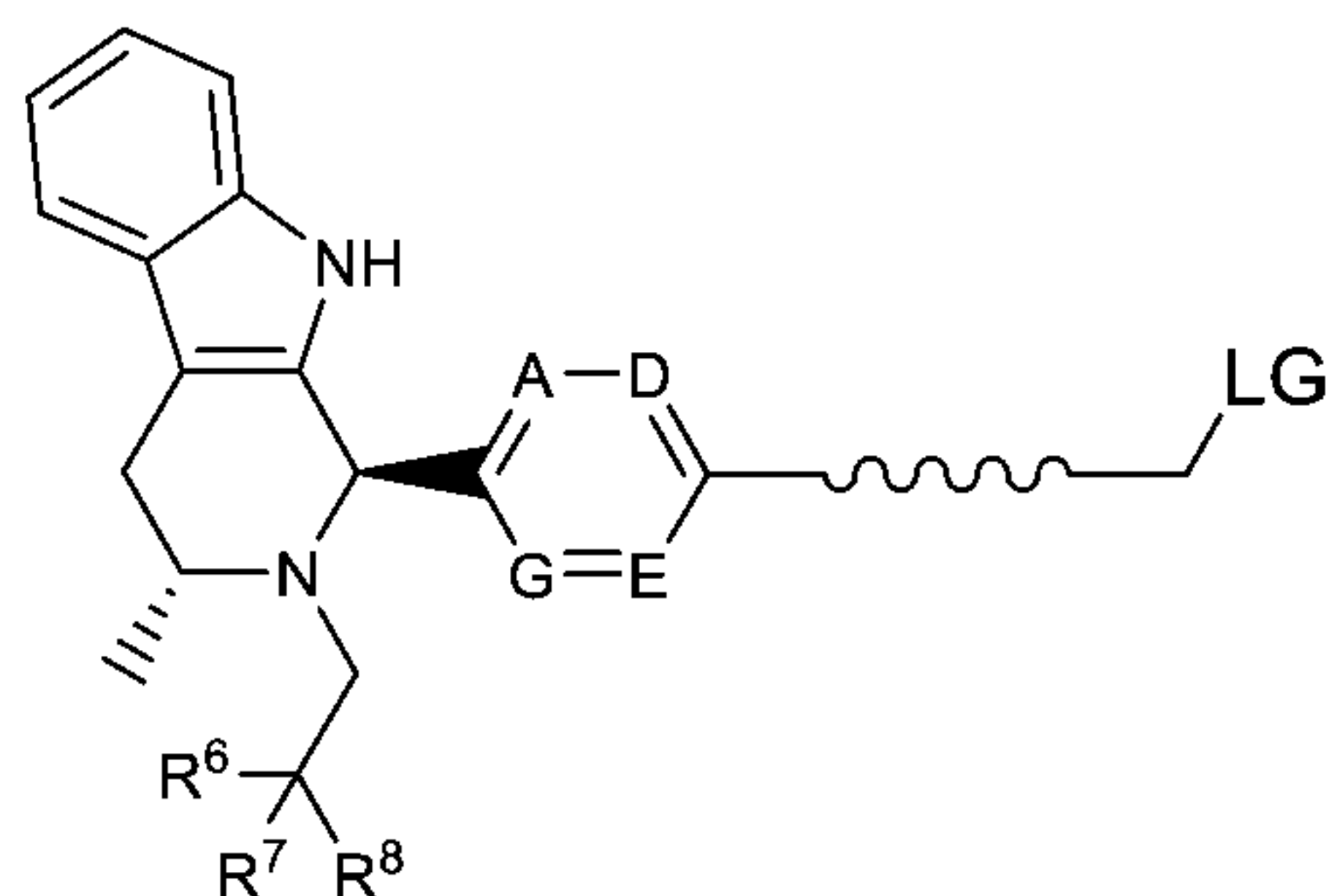
(II)



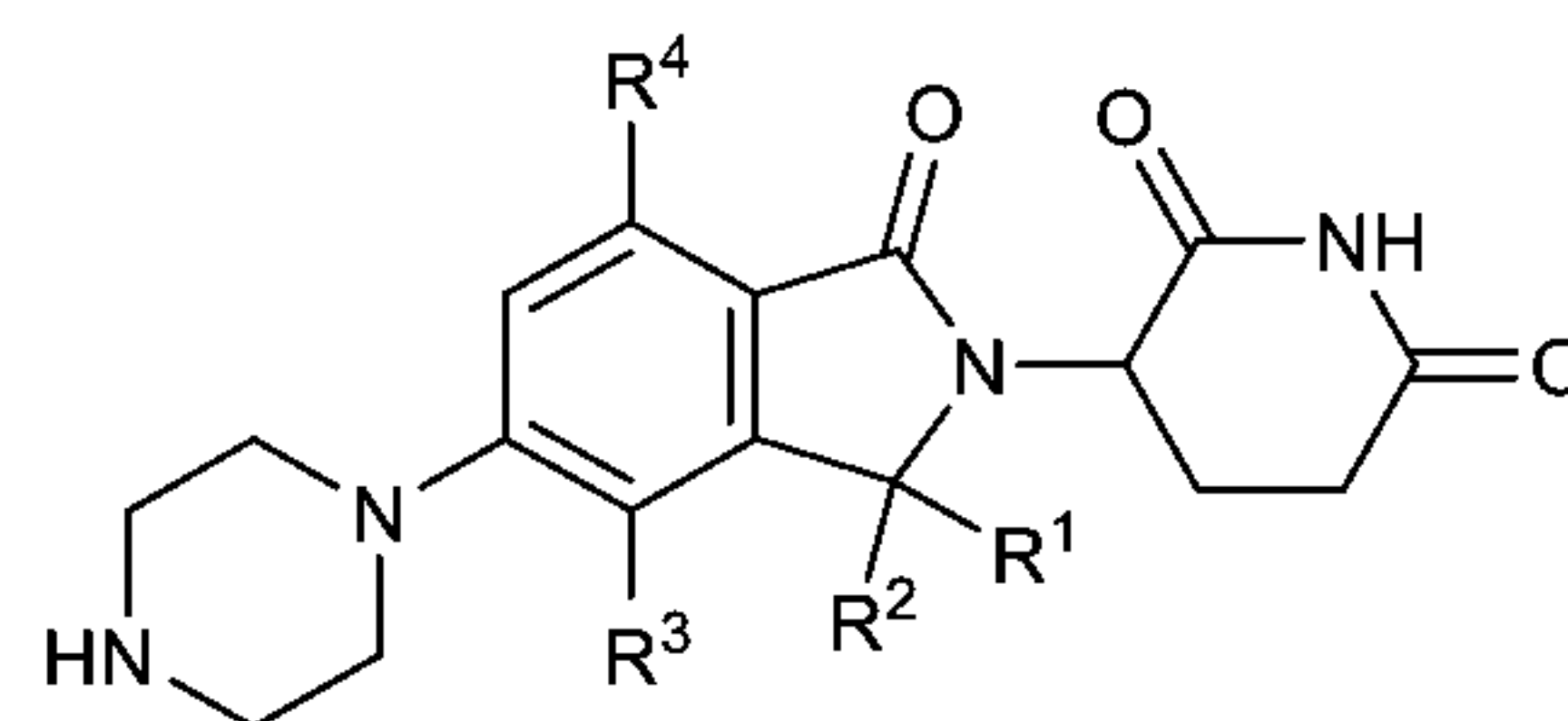
(III)

【0248】 A、D、G、E、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁸如本文中所定義，並且式 (II) 中的「 $\sim$ 」表示在式 (III) 中不存在且如本文中所定義的連接子的部分。

【0249】 b) 在本領域已知為合適的胺烷基化反應的條件下，例如在合適的鹼（例如碳酸鉀）存在下並且在合適的溶劑（例如DMF）中和合適的溫度（如50°C）下，使具有式 (IV) 之化合物（其中LG為脫離基（例如，甲苯磺醯基基團或鹵化物如溴化物））與具有式 (III) 之胺化合物進行胺烷基化反應。在某個方面中，在連接子基團（ $\sim$ ）中存在氮的情況下，用在本領域已知的條件下可去除的保護基團（如Boc或Cbz）保護該氮。



(IV)

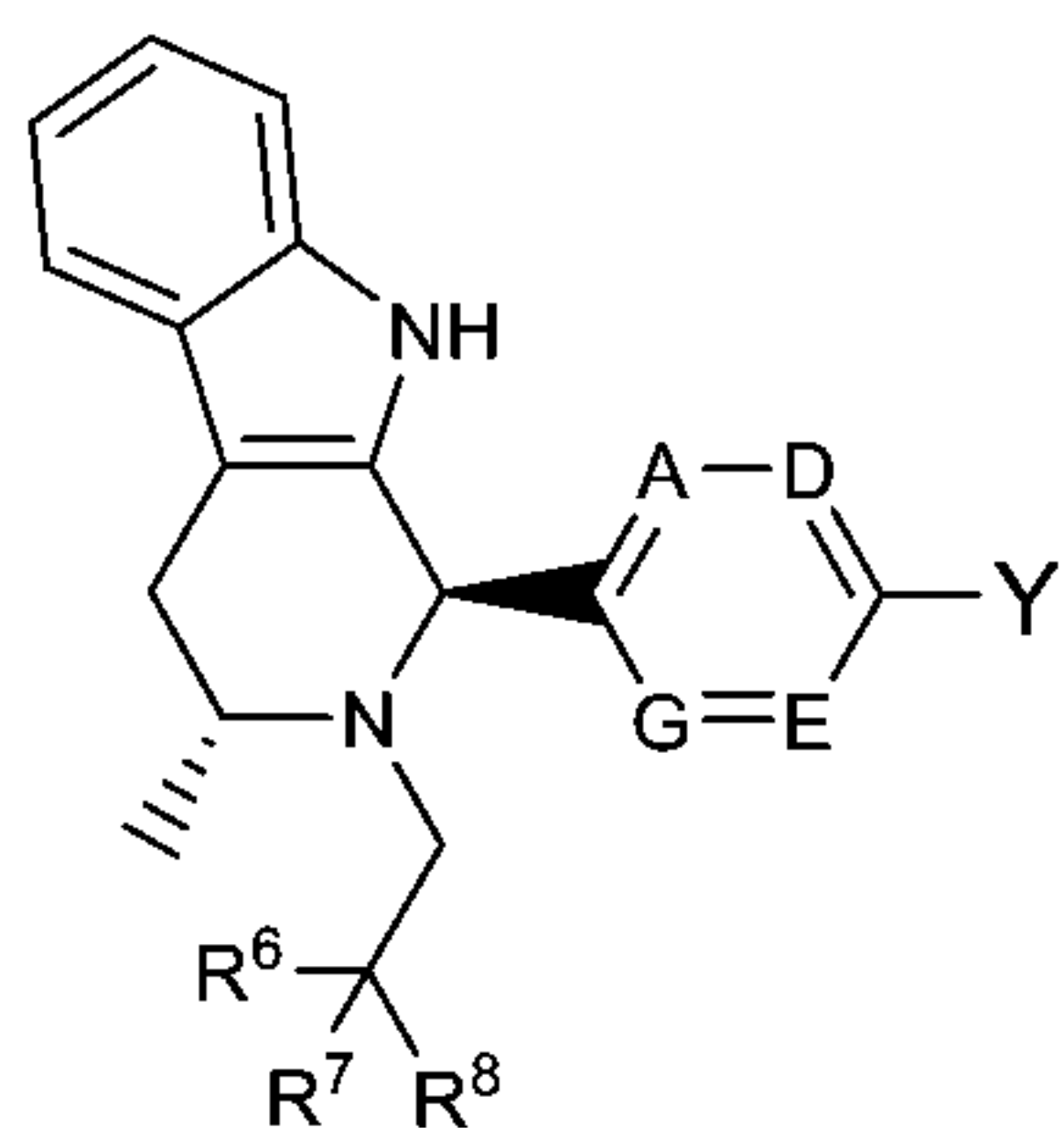


(III)

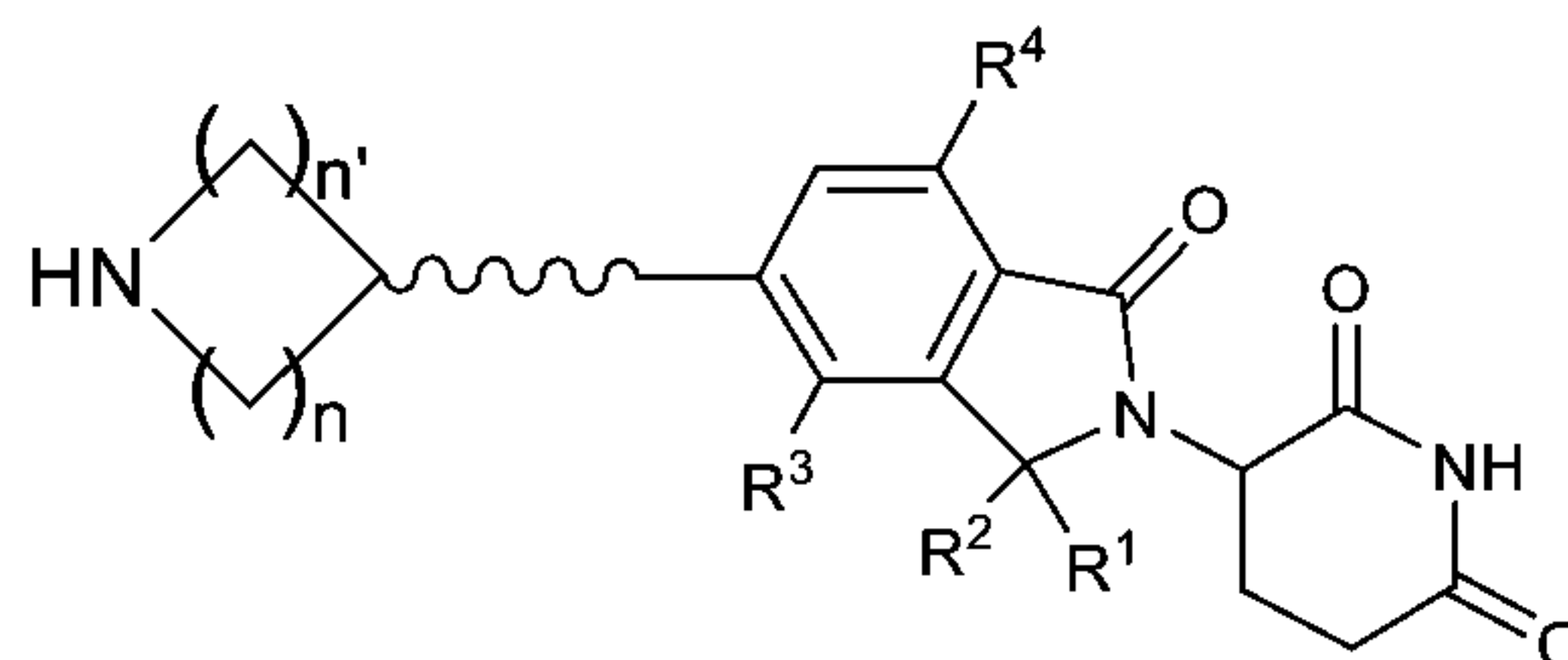
【0250】 A、D、G、E、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁸如本文中所定義，並且式 (IV) 中的「 $\sim$ 」表示在式 (III) 中不存在且如本文中所定義的連接子的部分。

【0251】 c) 在本領域已知為合適的布赫瓦爾德（Buchwald）偶合反應的條件下，例如在合適的鈀催化劑（如Pd(OAc)₂）、合適的配位基（如BINAP）、

合適的鹼（如碳酸鈉）存在下，並且在合適的溶劑（例如甲苯）中和合適的溫度（如100°C）下，使具有式 (V) 之化合物（其中Y為鹵化物（如溴化物））與具有式 (VI) 之胺化合物進行布赫瓦爾德偶合反應。在某些方面中，在連接子基團（ $\sim$ ）中存在氮的情況下，用在本領域已知的條件下可除去的保護基團（如Boc或Cbz）保護該氮。



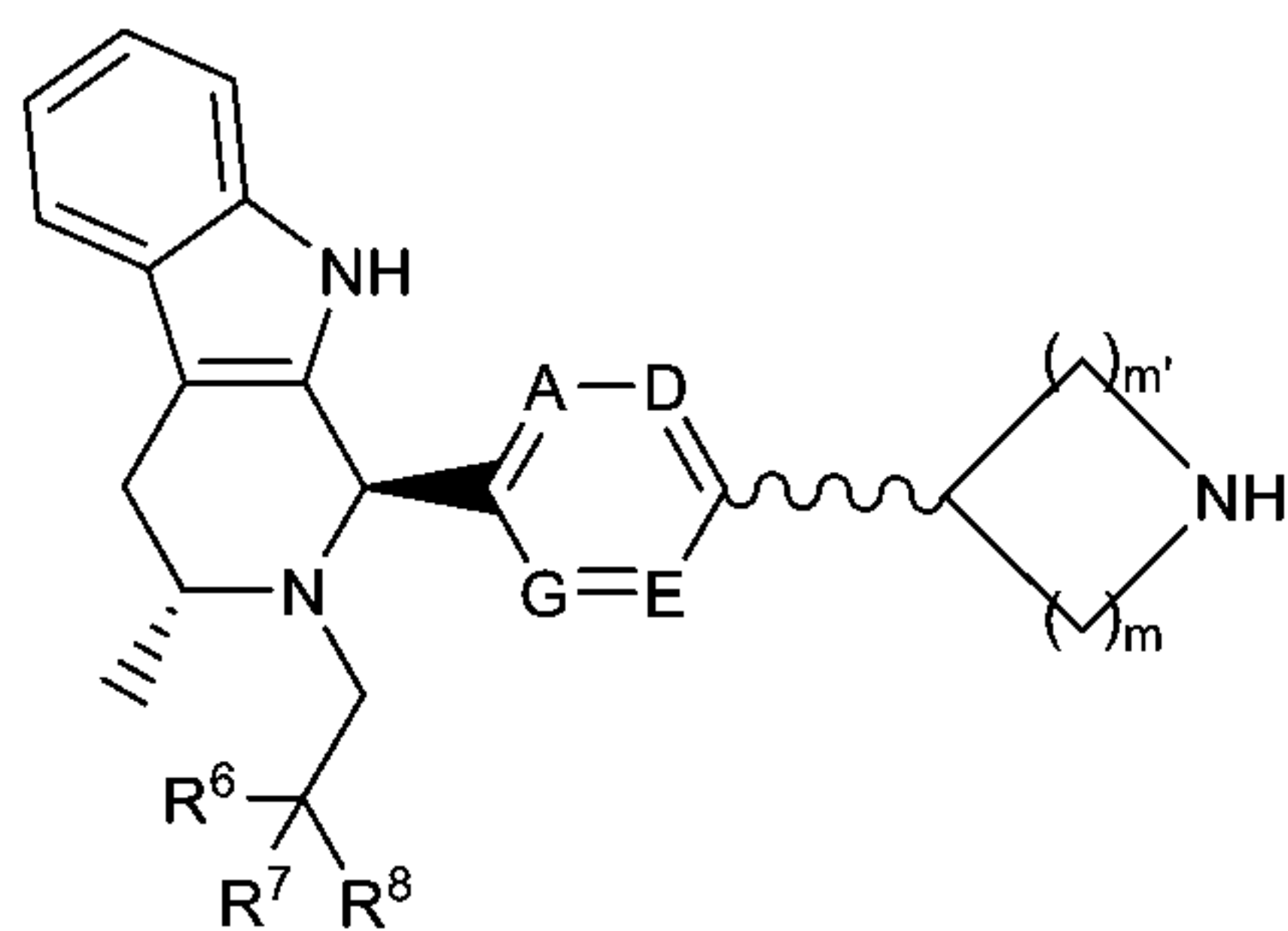
(V)



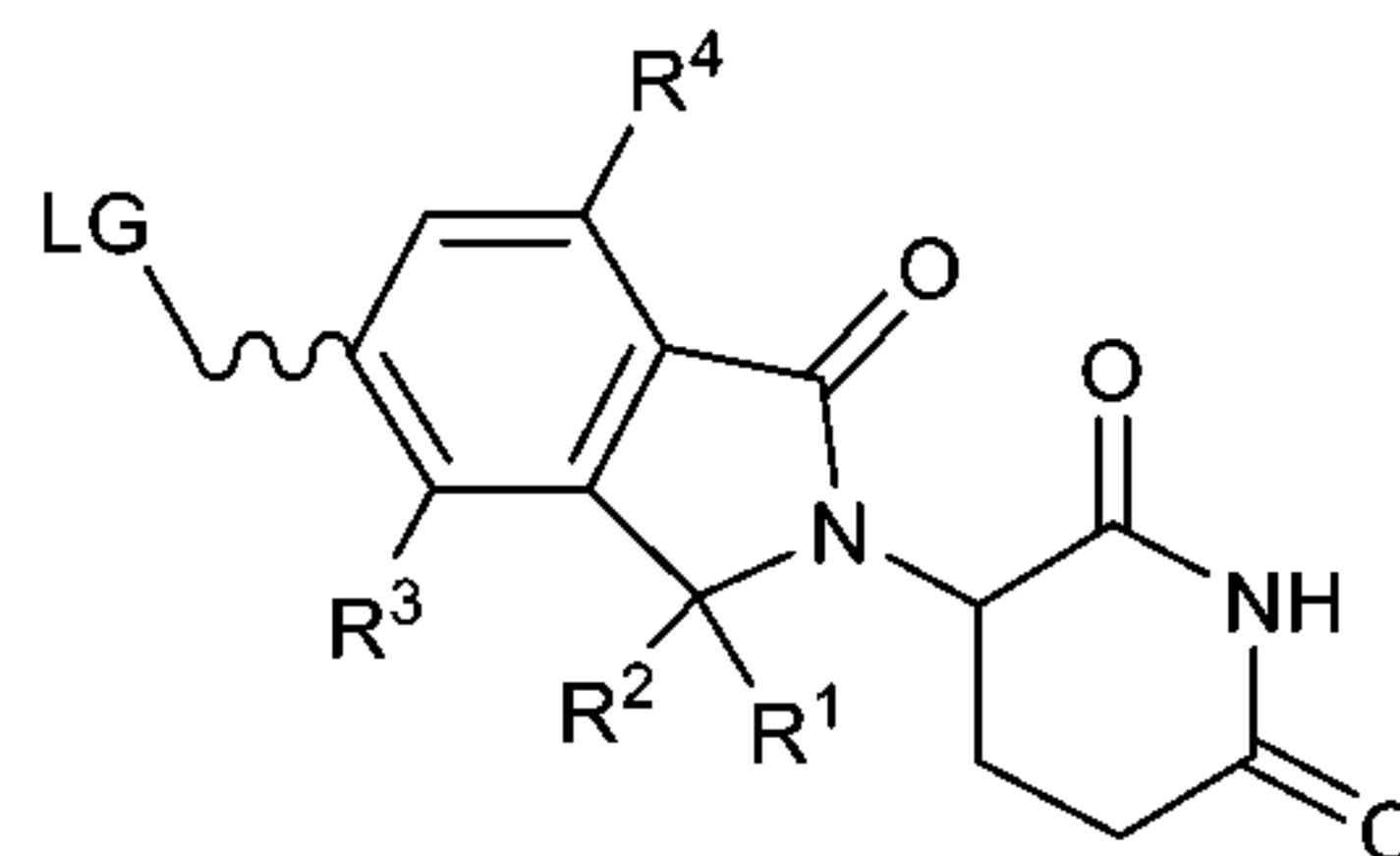
(VI)

【0252】 A、D、G、E、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁸如本文中所定義，n為1或2且n'為1或2，並且式(VI)中的「 $\sim$ 」表示在式(V)中不存在且如本文中所定義的連接子的部分。

【0253】 d) 在合適的溶劑（例如乙腈）中，在合適的鹼（例如碳酸鉀）存在下，並且在合適的溫度（如80°C-90°C）下，將具有式 (VII) 之合適的胺與具有式 (VIII) 之化合物（其中LG係本領域已知的脫離基，例如鹵化物（如溴化物））烷基化。



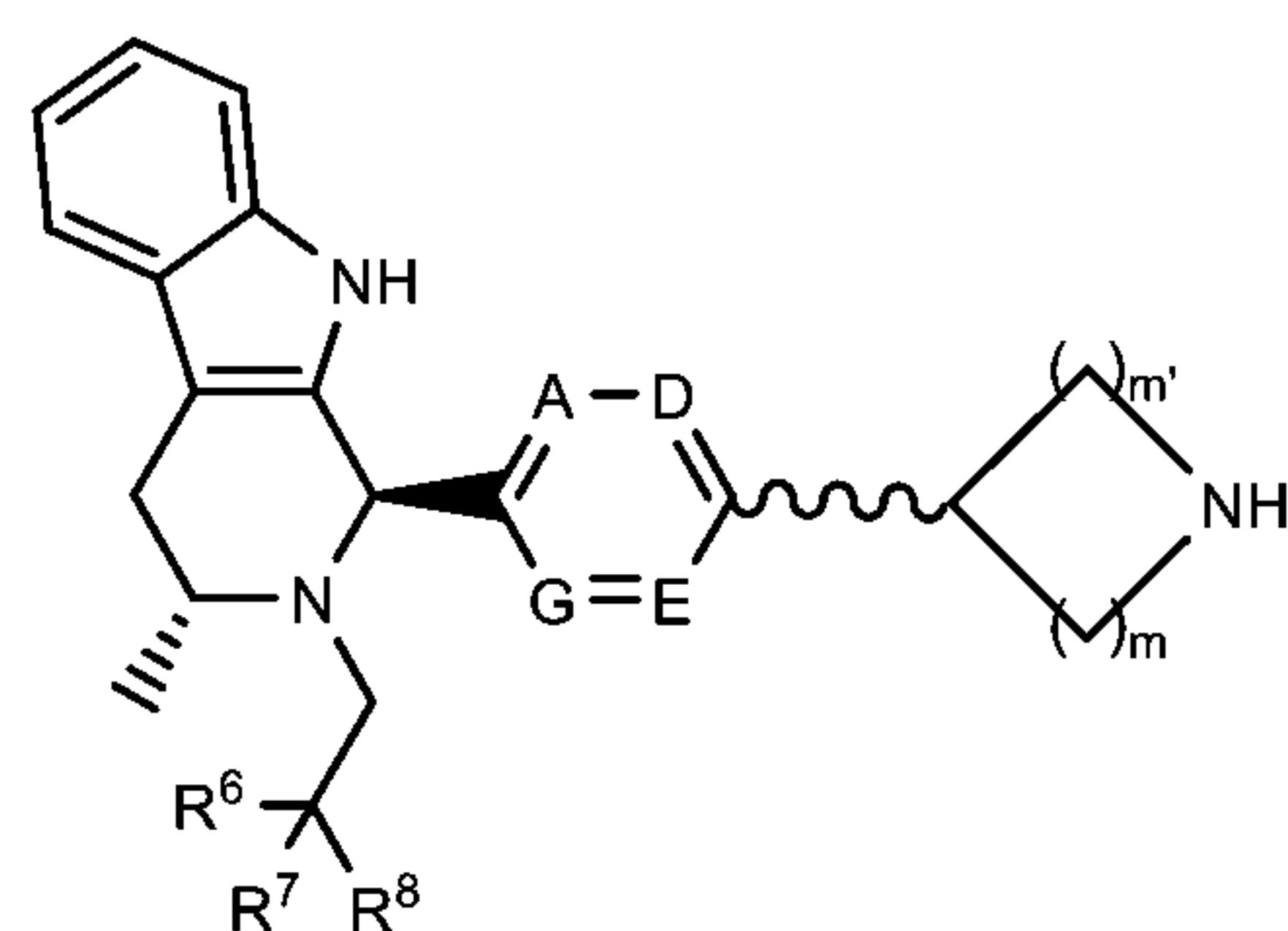
(VII)



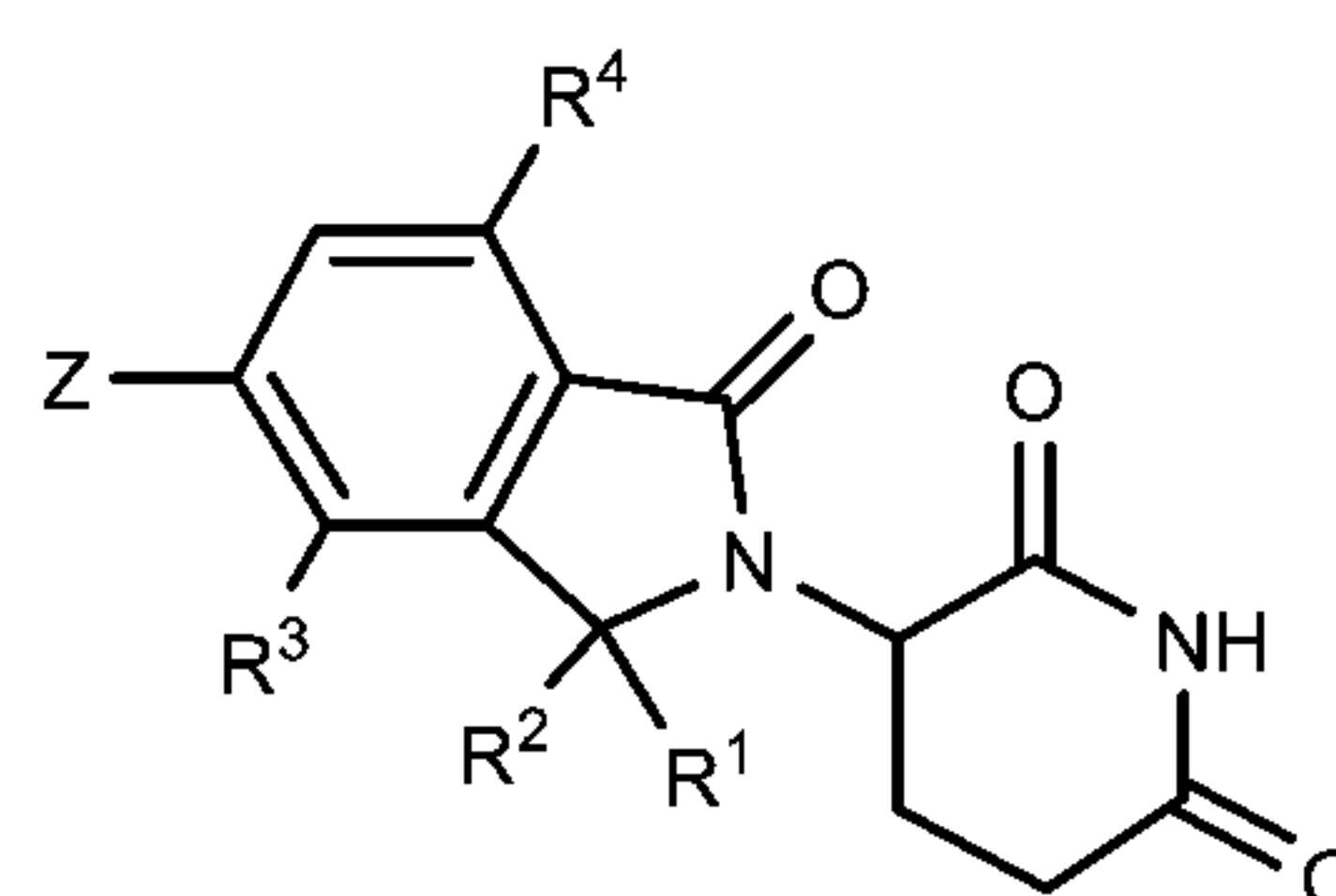
(VIII)

【0254】 A、D、G、E、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 如本文中所定義， m 為1或2且 m' 為1或2，並且式(VII)中的「 $\sim$ 」表示在式(VIII)中不存在，反之亦然，且如本文中所定義的連接子的部分。

【0255】 e) 在合適的布赫瓦爾德反應條件下，使用鈀催化劑（如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{Pd-PEPPSI-IHept}^{\text{Cl}}$ ）、合適的配位基（如BINAP）、合適的鹼（如碳酸鈉或碳酸鉍），在合適的溶劑（如甲苯或1,4-二噁啉）中，將具有式(IX)之芳基鹵化物化合物（其中Z係鹵化物、溴化物或碘化物）與具有式(VII)之胺化合物胺化。另一種合適的反應係使用合適的鹼（如DIPEA），在合適的溶劑（如NMP）中並加熱至合適的溫度（如 140°C ），使具有式(VII)之化合物與具有式(IX)之化合物（其中Z係氟化物、氯化物或溴化物）進行親核芳族取代反應。



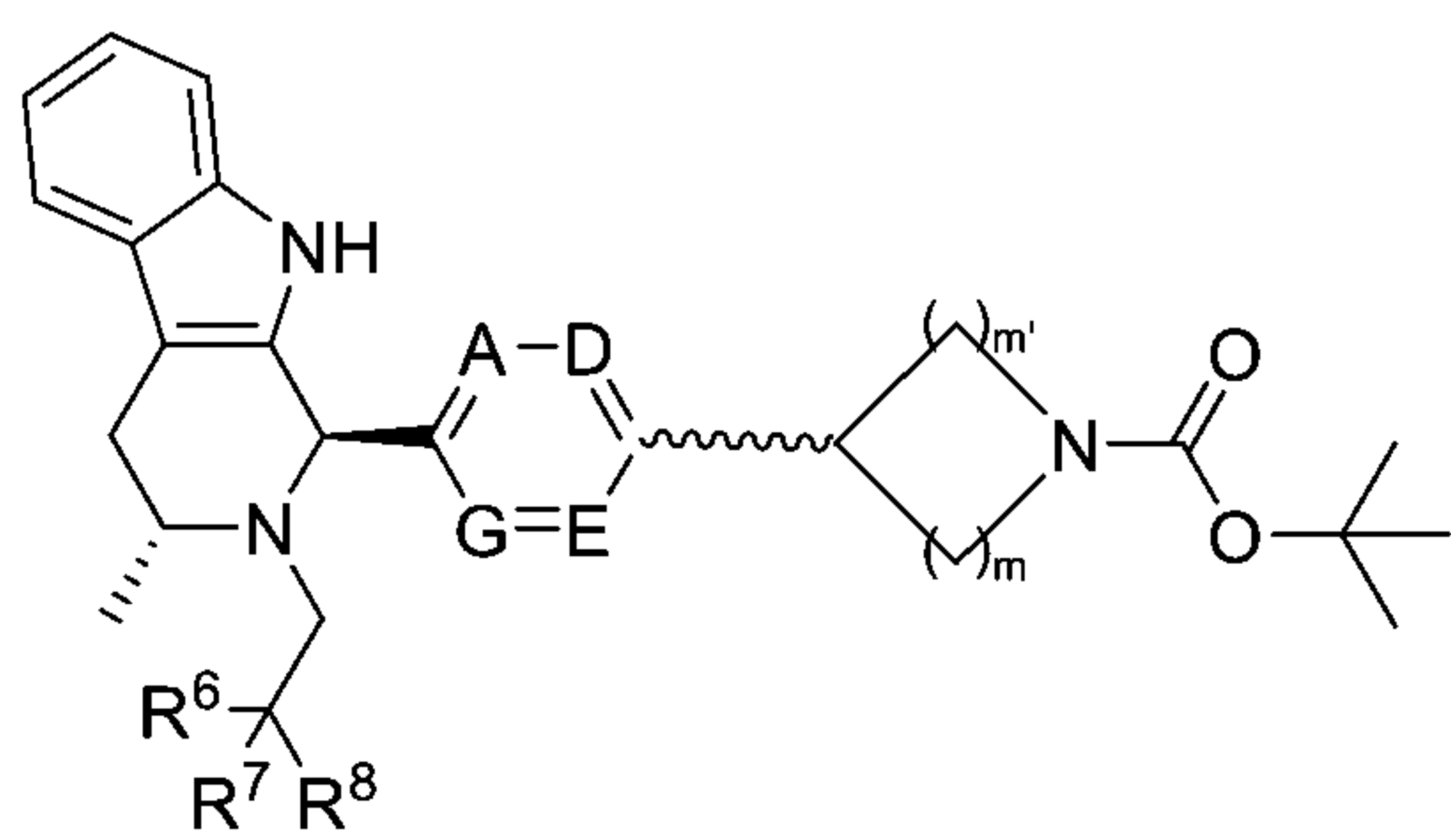
(VII)



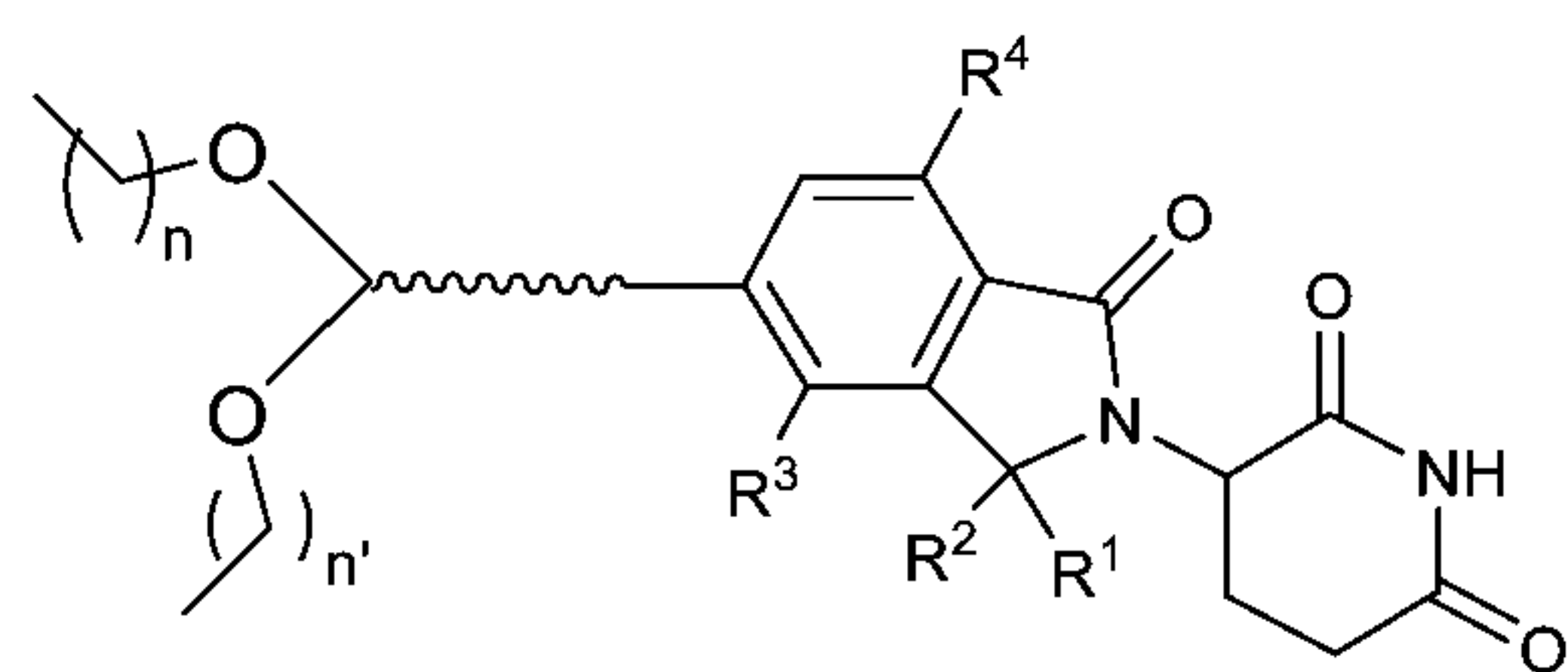
(IX)

【0256】 A、D、G、E、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 如本文中所定義，並且 m 為1或2且 m' 為1或2，並且式(VII)中的「 $\sim$ 」表示在式(IX)中不存在且如本文中所定義的連接子的部分。

【0257】 f) 在合適的溫度（如 40°C ）下在甲酸中，對具有式(X)之三級丁基胺基甲酸酯化合物與具有式(XI)之縮醛化合物進行雙重脫保護，隨後蒸發至乾且溶解在合適的溶劑（如DCM）中並添加合適的還原劑（如三乙醯氧基硼氫化鈉）。



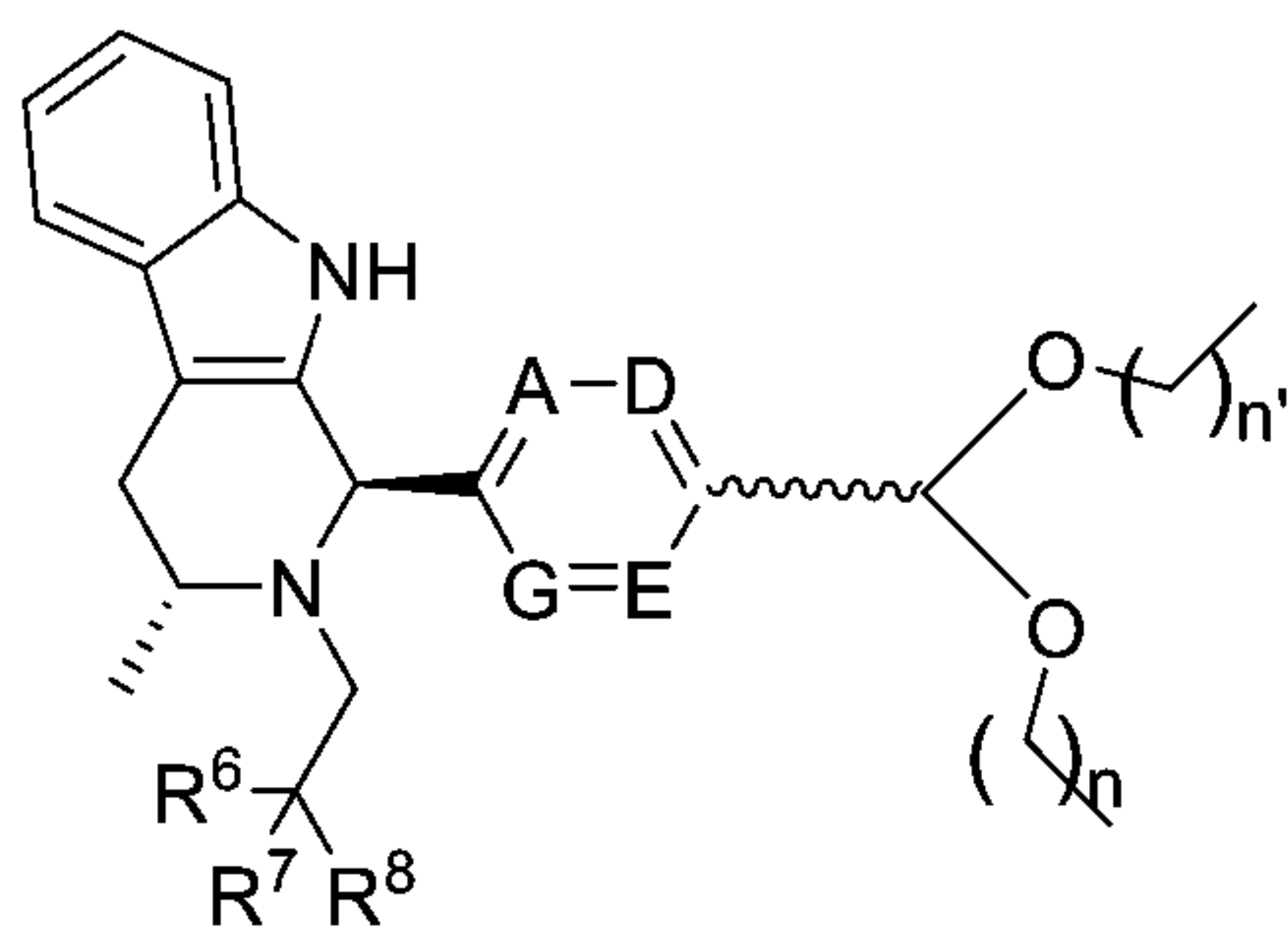
(X)



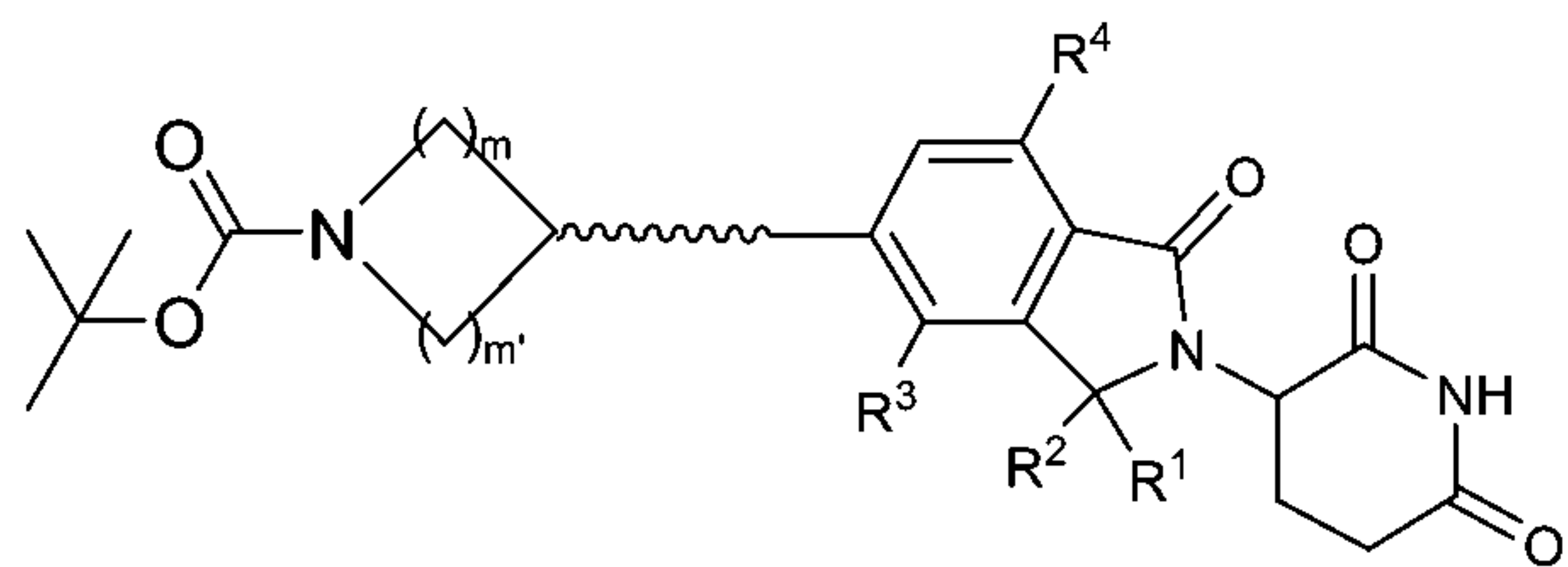
(XI)

【0258】 A、D、G、E、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁸如本文中所定義，並且m為1或2且m'為1或2且n為0或1或2或3且n'為0或1或2或3，並且式 (X) 中的「 $\sim$ 」表示在式 (XI) 中不存在的連接子的部分，並且式 (XI) 中的「 $\sim$ 」表示在式 (X) 中不存在且如本文中所定義的連接子的部分。

【0259】 g) 在合適的溫度（如40°C）下在甲酸中，對具有式 (XII) 之三級丁基胺基甲酸酯化合物與具有式 (XIII) 之縮醛化合物進行雙重脫保護，隨後蒸發至乾且溶解在合適的溶劑（如DCM）中並添加合適的還原劑（如三乙醯氧基硼氫化鈉）。



(XIII)



(XII)

【0260】 A、D、G、E、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁸如本文中所定義，並且m為1或2且m'為1或2且n為0或1或2或3且n'為0或1或2或3，並且式 (X) 中的「 $\sim$ 」表示在式 (XI) 中不存在的連接子的部分，並且式 (XI) 中的「 $\sim$ 」表示在式 (X) 中不存在且如本文中所定義的連接子的部分。

【0261】對於熟悉該項技術者而言，具有式 (II)、式 (IV)、式 (V)、式 (VII)、式 (X) 和式 (XIII) 之化合物可參考WO 2018019793中所述之程序來製備，該文獻藉由引用併入本文。

【0262】對於熟悉該項技術者而言，具有式 (III)、式 (VI)、式 (VIII)、式 (IX)、式 (XI) 和式 (XII) 之化合物可參考WO 2018071606、WO 2018140809、WO 2018102725和US 20180228907中所述之程序來製備，該等文獻藉由引用併入本文。

【0263】應當理解的是，上述方法變化形式中之方法步驟的其他排列也有可能。

【0264】當需要具有式 (I) 之化合物的藥學上可接受的鹽時，它可以藉由例如所述化合物與合適的酸或合適的鹼的反應來獲得。

【0265】也應瞭解，在上文提及的一些反應中，可能必需或希望的是保護化合物中的任何敏感官能基。必需或希望保護的情況和適用於保護之方法為熟悉該項技術者所知。常規保護基團可以根據標準實踐使用（出於說明，參見T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis [有機合成中的保護基團], John Wiley and Sons [約翰·威利父子出版公司], 1991）。因此，如果反應物包括如胺基、羧基或羥基等的基團，那麼本文提及的一些反應中可能希望的是保護該基團。

【0266】用於胺基或烷基胺基基團的合適的保護基團係，例如醯基基團，例如烷醯基基團，如乙醯基；烷氧羰基基團，例如甲氧羰基、乙氧羰基或三級丁氧羰基基團；芳基甲氧羰基基團，例如苄氧羰基；或芳醯基基團，例如苯甲醯基。用於以上保護基團的脫保護條件必然隨著保護基團之選擇而變化。因此，舉例來說，如烷醯基或烷氧羰基基團或芳醯基基團等的醯基基團可以例如藉由用如鹼金屬氫氧化物（例如，氫氧化鋰或氫氧化鈉）等的合適的鹼水解來去除。

可替代地，如三級丁氧羰基基團等的烷氧羰基基團可以例如藉由用如鹽酸、硫酸、甲酸、磷酸或三氟乙酸等的合適的酸處理來去除，且如苄氧羰基基團等的芳基甲氧羰基基團可以例如藉由經如鈀碳等的催化劑氫化或藉由用路易斯酸（如三(三氟乙酸)硼）處理來去除。用於一級胺基基團之合適替代保護基團係例如鄰苯二甲醯基團，該基團可以藉由用烷基胺（例如二甲基胺基丙胺）或用肼處理來去除。

【0267】 該等保護基團可以在該合成的任何方便的階段使用在化學領域中熟知的常規技術來去除。

【0268】 本文定義的某些中間體係新穎的，並且該等係作為本說明書之另外特徵來提供的。

生物學測定

【0269】 使用以下測定來測量本說明書的化合物之作用。

ER α 結合測定

【0270】 化合物結合至分離的雌激素受體 α 配位基結合結構域（ER α -LBD（GST））的能力在競爭測定中使用LanthaScreen™時間分辨螢光共振能量轉移（TR-FRET）檢測端點來評估。對於LanthaScreen TR-FRET端點，合適的螢光團（Fluormone ES2，賽默飛世爾公司（ThermoFisher），產品代碼P2645）和重組人雌激素受體 α 配位基結合結構域，殘基307-554（在內部表現和純化）用來測量化合物結合。該測定原理係：將ER α -LBD（GST）添加至螢光配位基中以形成受體/螢光團複合物。使用鈹標記的抗GST抗體（產品代碼PV3551）藉由結合至受體的GST標籤來間接標記受體，並且藉由測試化合物置換螢光配位基從而導致Tb-抗GST抗體與示蹤劑之間的TR-FRET訊號損失的能力來檢測競爭性結合。使

用Beckman Coulter BioRAPTR FRD微流體工作站進行所有試劑的添加，如下來進行該測定：

1. 將120 nL的測試化合物聲學分配到黑色低容量384孔測定板中。
2. 在ES2篩選緩衝液中製備1x ER α -LBD/Tb-抗GST Ab，並且孵育15分鐘。
3. 將6 μ L的1x AR-LBD/Tb-抗-GST Ab試劑分配至該測定板的每個孔中，隨後將6 μ L螢光團試劑分配至該測定板的每個孔中
4. 覆蓋該測定板以保護該等試劑免受光照和蒸發，並且在室溫下孵育4小時。
5. 在337 nm處激發並且使用BMG PheraSTAR測量每個孔在490 nm和520 nm處的螢光發射訊號。

【0271】 使用Labcyte Echo 550，將化合物直接從含有連續稀釋化合物的化合物來源微板（4個孔分別含有10 mM、0.1 mM、1 mM和10 nM最終化合物）給予至測定微板中。Echo 550係一種液體處理機，其使用聲學技術來進行DMSO化合物溶液的直接微板至微板的轉移，並且該系統可以被程式設計以從不同來源板孔中轉移多個小nL體積的化合物，以給出在該測定中所需的連續稀釋的化合物，然後將其回填以跨稀釋範圍歸一化DMSO濃度。

【0272】 將總120 nL的化合物加上DMSO添加至每個孔中，並且將化合物以12點濃度響應形式在最終化合物濃度範圍分別為10 μ M、2.917 μ M、1.042 μ M、0.2083 μ M、0.1 μ M、0.0292 μ M、0.0104 μ M、0.002083 μ M、0.001 μ M、0.0002917 μ M、0.0001042 μ M和0.00001 μ M上進行測試。將用每種化合物獲得的TR-FRET劑量響應數據匯出到合適的套裝軟體（如Origin或Genedata）中，以進行曲線擬合分析。將競爭性ER α 結合表示為IC₅₀值。這係藉由計算使示蹤劑化合物與ER α -LBD結合減少50%所需的化合物濃度來確定的。

MCF-7 ER降解測定

【0273】 將化合物下調雌激素受體（ER）數目的能力在基於細胞的免疫螢光測定中使用MCF-7人導管癌乳腺細胞系來評估。將MCF-7細胞直接從含有2 mM L-麩醯胺酸和5%（v/v）活性炭/葡聚糖處理胎牛血清的測定培養基（不含酚紅的杜氏改良伊格爾培養基（Dulbecco's Modified Eagle's medium，DMEM）；Sigma D5921）的冷凍小瓶（大約 5×10^6 個細胞）中復蘇。使用無菌18G x 1.5英寸（1.2 x 40 mm）寬規格的針將細胞注射一次，並且使用Coulter Counter（貝克曼公司（Beckman））來測量細胞密度。將細胞進一步稀釋在測定培養基中至密度為 3.75×10^4 個細胞/mL，並且使用Thermo Scientific Matrix WellMate或Thermo Multidrop將40 μ L/孔添加至透明底黑色組織培養處理的384孔板（柯仕達公司（Costar），編號3712）中。在細胞接種後，將板在37°C、5% CO₂下孵育過夜（Liconic轉盤孵育器）。使用LabCyte Echo™型號555化合物重新格式化儀生成測試數據，該格式化儀係自動化工作單元（集成的Echo 2工作單元）的一部分。測試化合物的化合物儲備溶液（10 mM）用來產生384孔化合物劑量板（Labcyte P-05525-CV1）。將40 μ L的每種10 mM化合物儲備溶液分配到第一四分之一孔中，並且然後使用Hydra II（MATRIX UK）液體處理單元在DMSO中進行1:100逐步連續稀釋，以給出40 μ L的經稀釋的化合物，分別至四分之一孔2（0.1 mM）、3（1 μ M）和4（0.01 μ M）中。將40 μ L的DMSO添加至該源板上的行P的孔中，允許跨劑量範圍歸一化DMSO。為了向對照孔投加劑量，將40 μ L的DMSO添加至行O1中，並且將在DMSO中的40 μ L的100 μ M氟維司群添加至該化合物源板上的行O3中。

【0274】 Echo 使用聲學技術來進行 DMSO 化合物溶液至測定板的直接微板至微板轉移。該系統可以被程式設計以便以多個增量在微板之間轉移低至 2.5

nL 的體積，並且在這樣做時在該測定板中產生一系列稀釋的化合物，然後將其回填以跨稀釋範圍歸一化 DMSO 濃度。使用集成的 Echo 2 工作單元用如上製備的化合物源板將化合物分配到細胞板上，產生具有 3 倍稀釋和一個最終 10 倍稀釋的 12 點一式兩份 3 μM 至 3 pM 劑量範圍。將 DMSO 給予最大訊號對照孔，以給出最終濃度為 0.3%，並且將氟維司群給予最小訊號對照孔，以相應地給出最終濃度為 100 nM。將板在 37°C、5% CO_2 下進一步孵育 18-22 小時，並且然後藉由添加 20 μL 的 11.1% (v/v) 甲醛溶液（在磷酸鹽緩衝鹽水（PBS）中）進行固定，給出 3.7% (v/v) 的最終甲醛濃度。將細胞在室溫下固定 20 min，隨後用 250 μL PBS/Proclin（含殺生物防腐劑的 PBS）使用 BioTek 洗板機洗滌兩次，然後將 40 μL 的 PBS/Proclin 添加至所有孔中，並且將該等板儲存在 4°C 下。將上述固定方法在集成的 Echo 2 工作單元上進行。使用自動化 AutoElisa 工作單元來進行免疫染色。將 PBS/Proclin 從所有的孔中吸出並且將該等細胞用含有 0.5% Tween™ 20 (v/v) 的 40 μL PBS 在室溫下透化 1 小時。將該等板在含 Proclin 的 250 μL 的 PBS/0.05% (v/v) Tween 20（含殺生物防腐劑的 PBST）中洗滌三次，並且然後添加 20 μL 的 ER α (SP1) 兔單株抗體（賽默飛世爾公司，1:1000 在 PBS/Tween™/3% (w/v) 牛血清白蛋白中）。將該等板在 4°C 下孵育過夜（Liconic 轉盤孵育器）並且然後在含 Proclin 的 250 μL 的 PBS/0.05% (v/v) Tween™ 20（PBST）中洗滌三次。然後，將該等板與 20 μL /孔的山羊抗兔 IgG AlexaFluor 594 抗體（含 Hoechst，以 1:5000 在 PBS/Tween™/3% (w/v) 牛血清白蛋白中）在室溫下孵育 1 小時。然後，將該等板在含 Proclin 的 250 μL 的 PBS/0.05% (v/v) Tween™ 20（含殺生物防腐劑的 PBST）中洗滌三次。將 20 μL 的 PBS 添加至每個孔中，並且將該等板覆蓋上黑色板密封件並且儲存在 4°C 下，隨後進行讀取。

【0275】 使用 Cellomics Cellinsight 讀取 594 nm 處來讀取板，以測量每個孔中的 ER α 受體水平。計算 MEAN_CircSpotTotalInten 演算法，用於表示 ER α 表現。將數據匯出到 Genedata 中以進行曲線擬合分析。將 ER α 受體的下調表示為 IC₅₀ 值並且藉由計算使 ER α 表現降低 50%所需的化合物濃度來確定。

【0276】 生成在表A中示出的數據（以下數據可以是來自單個實驗的結果或兩個或更多個實驗之平均值）。

[表A]

實例	ER結合IC50 (nM)	MCF-7 ER降解 IC50 (nM)
1	3.1	1.1
2	3.3	0.5
3	3.7	6.3
4	2.1	0.5
5	3.7	0.6
6	5.6	0.6
7	4.7	g0.4
8	4.3	1.0
9	8.7	0.6
10	22.3	0.8
11	1.2	0.4
12	1.5	0.4
13	3.0	0.6
14	8.5	0.9
15	3.7	0.6
16	3.0	0.6
17	13.8	0.8
18	9.5	0.8
19	5.3	0.4
20	2.0	0.5
21	7.6	0.9
22	2.1	0.7
23	4.4	0.5
24	6.8	1.1
25	2.6	0.6
26	18.0	1.1
27	2.3	0.7

28	1.9	0.4
29	12.3	1.4
30	5.4	0.7
31	5.1	0.7
32	3.3	1.2
33	3.9	1.0
34	7.3	1.0
35	6.9	1.7
36	3.2	1.7
37	3.3	0.4
38	3.6	0.4
39	3.2	0.7
40	7.0	0.8
41	2.2	0.4

【0277】 根據本說明書的另一方面，提供了一種藥物組成物，該藥物組成物包含如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，以及藥學上可接受的賦形劑。

【0278】 該等組成物可以是呈適用於口服使用（例如，作為片劑、錠劑、硬膠囊或軟膠囊、水性或油性懸浮液、乳液、可分散粉末或顆粒、糖漿劑或酏劑）或適用於胃腸外投與（例如，作為用於靜脈內、皮下或肌內給藥的無菌含水或含油溶液）之形式。組成物可以使用本領域熟知的常規藥物賦形劑藉由常規程序獲得。因此，旨在口服使用的組成物可含有例如一種或多種著色劑、甜味劑、調味劑和/或防腐劑。

【0279】 有關配製物之另外資訊，請讀者參考Comprehensive Medicinal Chemistry [綜合醫藥化學]（Corwin Hansch；編輯委員會主席）（Pergamon Press [培格曼出版社]1990）的第5卷中的第25.2章。

【0280】 與一種或多種賦形劑組合以產生單一劑型的活性成分的量將必然變化，這取決於該治療的主體和具體投與途徑。

【0281】 為實現治療或預防目的的本說明書的化合物的劑量大小自然將根據疾病病況的性質和嚴重程度、動物或患者的年齡和性別以及投與途徑，根據熟知的醫學原則而變化。

【0282】 如上所述，已知經由ER α 的傳訊藉由以下作用中的一種或多種引起腫瘤形成：介導癌症和其他細胞的增殖、介導血管生成事件以及介導癌細胞的運動性、遷移性和侵襲性。發現本說明書之化合物在ER陽性乳癌細胞系中具有強力抗增殖活性，這被認為係ER α 蛋白的拮抗和降解之結果。

【0283】 因此，本說明書的化合物可以具有作為抗腫瘤劑的價值，具體來說，作為哺乳動物癌細胞增殖、存活、活動、播散以及侵襲的選擇性抑制劑，從而抑制腫瘤生長和存活並抑制轉移性腫瘤生長。確切地說，本說明書的化合物可以具有在抑制和/或治療實體腫瘤疾病方面作為抗增殖藥劑和抗侵襲劑之價值。確切地說，本說明書的化合物可以用於預防或治療對ER α 的抑制敏感且參與訊息傳導步驟的那些腫瘤，該等訊息傳導步驟引起腫瘤細胞增殖和存活以及使腫瘤細胞轉移的遷移能力和侵襲性。另外，本說明書之化合物可以用於預防或治療單獨或部分地藉由拮抗並降解ER α 來介導的那些腫瘤，即該等化合物可以用於在需要此類治療的溫血動物中產生ER α 抑制作用。

【0284】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於在如人類等的溫血動物中用作藥物。

【0285】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於在如人類等的溫血動物中產生抗增殖作用。

【0286】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽在製造用於在如人類等的溫血動物中產生抗增殖作用的藥物中之用途。

【0287】 根據本說明書的另一方面，提供了用於在需要此類治療的溫血動物（如人類）中產生抗增殖作用之方法，該方法包括向所述動物投與有效量的如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0288】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於在如人類等的溫血動物中作為抑制和/或治療實體腫瘤疾病的抗侵襲劑。

【0289】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽在製造用於在如人類等的溫血動物中作為抑制和/或治療實體腫瘤疾病的抗侵襲劑的藥物中之用途。

【0290】 根據本說明書的另一方面，提供了用於藉由抑制和/或治療實體腫瘤疾病來在需要此類治療的溫血動物（如人類）中產生抗侵襲作用之方法，該方法包括向所述動物投與有效量的如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0291】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於在如人類等的溫血動物中預防或治療癌症。

【0292】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽在製造用於在如人類等的溫血動物中預防或治療癌症的藥物中之用途。

【0293】 根據本說明書的另一方面，提供了用於在需要此類治療的溫血動物（如人類）中預防或治療癌症之方法，該方法包括向所述動物投與有效量的如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0294】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於在如人類等的溫血動物中預防或治療實體腫瘤疾病。

【0295】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽在製造用於在如人類等的溫血動物中預防或治療實體腫瘤疾病的藥物中之用途。

【0296】 根據本說明書的另一方面，提供了用於在需要此類治療的溫血動物（如人類）中預防或治療實體腫瘤疾病之方法，該方法包括向所述動物投與有效量的如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0297】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於預防或治療對參與訊息傳導步驟的ER α 的抑制敏感的那些腫瘤，該等訊息傳導步驟引起腫瘤細胞的增殖、存活、侵襲性和遷移能力。

【0298】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽在製造用於預防或治療對參與訊息傳導步驟的ER α 的抑制敏感的那些腫瘤的藥物中之用途，該等訊息傳導步驟引起腫瘤細胞的增殖、存活、侵襲性和遷移能力。

【0299】 根據本說明書的另一方面，提供了用於預防或治療對參與訊息傳導步驟的ER α 的抑制敏感的那些腫瘤之方法，該等訊息傳導步驟引起腫瘤細胞的增殖、存活、侵襲性和遷移能力，該方法包括向所述動物投與有效量的如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0300】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於對ER α 提供抑制作用。

【0301】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽在製造用於對ER α 提供抑制作用的藥物中之用途。

【0302】 根據本說明書的另一方面，還提供了用於對ER α 提供抑制作用之方法，該方法包括投與有效量的如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0303】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於對ER α 提供選擇性抑制作用。

【0304】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽在製造用於對ER α 提供選擇性抑制作用的藥物中之用途。

【0305】 根據本說明書的另一方面，還提供了用於對ER α 提供選擇性抑制作用之方法，該方法包括投與有效量的如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0306】 本文描述了可以結合至ER α 配位基結合結構域並選擇性誘導ER α 降解的化合物。在基於生物化學和細胞的測定中，本說明書的化合物證明係強力雌激素受體結合劑並且降低ER α 的細胞水平並且因此可以用於治療雌激素敏感性疾病或病症（包括已經對內分泌療法形成抗性的疾病），即用於在治療乳癌和婦科癌症（包括子宮內膜癌、卵巢癌和子宮頸癌）及表現ER α 突變蛋白的癌症中使用，該等突變蛋白可以是從頭突變或由於用之前的內分泌療法（如芳香酶抑制劑）治療已經產生的。

【0307】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於在治療乳癌或婦科癌症中使用。

【0308】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽在製造用於治療乳癌或婦科癌症的藥物中之用途。

【0309】 根據本說明書的另一方面，提供了用於治療乳癌或婦科癌症之方法，該方法包括投與有效量的如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0310】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於在治療乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌或子宮頸癌中使用。

【0311】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽在製造用於治療乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌或子宮頸癌的藥物中之用途。

【0312】 根據本說明書的另一方面，提供了用於治療乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌或子宮頸癌之方法，該方法包括投與有效量的如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0313】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於在治療乳癌中使用。

【0314】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽在製造用於治療乳癌的藥物中之用途。

【0315】 根據本說明書的另一方面，提供了用於治療乳癌之方法，該方法包括投與有效量的如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0316】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於在治療乳癌中使用，其中該癌症已經對一種或多種其他內分泌療法形成抗性。

【0317】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽在製造用於治療乳癌的藥物中之用途，其中該癌症已經對一種或多種其他內分泌療法形成抗性。

【0318】 根據本說明書的另一方面，提供了用於治療乳癌之方法，其中該癌症已經對一種或多種其他內分泌療法形成抗性，該方法包括投與有效量的如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0319】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於在治療ER+ve乳癌中使用。

【0320】 根據本說明書的另一方面，提供了如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽在製造用於治療ER+ve乳癌的藥物中之用途。

【0321】 根據本說明書的另一方面，提供了用於治療ER+ve乳癌之方法，該方法包括投與有效量的如上文所定義的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0322】 本文所定義的抗癌治療可以作為單獨療法施用，或除本說明書的化合物外，還可以關於常規外科手術或放射療法或化學療法。此類化學療法可以包括以下抗腫瘤劑類別：-

(i) CDK4/6的抑制劑，如帕博西尼（palbociclib）、瑞博西尼（ribociclib）和玻瑪西尼（abemaciclib）。

【0323】 在治療癌症的上述組合、藥物組成物、用途和方法的一個方面，係用於治療乳癌或婦科癌症，如乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌或子宮頸癌，特別是乳癌（如ER+ve 乳癌）之方法。

【0324】 根據本說明書的另一方面，提供了一種套組（kit），該套組包含具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽與選自上文列出的一種的抗腫瘤劑的組合。

【0325】 可以在典型地根據常見處方方案進行的護理療法標準之上添加如上所述之組合療法。

【0326】 雖然具有式 (I) 之化合物主要具有作為用於在溫血動物（包括人類）中使用的治療劑的價值，但它們也有用在需要抑制ER- α 的任何時候。因此，它們有用於作為用於在開發新生物測試以及尋找新藥理學藥劑中使用的藥理學標準。

實例

【0327】 現在將藉由參考以下說明性實例進一步解釋本揭露內容。

【0328】 除非另外說明，否則起始材料可商購獲得。所有溶劑和商業試劑皆為實驗室級別，並且按收到的原樣使用。

一般實驗

【0329】 現將在以下實例中說明本揭露內容，其中總體上：

(i) 除非另有說明，否則操作在室溫（RT）（即在17°C至25°C範圍內）下和在惰性氣體（如N₂或Ar）氣氛下進行；

(ii) 一般而言，反應過程之後接著係通常與質譜儀（LCMS）聯接的薄層層析法（T_μC）和/或分析型高效液相層析法（HPLC或UPLC）。給出的反應時間不一定係可以達到的最小值；

(iii) 在必要的時候，將有機溶液經無水 MgSO_4 或 Na_2SO_4 乾燥，使用傳統的相分離技術或藉由使用如 (xiii) 中描述的SCX進行工作程序，藉由在真空中的旋轉蒸發或在Genevac HT-4/EZ-2或Biotage V10中進行蒸發；

(iv) 在存在的情況下，產量不一定係可達到的最大值，並且在必要的時候，如果需要更大量的反應產物，則重複反應；

(v) 一般而言，具有式 (I) 之終產物的結構係藉由核磁共振 (NMR) 和/或質譜技術來確認的；電灑質譜數據使用聯接到採集陽離子和陰離子數據的沃特斯 (Waters) 單重四極質譜儀的沃特斯Acquity UPLC來獲得，並且通常僅報導與母體結構相關的離子，儀器的固有誤差係 $\pm 0.3 \text{ Da}$ 並且記錄所觀察之質量；質子 NMR化學位移值在 δ 尺度上使用在500 MHz場強度下操作的布魯克 (Bruker) AV500光譜儀，在400 MHz下操作的布魯克AV400或在300 MHz下操作的布魯克AV300來測量。除非另有說明，否則在500 MHz下在 d_6 -二甲亞砜中獲得NMR光譜。已使用以下縮寫：s，單峰；d，二重峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；br，寬峰；qn，五重峰；電灑高解析度質譜數據使用聯接到採集陽離子數據或等效值的布魯克micrOTOF-Q II四極桿/飛行時間質譜儀的沃特斯Acquity UPLC來獲得；

(vi) 除非另有說明，否則包含不對稱的碳和/或硫原子的化合物未經拆分；

(vii) 中間體不一定完全純化，但是其結構和純度藉由TLC、分析型HPLC/UPLC、和/或NMR分析和/或質譜法來評定；

(viii) 除非另有說明，否則在默克 (Merck) Kieselgel二氧化矽 (Art. 9385) 上或在反相二氧化矽 (弗盧卡 (Fluka) 矽膠90 C18) 上或在Silicycle筒 (40-63 μm 二氧化矽, 4至330 g重量) 上或在格雷斯 (Grace) resolv柱 (4-120 g) 上或在RediSep Rf 1.5快速柱上或在RediSep Rf高性能Gold快速柱 (150-415 g重量) 上或在

RediSep Rf Gold C18反相柱（20-40 μm 二氧化矽）上，使用Teledyne Isco CombiFlash Companion、Teledyne Isco Combiflash Rf或Teledyne Isco Rf Lumen系統或類似系統手動地或自動化進行快速柱層析法；

(ix) 在C18反相二氧化矽上典型地使用沃特斯XSelect CSH C18 OBD柱（5 μm 二氧化矽，30 mm直徑，100 mm長度）使用極性遞減混合物作為洗脫劑，例如利用水作為溶劑A並利用乙腈作為溶劑B [使用另外的改性劑流來提供含有0.1%-5%甲酸或0.1%-5%水性氫氧化銨($d=0.91$)的流動相]進行製備型反相HPLC（RP HPLC）；典型的程序將如下：溶劑梯度經10-20分鐘，在每分鐘40-50 mL，從溶劑A和B的95:5混合物分別至溶劑A和B的5:95混合物（或按情況而定可替代的比率）。

(x) 使用以下分析型UPLC方法；一般而言，以1 mL/分鐘的流速使用反相C18二氧化矽，並且藉由電灑質譜法以及藉由記錄220-320 nm的波長範圍的UV吸收進行檢測。使用具有2.1 x 50 mm尺寸和1.7微米粒度的沃特斯XSelect CSH C18柱在CSH C18反相二氧化矽上進行分析型UPLC。使用極性遞減混合物作為洗脫液，例如使用作為溶劑A的水（含有0.1%甲酸或0.1%氨）與作為溶劑B的乙腈的極性遞減混合物，進行梯度分析。典型的2分鐘分析型UPLC方法採用超過1.3分鐘的溶劑梯度，每分鐘大約1 mL，從溶劑A和B的97:3混合物分別至溶劑A和B的3:97混合物。

(xi) 當某些化合物作為酸加成鹽（例如單鹽酸鹽或二鹽酸鹽）獲得時，鹽的化學計量基於化合物中鹼性基團的數量和性質，例如藉由元素分析數據通常不能確定鹽的精確化學計量；

(xii) 在反應涉及使用微波時，使用以下微波反應器之一：Biotage引發劑、個人化學公司（Personal Chemistry）的Emrys Optimizer、個人化學公司的Smithcreator或CEM探測器；

(xiii) 藉由強陽離子交換（SCX）層析法，使用Isolute SPE快速SCX-2或SCX-3柱（國際吸著劑技術有限公司（International Sorbent Technology Limited），中格拉摩根（Mid Glamorgan），英國）對化合物進行純化；

(xiv) 使用Gilson GX-281 HPLC和DAICEL CHIRALPAK IC（2 x 25 cm，5 μ m）或DAICEL CHIRALPAK IF（2 x 25 cm，5 μ m），進行以下製備型手性HPLC方法；一般而言，流速為10 mL/分鐘-350 mL/分鐘，並且藉由在254 nm的典型波長下的UV吸收進行檢測。在合適的溶劑混合物中使用約1-100 mg/mL的樣本濃度，注射體積為0.5-10 mL，執行時間為10-150分鐘，典型的烘箱溫度為25°C-35°C；

(xv) 使用Shimadzu UFLC和Daicel CHIRALPAK IC-3（50 x 4.6 mm 3 μ m）或Daicel CHIRALPAK IF-3（50 x 4.6 mm 3 μ m），進行以下分析型手性HPLC方法；一般而言，流速為1 mL/分鐘，並且藉由在254 nm的典型波長下的UV吸收進行檢測。在合適的溶劑（如EtOH）中使用約1 mg/mL的樣本濃度，注射體積為約10 μ L，執行時間為10-60分鐘，典型的烘箱溫度為25°C-35°C；

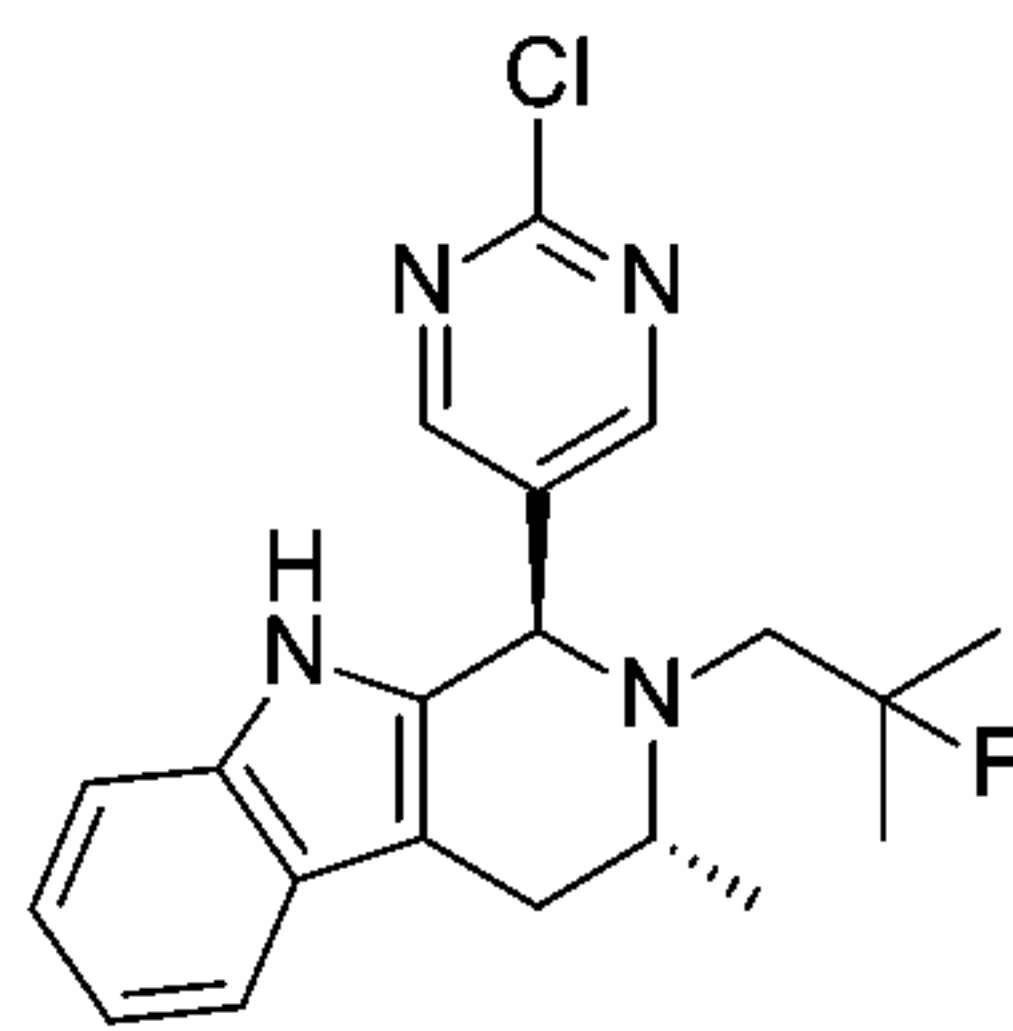
(xvi) 使用以下製備型手性超臨界流體層析（SFC）方法；一般而言，流速為約70 mL/分鐘，並且藉由在254 nm的典型波長下的UV吸收進行檢測。在合適的溶劑（如MeOH）中使用約100 mg/mL的樣本濃度，注射體積為約0.5 mL，執行時間為10-150分鐘，典型的烘箱溫度為25°C-35°C；

(xvii) 一般而言，使用ACD命名，ChemDraw Ultra（劍橋軟件公司（CambridgeSoft））或Biovia Draw 2016的「結構到名稱」部分命名實例和中間體化合物；

(xviii) 除了以上提到的名稱以外，還使用了以下縮寫：

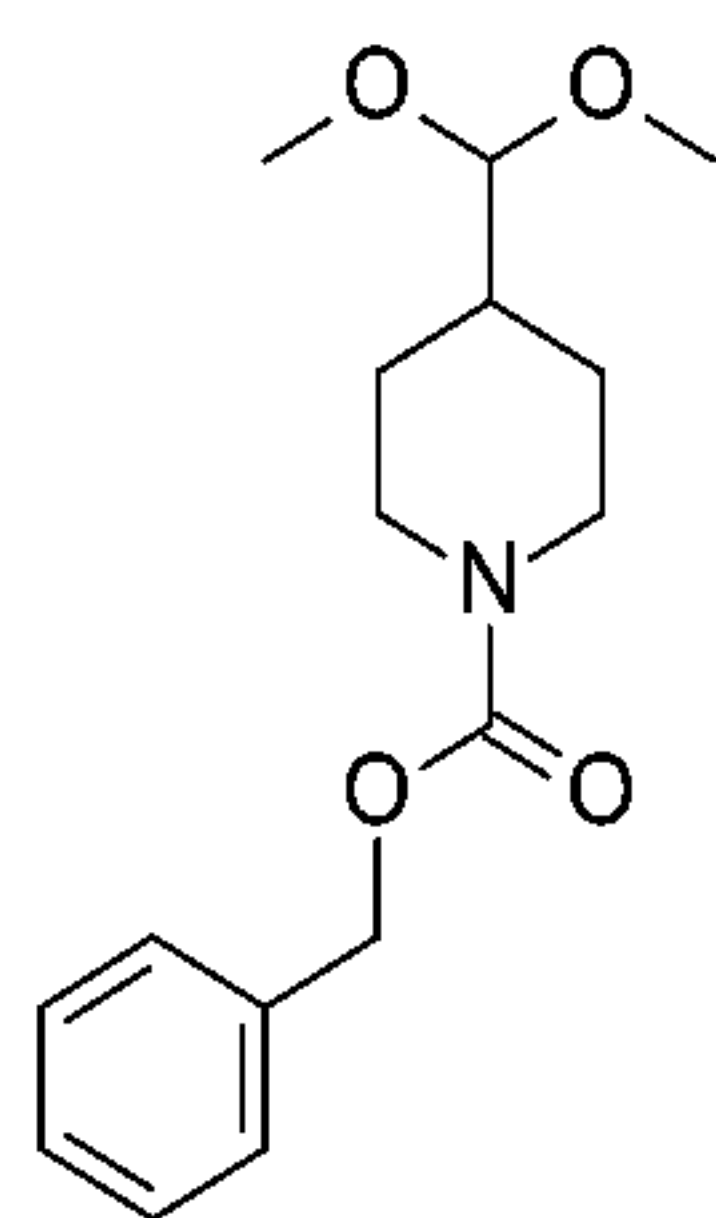
AcOH	乙酸	aq.	水性
DCM	二氯甲烷	DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
Boc	三級丁氧羰基	BPR	背壓調節器
Cbz	羧苄基	CDCl ₃	氘代氯仿
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯	DEA	二乙醇胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺	DMSO	二甲亞砜
eq.	當量	ESI-HRMS	電灑電離-高解析度質譜法
Et ₂ O	乙醚	EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇	HATU	2-(3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鹽六氟磷酸酯（V）
HPLC	高效液相層析法	IPA	異丙醇
MeCN	乙腈	MeOD	<i>d</i> ₄ -甲醇
MeOH	甲醇	<i>m/z</i>	質譜峰
MgSO ₄	硫酸鎂	NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NH ₄ OH	氫氧化銨	Pd-PEPPSI-IHept ^{Cl}	二氯[1,3-雙(2,6-二-4-庚基苯基)咪唑-2-基二烯(3-氯吡啶基)鈀(II)]
RockPhos Pd G3	[(2-二-三級丁基膦基-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)-2-(2-胺基聯苯基)]鈀(II)甲烷磺酸酯	RT	室溫
TBAF	四正丁基氟化銨	THF	四氫呋喃
Sat.	飽和的	scCO ₂	超臨界二氧化碳
SCX	強陽離子交換	SFC	超臨界流體層析法

中間體1a：(1*R*,3*R*)-1-(2-氯嘓啶-5-基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚



【0330】 將(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺 (14.56 g, 58.65 mmol) 和2-氯嘓啶-5-甲醛 (8.36 g, 58.7 mmol) 在甲苯 (285 mL) 和乙酸 (29 mL) 中的溶液在90°C下攪拌4 h。允許將反應混合物冷卻至RT，濃縮並用DCM (250 mL) 稀釋，並且用飽和NaHCO₃ (2 x 200 mL) 和飽和鹽水 (150 mL) 洗滌。將有機層用相分離柱乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由快速二氧化矽層析法 (洗脫梯度為庚烷中的0至50% EtOAc) 進行純化，以提供呈膏狀固體之標題化合物 (16.0 g, 73%)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30°C) 1.12 (3H, d), 1.31 (3H, d), 1.51 (3H, d), 2.5 - 2.64 (2H, m), 2.64 - 2.77 (2H, m), 3.05 (1H, ddd), 5.22 (1H, d), 7.15 (1H, td), 7.22 (1H, td), 7.34 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.79 (1H, s), 8.53 (2H, d)；*m/z*: ES+ [M+H]⁺ 373.0。

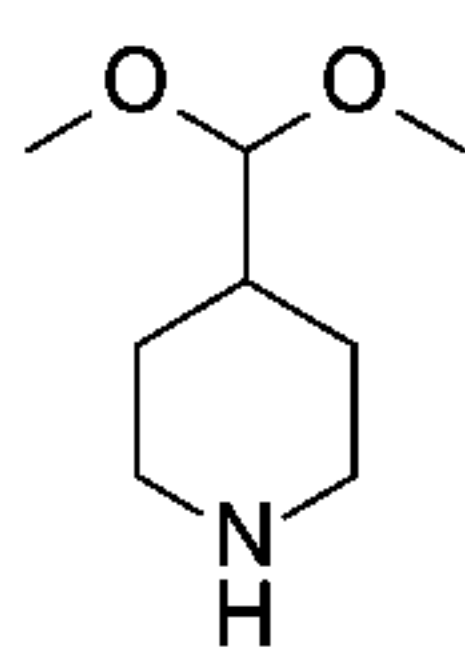
中間體1b：苄基4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-甲酸酯



【0331】 在0°C在N₂下，將4-甲醯基-*N*-Cbz-哌啶 (5.00 g, 20.22 mmol) 溶解在MeOH (11.4 mL) 中，然後添加氯化鈦(IV) (0.11 mL, 1.01 mmol) 在DCM (1.1 mL) 中的溶液，並在15分鐘後添加三乙胺 (0.338 mL, 2.43 mmol)。將

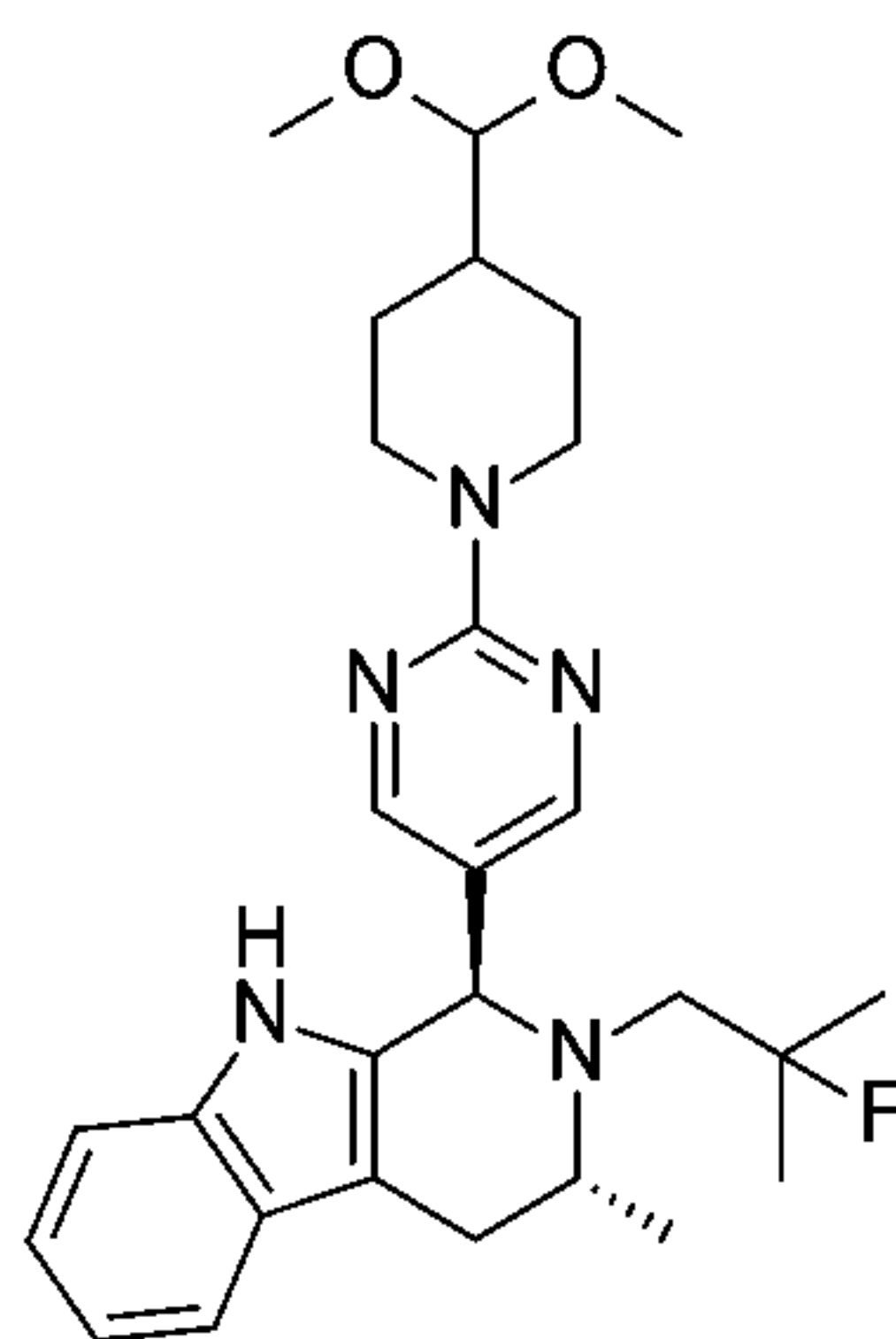
所得溶液在20°C下攪拌30分鐘。將反應混合物用DCM (50 mL) 和水 (20 mL) 稀釋，並在RT下攪拌30分鐘。分離各層，將有機層經疏水性玻璃料乾燥並濃縮。將產物藉由快速二氧化矽層析法 (洗脫梯度為庚烷中的0至50% EtOAc) 進行純化，以提供呈無色油狀物之標題化合物 (5.16 g, 87%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 30°C) 1.14 - 1.33 (2H, m), 1.63 - 1.82 (3H, m), 2.63 - 2.84 (2H, m), 3.35 (6H, s), 4.02 (1H, d), 4.13 - 4.3 (2H, m), 5.12 (2H, s), 7.3 - 7.44 (5H, m)。

中間體1c：4-(二甲氧基甲基)哌啶



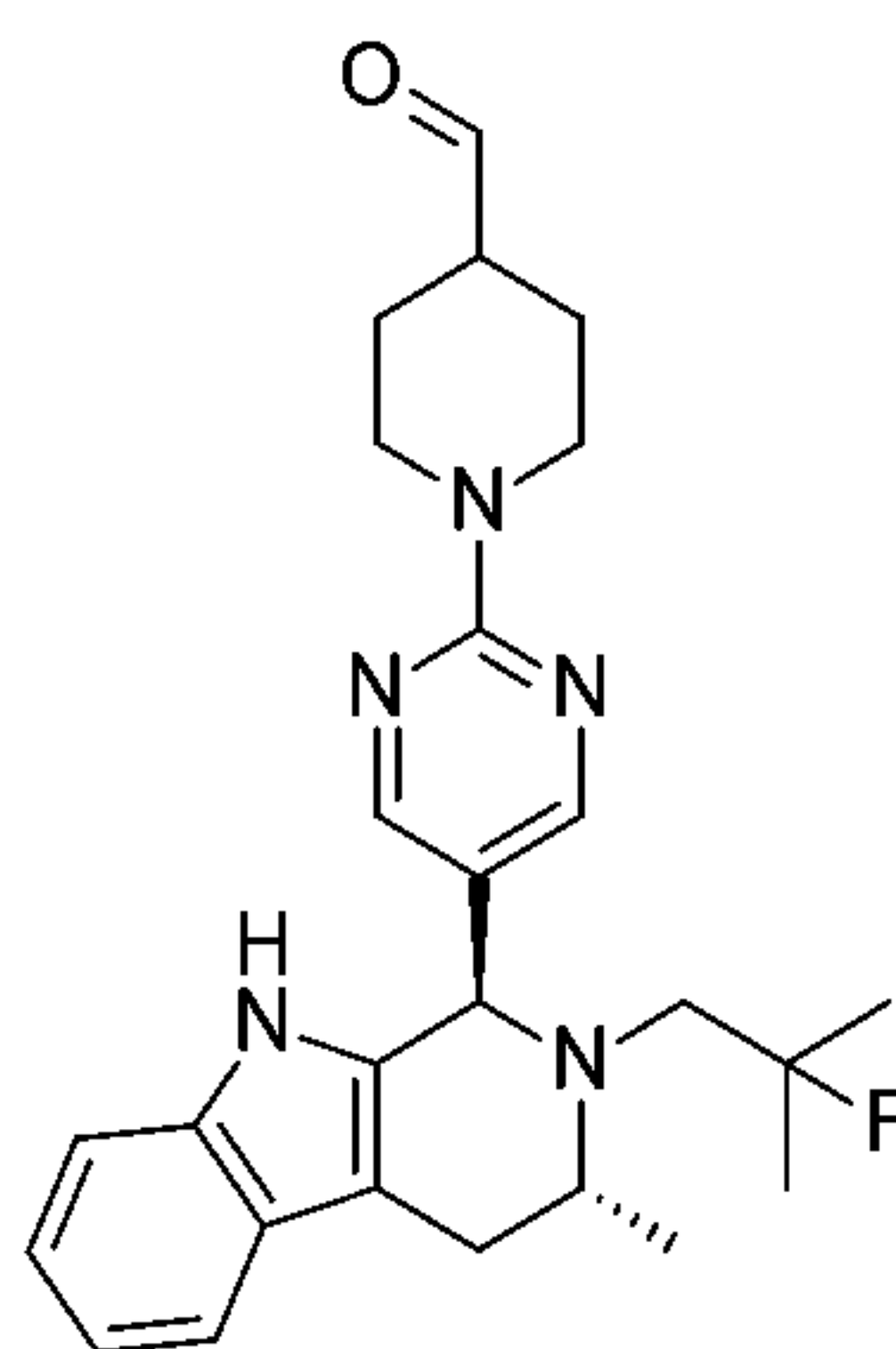
【0332】 在鋼加壓反應器中，在20°C在 N_2 下，將二羥基鈹10 wt% (0.73 g, 0.52 mmol) 添加至在MeOH (60 mL) 中的苄基4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-甲酸酯 (7.60 g, 25.9 mmol) 中。將所得懸浮液用 N_2 和 H_2 吹掃並在4 atm下於20°C攪拌2天。將反應混合物經矽藻土過濾並用MeOH (500 mL) 洗滌。將濾液濃縮以提供呈無色油狀物之標題化合物 (4.0 g, 97%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 30°C) 1.19 - 1.41 (2H, m), 1.69 - 1.86 (3H, m), 2.61 (2H, td), 3.15 (2H, d), 3.35 (6H, s), 4.03 (1H, d), 4.47 (1H, s)。

中間體1d：(1R,3R)-1-(2-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)嘓啶-5-基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶



【0333】 在90°C下，將(1*R*,3*R*)-1-(2-氯嘧啶-5-基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]呋喃（250 mg，0.67 mmol）、4-(二甲氧基甲基)哌啶（107 mg，0.67 mmol）和DIPEA（0.35 mL，2.01 mmol）在DMF（5 mL）中攪拌4 h。將反應混合物冷卻至RT，並用EtOAc（25 mL）和水（25 mL）稀釋。將有機物分離，並用鹽水（25 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗產物藉由快速二氧化矽層析法（洗脫梯度為庚烷中的0%至100% EtOAc）進行純化，以提供呈淡黃色油狀物之標題化合物（268 mg，81%）；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30°C) 1.09 (3H, d), 1.31 (3H, d), 1.46 (3H, d), 1.55 (2H, d), 1.81 (2H, d), 1.88 (1H, ddd), 2.48 - 2.61 (2H, m), 2.67 (2H, d), 2.76 - 2.86 (2H, m), 3.24 (1H, d), 3.36 (6H, s), 4.03 (1H, d), 4.76 (2H, d), 4.98 (1H, s), 7.06 - 7.19 (2H, m), 7.27 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.73 (1H, d), 8.17 (2H, d)；*m/z*: ES+ [M+H]⁺ 496.4。

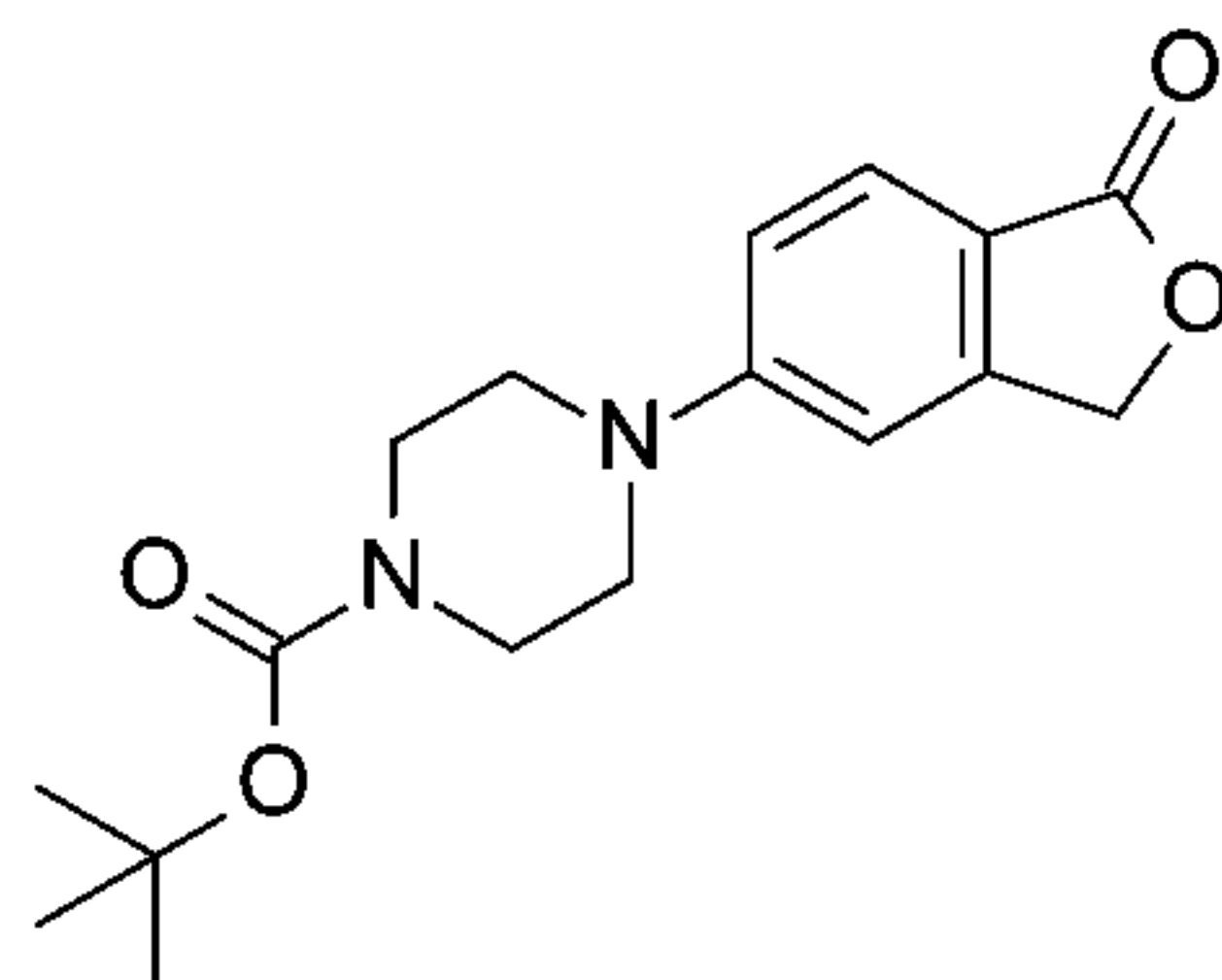
中間體1e：1-(5-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]呋喃-1-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲醛



【0334】 在RT下，將硫酸（2 M）（2.70 mL，5.41 mmol）滴加至在THF（5 mL）中的(1*R*,3*R*)-1-(2-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]呋喃（134 mg，0.27 mmol）中。將溶液在RT下攪拌20 min，然後用水（20 mL）和EtOAc（20 mL）稀釋。將有機物分離，並將水溶液用NaHCO₃溶液（pH 7-8）中和並用EtOAc（2 x 20 mL）萃取。將合併的有機物用飽和NaCl溶液洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空

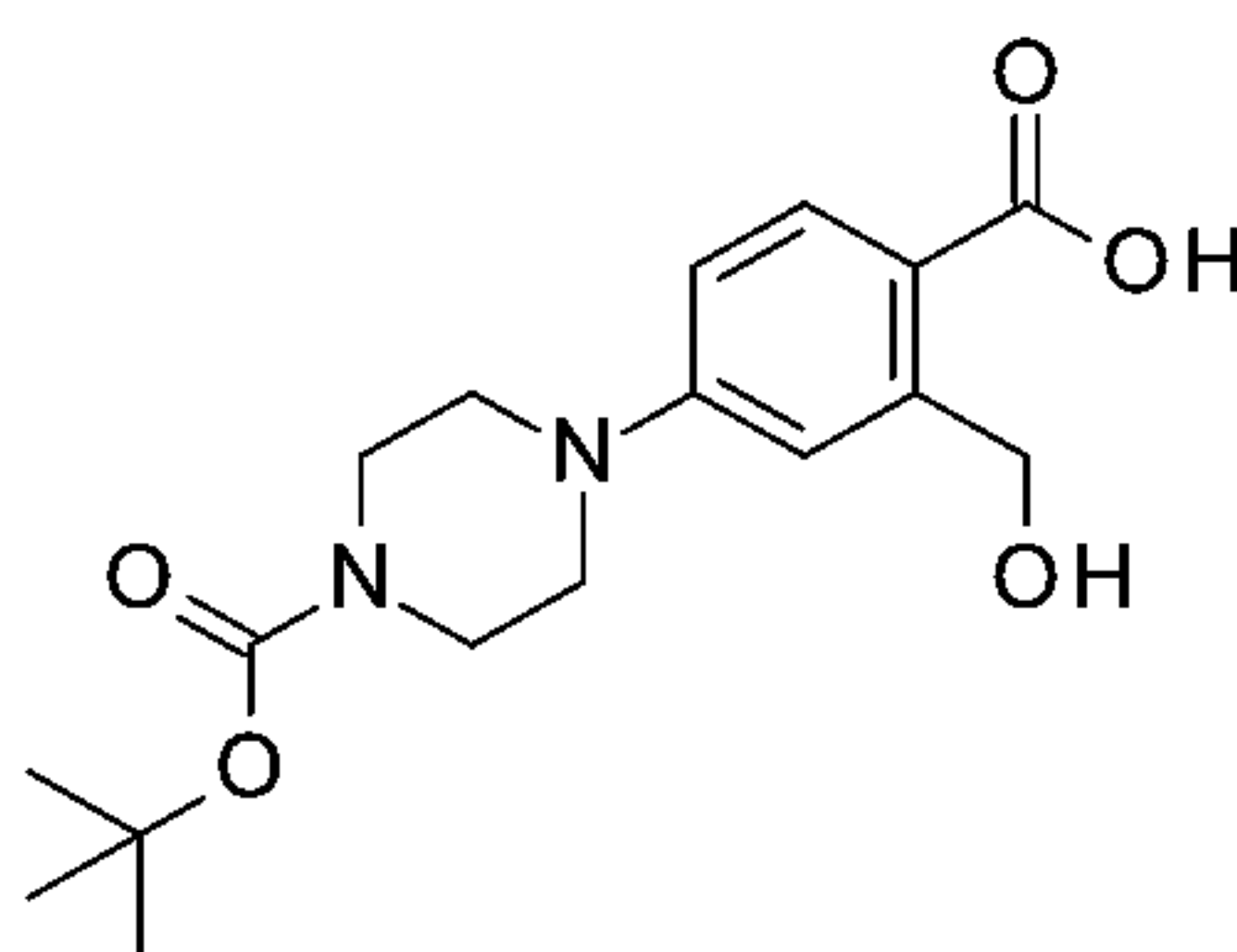
下濃縮，以提供呈黃色油狀物之標題化合物（無需純化直接用於下一步）； m/z : ES+ [M+H]⁺ 450.4。

中間體1f：三級丁基4-(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)哌啶-1-甲酸酯



【0335】 向5-溴異苯并呋喃-1(3*H*)-酮（9.0 g，42.3 mmol）和三級丁基哌啶-1-甲酸酯（7.87 g，42.3 mmol）在1,4-二噁啉（100 mL）中的溶液中添加Pd₂(dba)₃（3.87 g，4.22 mmol）和(9,9-二甲基-9*H*-呌喃-4,5-二基)雙(二苯基膦)（2.45 g，4.22 mmol）和磷酸鉀（17.94 g，84.50 mmol）。將混合物在N₂下在100°C攪拌18 h。將混合物冷卻至RT，並通過矽藻土墊過濾，用EtOAc（100 mL）洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物在EtOAc:庚烷（100 mL，v/v=1:1）中研磨，過濾，用Et₂O（200 mL）洗滌並乾燥，以提供呈橙色固體之標題化合物（10.6 g，79%）；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30°C) 1.49 (9H, s), 3.31 - 3.42 (4H, m), 3.55 - 3.67 (4H, m), 5.21 (2H, s), 6.80 (1H, s), 6.98 (1H, dd), 7.76 (1H, d)； m/z : ES+ [M+H]⁺ 319.3。

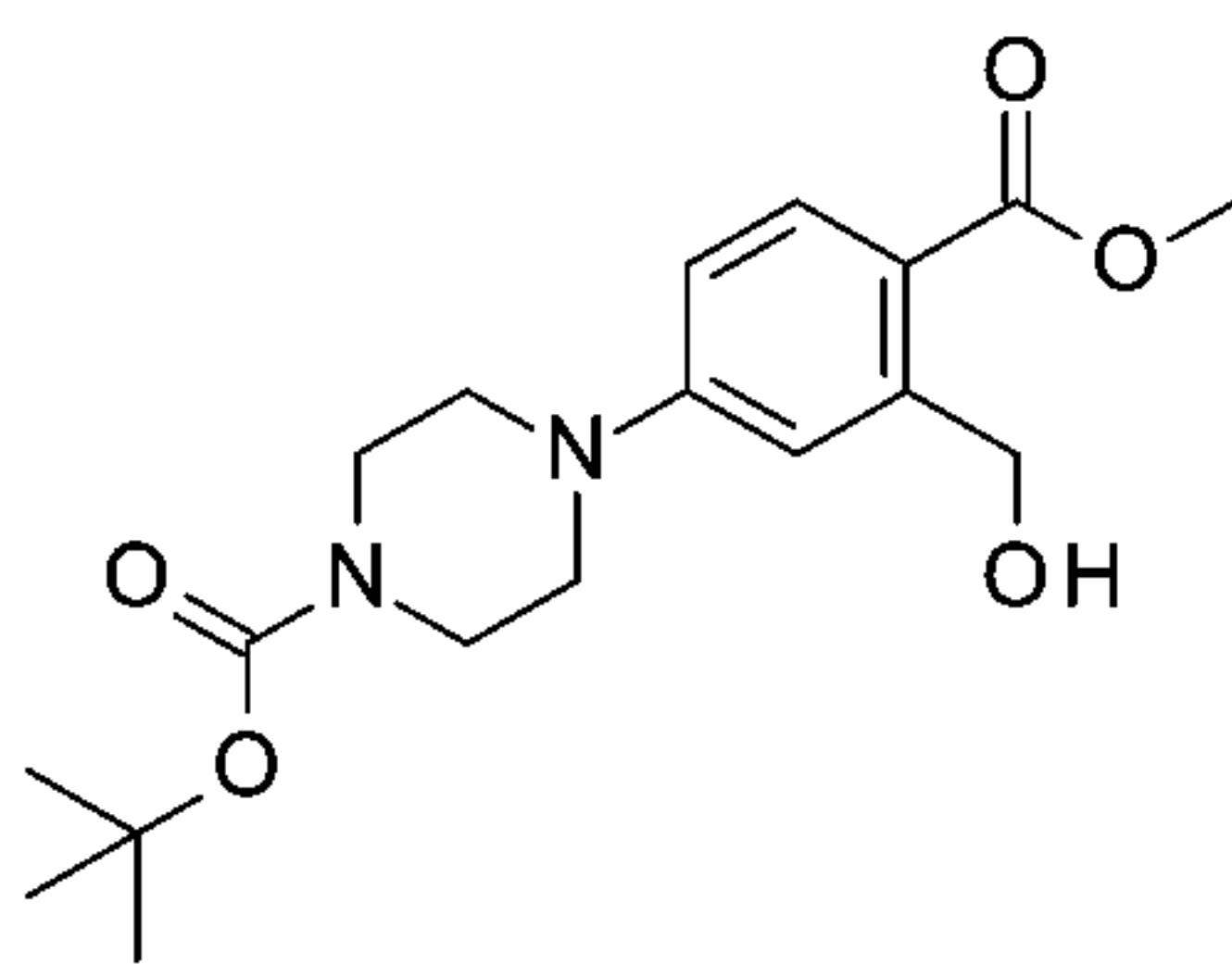
中間體1g：4-(4-(三級丁氧羰基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)苯甲酸



【0336】 將氫氧化鈉（5.33 g，133.2 mmol）分批添加至三級丁基4-(1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)哌啶-1-甲酸酯（10.6 g，33.3 mmol）在MeOH（25 mL）、THF（25 mL）和水（25 mL）中的溶液中並在RT下攪拌1 h。將溶液用HCl（2M）調節至pH 4-5，並萃取至EtOAc（250 mL x 3）中。將有機層用鹽水

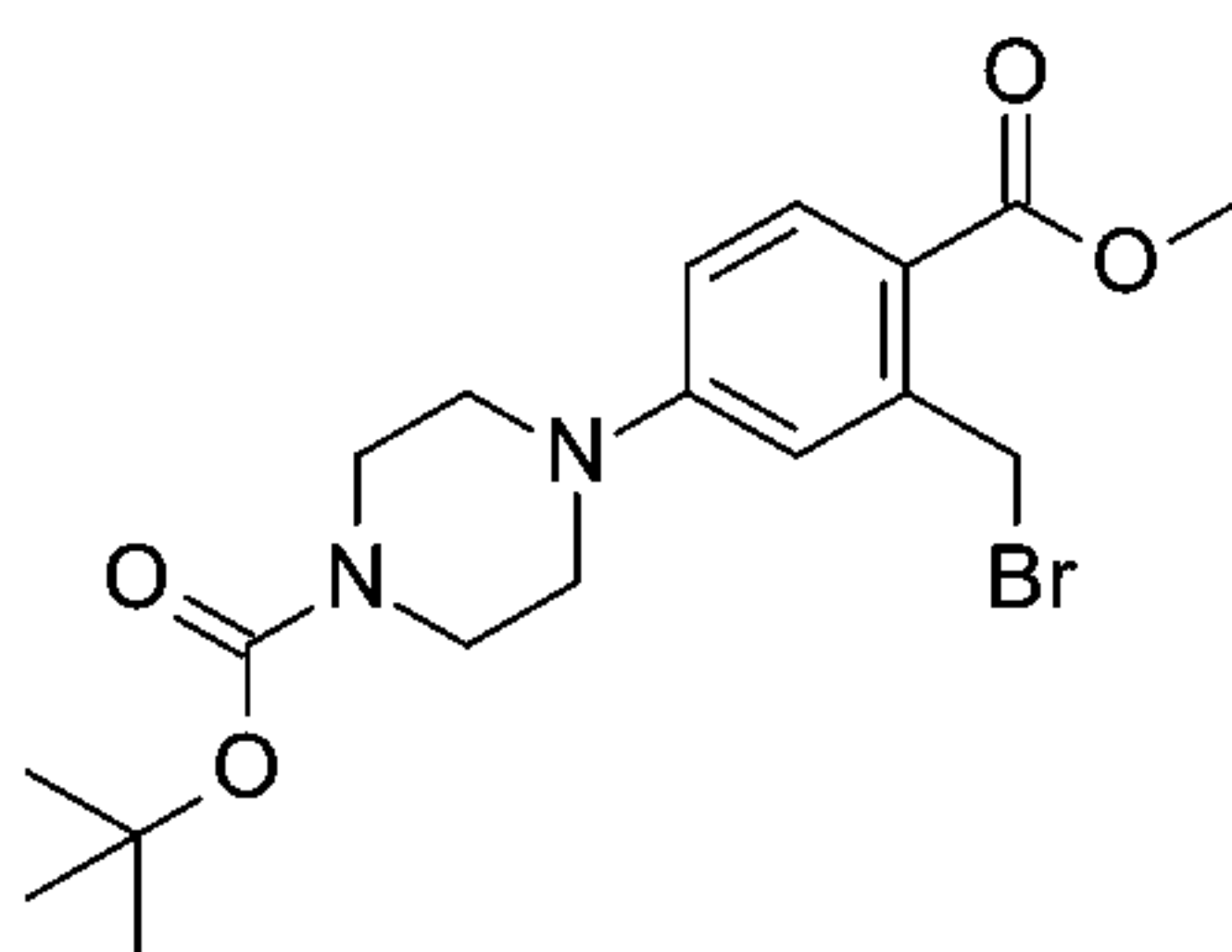
(100 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。將粗材料用 Et_2O (100 mL)研磨，並藉由真空過濾收集，以提供呈黃色固體之標題化合物 (8.23 g, 74%)； ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 1.43 (9H, s), 3.28 (4H, s), 3.41 - 3.57 (4H, m), 4.80 (2H, s), 5.08 (1H, s), 6.82 (1H, dd), 7.22 (1H, d), 7.79 (1H, d), 12.24 (1H, s)； m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337.0

中間體1h：三級丁基4-(3-(羥基甲基)-4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸酯



【0337】 在 -10°C 下，向4-(4-(三級丁氧羰基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)苯甲酸 (3.25 g, 9.66 mmol) 在 MeOH (20 mL) 和 EtOAc (20 mL) 中的溶液中滴加TMS-重氮甲烷 (2 M在己烷中, 14.5 mL, 30.0 mmol)。將溶液在 -10°C 下攪拌1 h，然後用水 (100 mL) 稀釋，並用 EtOAc (100 mL x 3) 萃取。將有機物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以提供呈油狀物之標題化合物 (假定為定量)； m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351.0

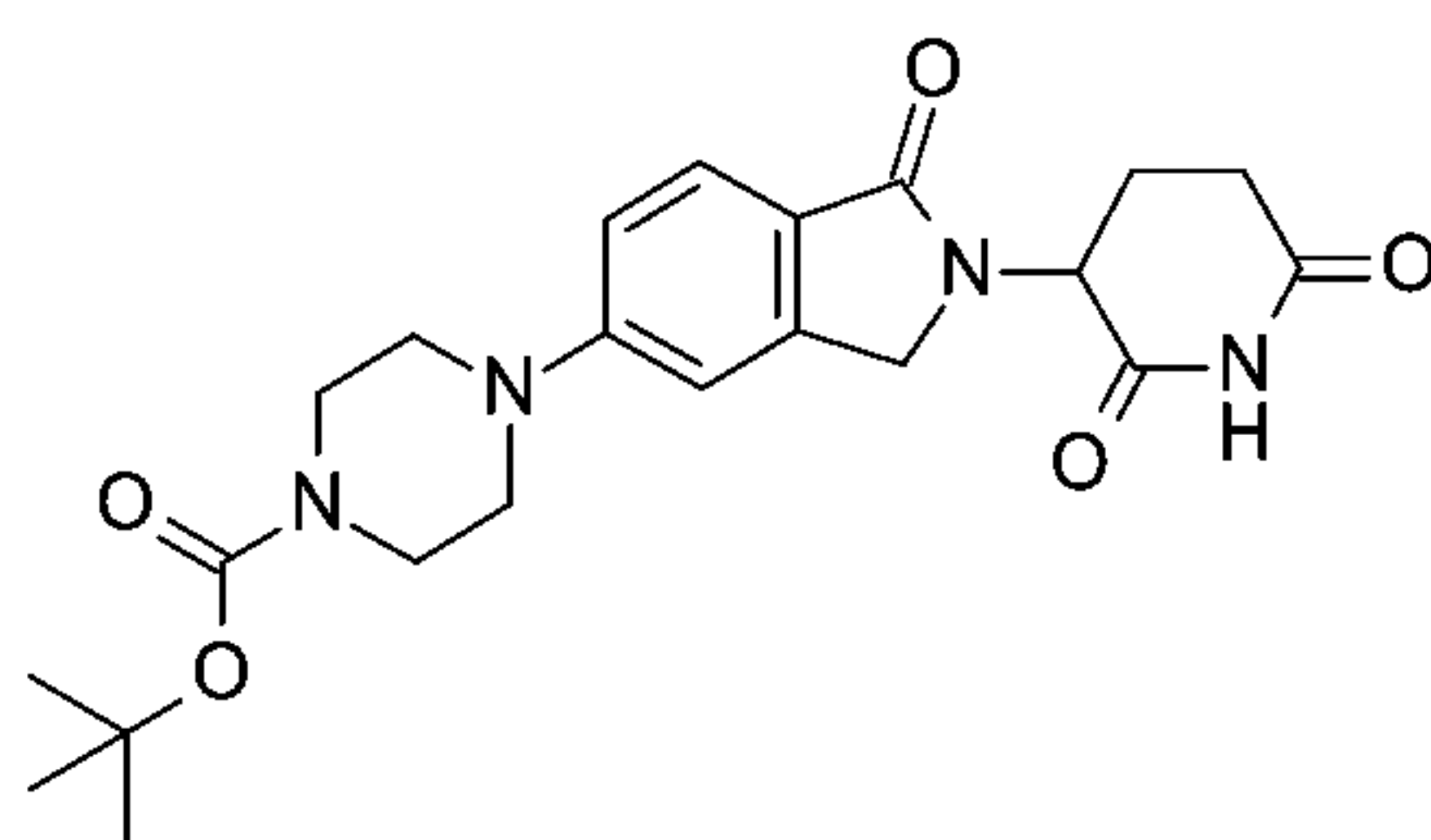
中間體1i：三級丁基4-(3-(溴甲基)-4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸酯



【0338】 向三級丁基4-(3-(羥基甲基)-4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸酯 (3.39 g, 9.66 mmol) 在 THF (10 mL) 中的溶液中添加三苯基磷 (3.80 g, 14.5 mmol) 和過溴甲烷 (4.81 g, 14.5 mmol)。將溶液在 25°C 下攪拌1 h，用水 (200 mL) 淬滅，並用 EtOAc (100 mL x 2) 萃取。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在

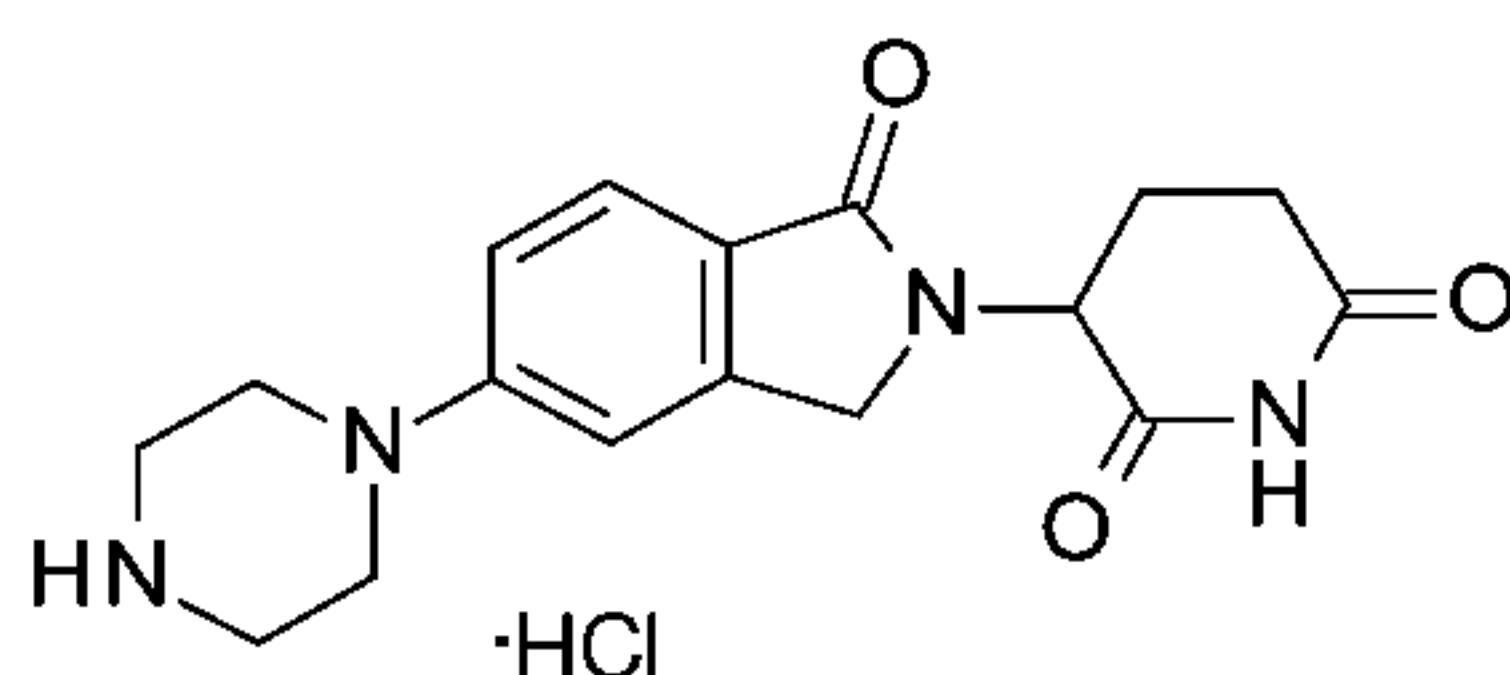
真空下濃縮。將產物藉由快速二氧化矽層析法（洗脫梯度為庚烷中的0至50% EtOAc）進行純化，以提供呈白色固體之標題化合物（2.2 g，55%）； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 30°C) 1.49 (9H, s), 3.24 - 3.38 (4H, m), 3.54 - 3.62 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.96 (2H, s), 6.78 (1H, dd), 6.88 (1H, d), 7.93 (1H, d)。

中間體1j：三級丁基4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-甲酸酯



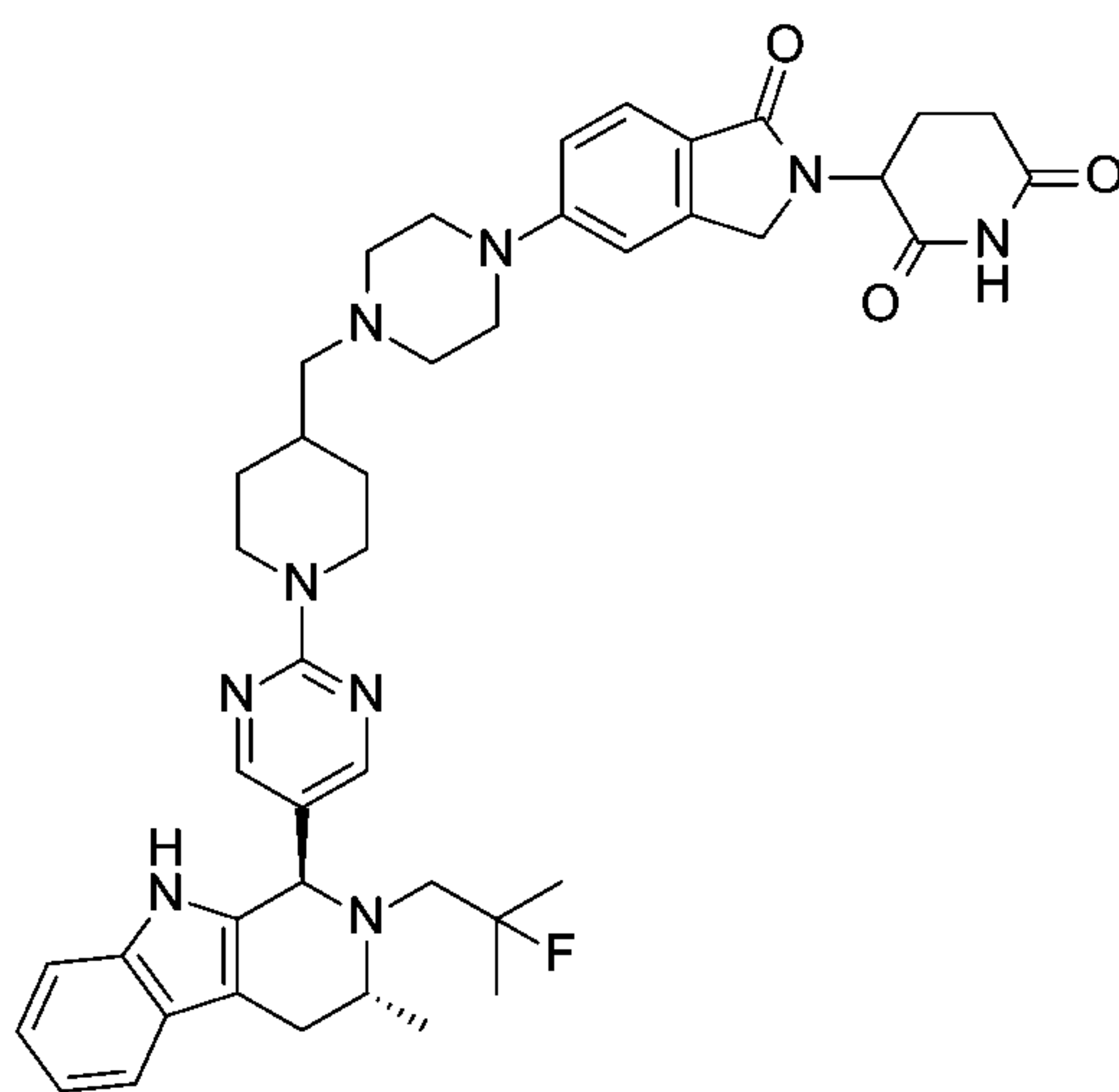
【0339】 向三級丁基4-(3-(溴甲基)-4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸酯（2.20 g，5.32 mmol）在MeCN（30 mL）中的溶液中添加3-胺基哌啶-2,6-二酮HCl（1.31 g，7.98 mmol）和DIPEA（2.8 mL，16.0 mmol）。將溶液在 80°C 下攪拌4 h，然後在RT下攪拌72 h。將反應混合物溫熱至 80°C ，持續24 h。將反應混合物冷卻至RT，並在減壓下濃縮。將殘餘物用 Et_2O （50 mL）研磨，然後過濾。將濾餅用 Et_2O （50 mL）和MeCN（50 mL）洗滌，然後在真空下乾燥，以提供呈淡灰色固體之標題化合物（1.50 g，66%）； ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 1.43 (9H, s), 1.93 - 2 (1H, m), 2.38 (1H, dd), 2.61 (1H, s), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.27 (4H, s), 3.43 - 3.54 (4H, m), 4.34 (2H, d), 5.05 (1H, dd), 7.08 (2H, d), 7.54 (1H, d), 10.92 (1H, s)； m/z : ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429.3。

中間體1k：3-(1-側氧基-5-(哌啶-1-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽



【0340】 在RT下，將在二噁咻（8.75 mL，35.0 mmol）中的4 M HCl添加至在1,4-二噁咻（2 mL）中的三級丁基4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸酯（1.50 g，3.50 mmol）中並將反應攪拌1 h。添加EtOAc（5 mL），並將反應混合物攪拌10 min。藉由過濾收集所得沈澱物，並將固體用EtOAc（2 x 5 mL）洗滌，然後在真空下乾燥，以提供呈深灰色固體（HCl鹽）之標題化合物（1.08 g，85%）；¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 1.97 (1H, dd), 2.36 - 2.44 (1H, m), 2.60 (1H, d), 2.84 - 2.99 (1H, m), 3.23 (4H, s), 3.5 - 3.57 (4H, m), 4.27 (1H, s), 4.34 (1H, s), 5.06 (1H, dd), 7.11 - 7.18 (2H, m), 7.59 (1H, d), 9.17 (2H, s), 10.93 (1H, s)；*m/z*: ES+ [M+H]⁺ 329.0。

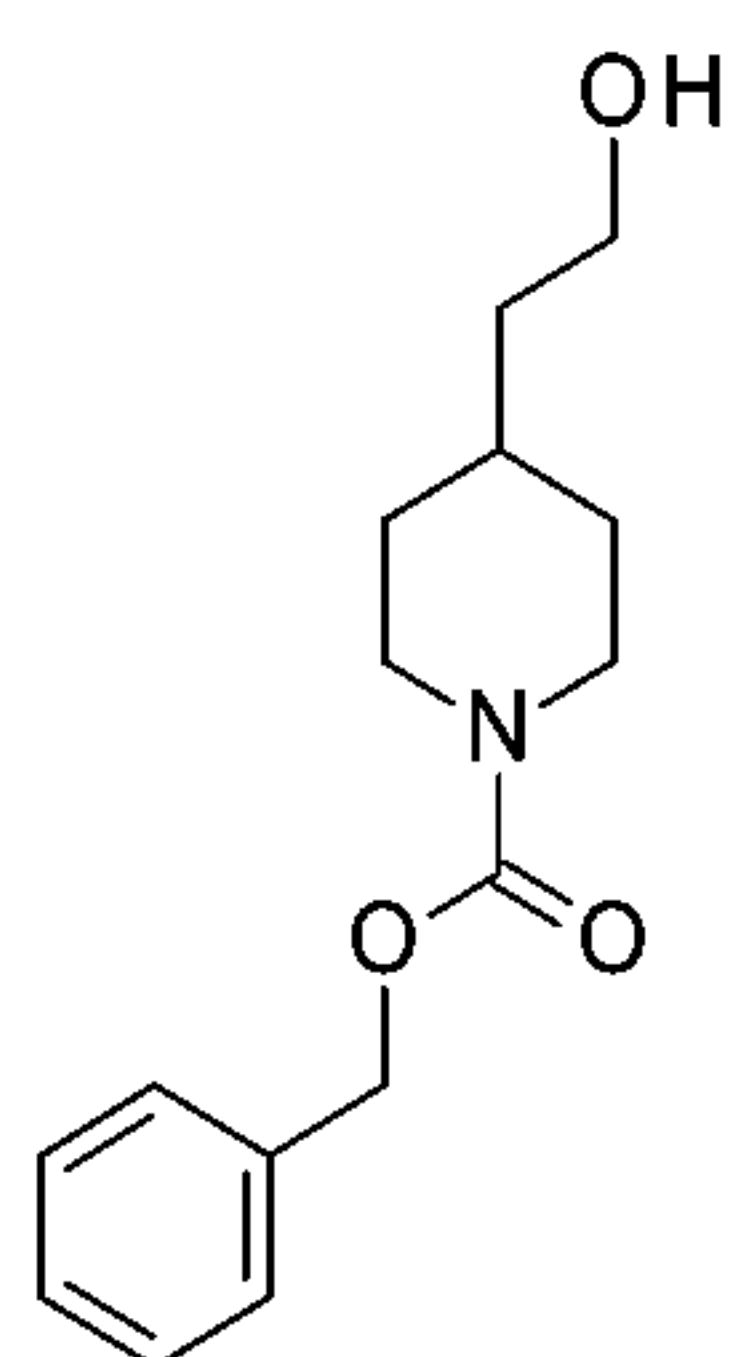
實例1：3-[5-[4-[[1-[5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基]嘧啶-2-基]-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-基]-1-側氧基-異吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮



【0341】 將1-(5-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲醛（58 mg，0.13 mmol）、乙酸鈉（32 mg，0.39 mmol）和3-(1-側氧基-5-(哌啶-1-基)異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮HCl（47.4 mg，0.13 mmol）溶解在DCM（5 mL）和MeOH（1 mL）中並攪拌10 min。添加氰基三氫硼酸鈉（24 mg，0.39 mmol），並將反應在RT下攪拌30 min。將反應

混合物用水 (20 mL) 和 EtOAc (50 mL) 稀釋。將有機物分離，用鹽水 (20 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將粗產物藉由製備型 HPLC (沃特斯 XSelect CSH C18 ODB 柱，5 μ 二氧化矽，30 mm 直徑，100 mm 長度)，使用水 (含有 0.1% 甲酸) 與 MeCN 的極性遞減混合物作為洗脫劑進行純化，以呈淡黃色固體之標題化合物 (9 mg, 9%)； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 30°C) 1.10 (3H, d), 1.20 (2H, dd), 1.30 (3H, d), 1.47 (3H, d), 1.86 (4H, d), 2.19 (1H, dtd), 2.27 (2H, d), 2.29 - 2.38 (1H, m), 2.48 - 2.56 (1H, m), 2.58 - 2.63 (4H, m), 2.65 (2H, s), 2.76 - 2.94 (4H, m), 3.27 (1H, s), 3.29 - 3.38 (4H, m), 4.25 (1H, d), 4.41 (1H, d), 4.73 (2H, d), 5.00 (1H, s), 5.19 (1H, dd), 6.87 (1H, s), 6.99 (1H, dd), 7.14 (2H, dtd), 7.29 (1H, s), 7.48 - 7.54 (1H, m), 7.64 - 7.75 (2H, m), 7.95 (1H, d), 8.18 (2H, s)； m/z : ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 762.3。

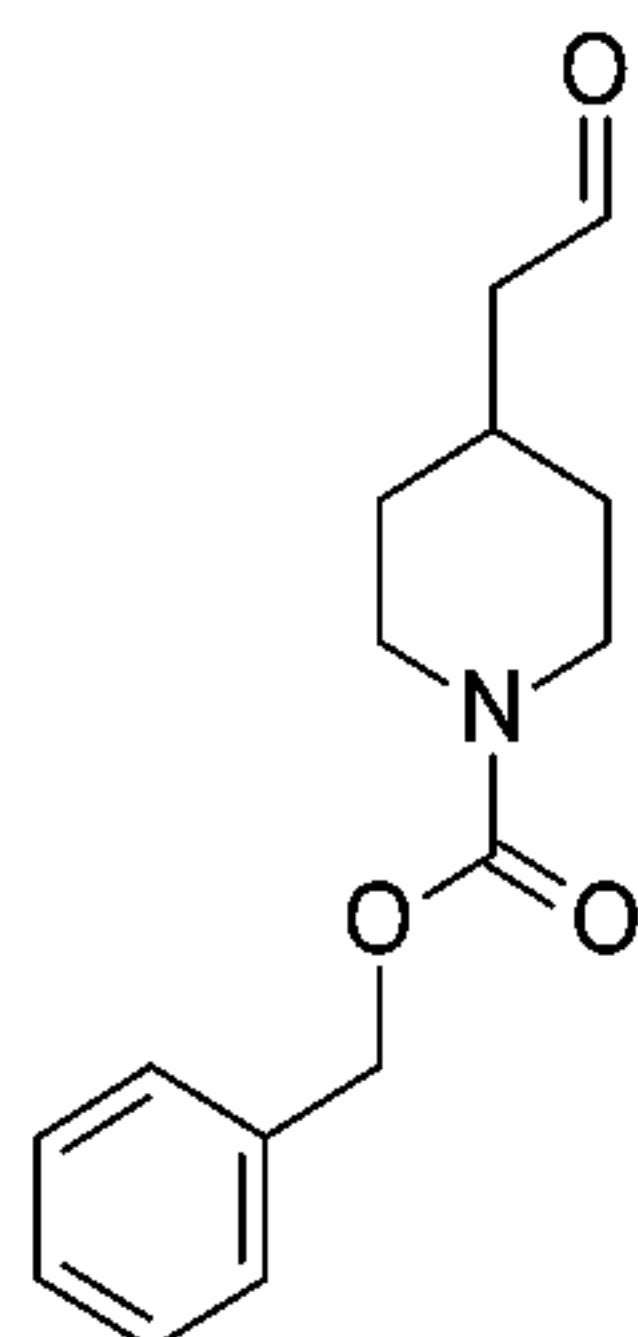
中間體 2a：苄基 4-(2-羥基乙基)哌啶-1-甲酸酯



【0342】在 0°C 下，向 2-(哌啶-4-基)乙-1-醇 (5.00 g, 38.7 mmol) 在 DCM (100 mL) 中的溶液中添加在水 (100 mL) 中的碳酸鈉 (18.46 g, 174.1 mmol)，並滴加氯甲酸苄酯 (6.08 mL, 42.6 mmol)。將混合物在 RT 下攪拌 6 h，然後用水 (100 mL) 稀釋，並用 DCM (2 x 100 mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗產物藉由快速二氧化矽層析法 (洗脫梯度為庚烷中的 0 至 70% EtOAc) 進行純化，以提供呈淡黃色油狀物之標題化合物 (8.34 g, 82%)； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 30°C) 1.15 (2H,

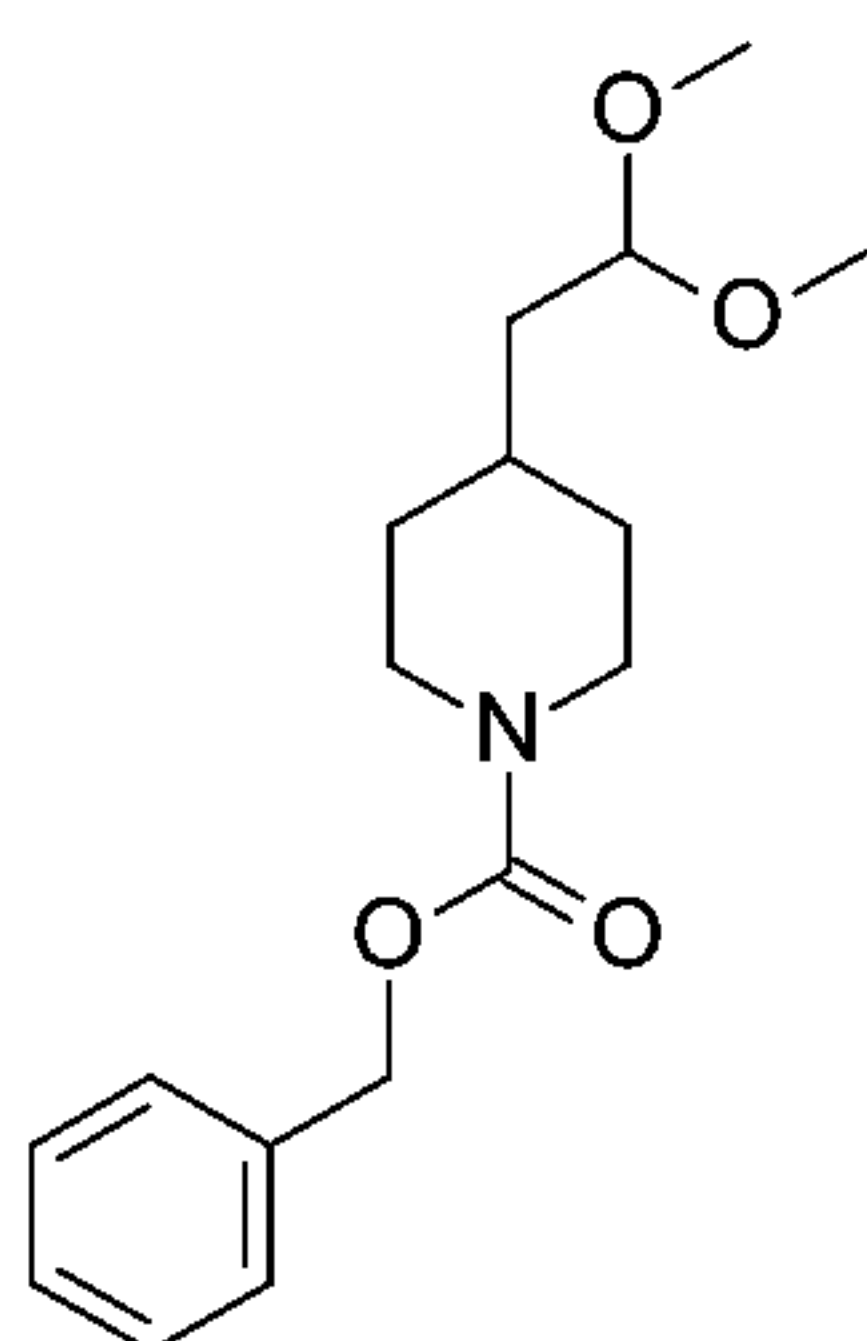
qd), 1.43 (1H, t), 1.52 (2H, q), 1.62 (1H, dddd), 1.69 (2H, t), 2.78 (2H, t), 3.69 (2H, q), 4.14 (2H, dd), 5.12 (2H, s), 7.28 - 7.45 (5H, m) ; m/z : ES+ $[M+H]^+$ 264.3 。

中間體2b：苄基4-(2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸酯



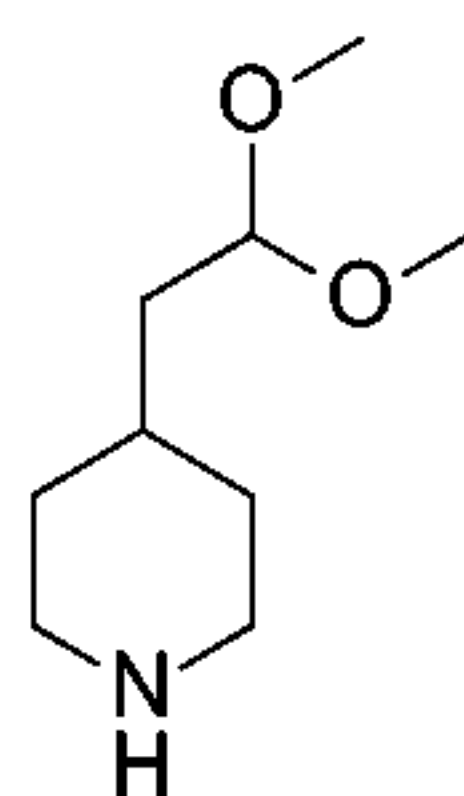
【0343】 在0°C下，向苄基4-(2-羥基乙基)哌啶-1-甲酸酯(8.34 g, 31.7 mmol)在DCM (150 mL) 中的溶液中添加3-側氧基-115-苯并[d][1,2]碘氧雜戊環-1,1,1(3*H*)-三基三乙酸酯(14.78 g, 34.84 mmol)。將反應在RT下攪拌3 h並藉由添加飽和NaHCO₃溶液(50 mL)淬滅，並過濾以除去固體殘餘物。將固體殘餘物用DCM(50 mL)洗滌。將有機層分離並用鹽水(20 mL x 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將粗產物藉由快速二氧化矽層析法(洗脫梯度為庚烷中的0至50% EtOAc)進行純化，以提供呈無色油狀物之標題化合物(5.20 g, 63%)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30°C) 1.20 (2H, q), 1.71 (2H, d), 2.07 (1H, tq), 2.38 (2H, dd), 2.82 (2H, t), 4.16 (2H, s), 5.12 (2H, s), 7.31 - 7.43 (5H, m), 9.77 (1H, t) ; m/z : ES+ $[M+H]^+$ 262.2 。

中間體2c：苄基4-(2,2-二甲氧基乙基)哌啶-1-甲酸酯



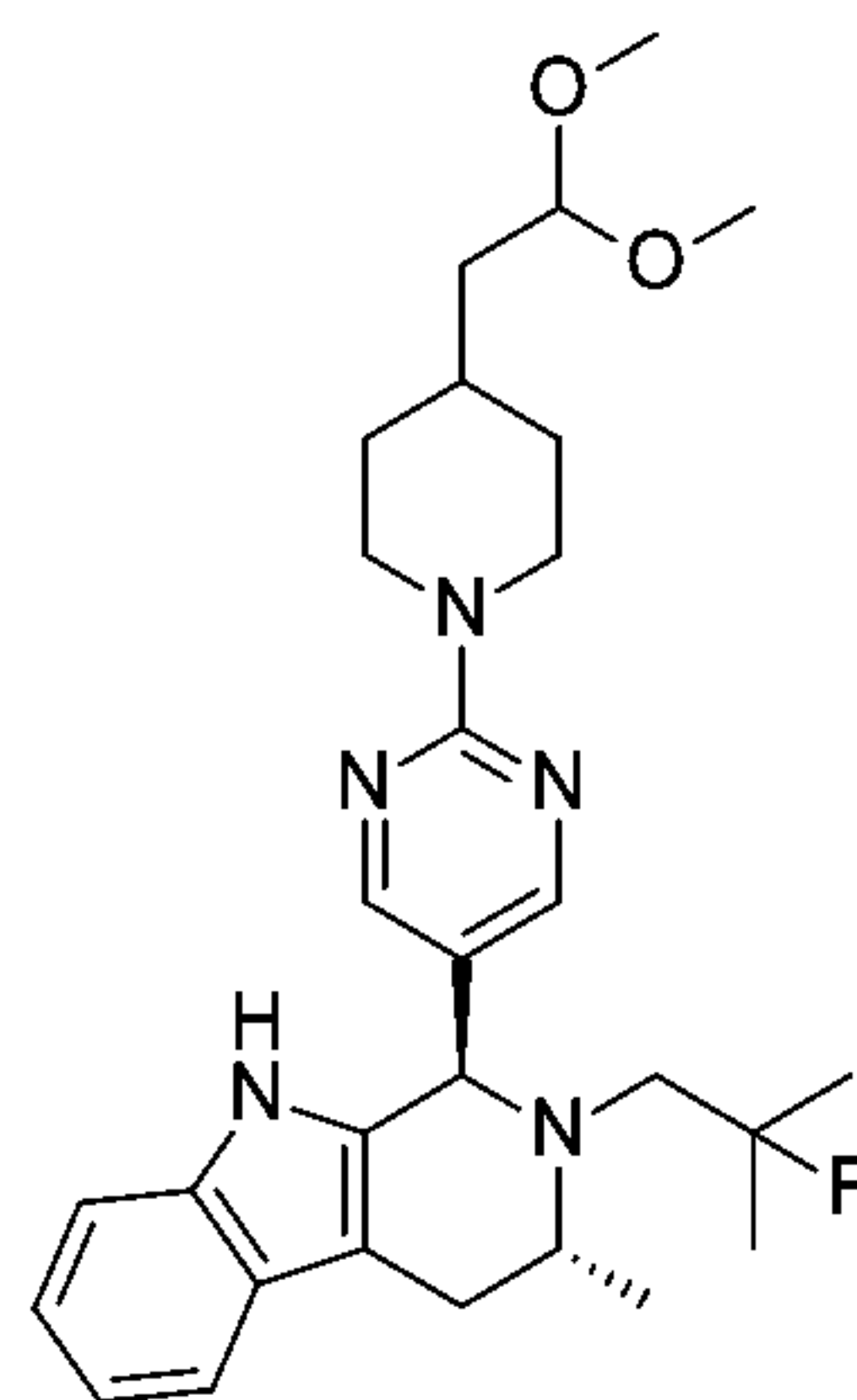
【0344】 在15°C下，向苄基4-(2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸酯（5.20 g，19.9 mmol）在MeOH（60 mL）中的溶液中添加三甲氧基甲烷（10.9 mL，99.5 mmol）和4-甲基苯磺酸（0.17 g，0.99 mmol）。將混合物在該溫度下攪拌1 h。將反應藉由添加水（50 mL）淬滅並用DCM（100 mL）稀釋。將有機層用鹽水（20 mL x 3）洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以提供呈無色油狀物之標題化合物（5.90 g，96%）；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30°C) 1.04 - 1.25 (2H, m), 1.5 - 1.57 (2H, m), 1.57 - 1.63 (1H, m), 1.68 (2H, t), 2.78 (2H, t), 3.31 (6H, s), 4.15 (2H, d), 4.46 (1H, t), 5.12 (2H, s), 7.27 - 7.37 (5H, m)。

中間體2d：4-(2,2-二甲氧基乙基)哌啶



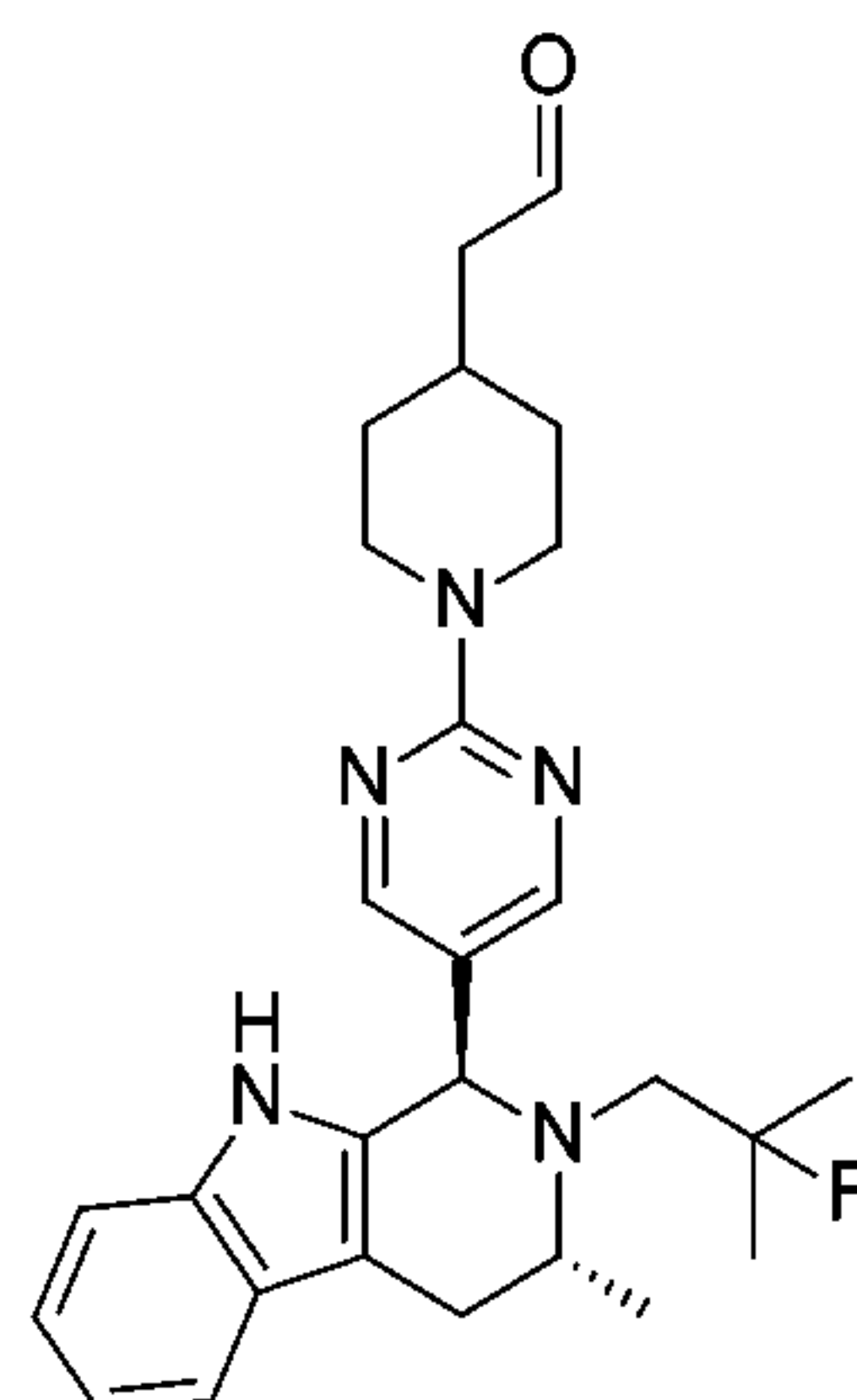
【0345】 在鋼加壓反應器中，在20°C在N₂下，將二羥基鈹10 wt%（0.540 g，0.38 mmol）添加至在MeOH（60 mL）中的苄基4-(2,2-二甲氧基乙基)哌啶-1-甲酸酯（5.90 g，19.2 mmol）中。將所得懸浮液用N₂和H₂吹掃並在4 atm下於20°C攪拌3天。將反應混合物經矽藻土過濾，並將餅用MeOH（250 mL）洗滌。將濾液濃縮以提供呈無色油狀物之標題化合物（3.14 g，94%）；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30°C) 1.15 - 1.28 (2H, m), 1.53 - 1.56 (2H, m), 1.72 (2H, d), 2.63 (2H, td), 3.04 - 3.14 (2H, m), 3.31 (8H, s), 4.47 (1H, t)。

中間體2e：(1*R*,3*R*)-1-(2-(4-(2,2-二甲氧基乙基)哌啶-1-基)嘓啶-5-基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]呋喃



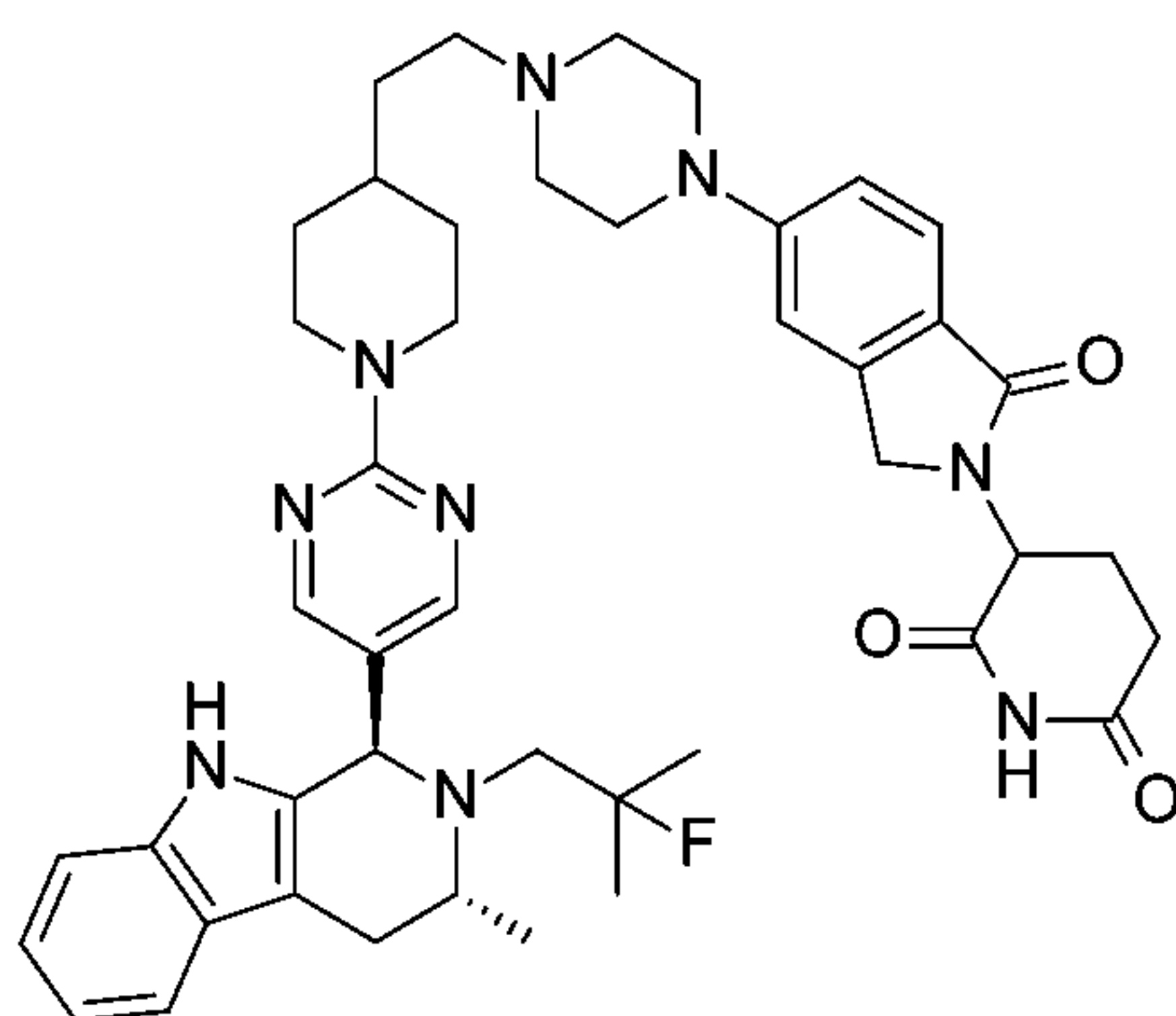
【0346】 在90°C下，將(1*R*,3*R*)-1-(2-氯嘓啶-5-基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]呋咻（2.5 g，6.7 mmol）、4-(2,2-二甲氧基乙基)哌啶（1.2 g，6.7 mmol）和DIPEA（3.5 mL，20.1 mmol）在DMF（50 mL）中攪拌4 h。將反應混合物冷卻至RT，並用EtOAc（25 mL）和水（25 mL）稀釋。將有機物分離，並用鹽水（25 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗產物藉由快速二氧化矽層析法（洗脫梯度為庚烷中的0至100% EtOAc）進行純化，以提供呈白色固體之標題化合物（2.15 g，63%）；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30°C) 1.09 (3H, d), 1.19 (2H, td), 1.29 (3H, d), 1.46 (3H, d), 1.56 (2H, d), 1.63 - 1.73 (1H, m), 1.77 (2H, d), 2.48 - 2.62 (2H, m), 2.68 (2H, d), 2.86 (2H, td), 3.27 (1H, s), 3.32 (6H, s), 4.50 (1H, t), 4.70 (2H, d), 4.99 (1H, s), 7.08 - 7.19 (2H, m), 7.27 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.65 (1H, s), 8.17 (2H, s)；*m/z*: ES+ [M+H]⁺ 510.2。

中間體2f：2-(1-(5-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]呋咻-1-基)嘓啶-2-基)哌啶-4-基)乙醛



【0347】 將(1*R*,3*R*)-1-(2-(4-(2,2-二甲氧基乙基)哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]呋喃 (2.0 g, 3.9 mmol) 溶解於1,4-二噁啉 (30 mL) 和甲酸 (20 mL) 中並溫熱至45°C, 持續1.5 h。將溶劑在減壓下去除。將粗產物藉由製備型HPLC (沃特斯XSelect CSH C18 ODB柱, 5 μ 二氧化矽, 30 mm直徑, 100 mm長度), 使用水 (含有0.1% NH₃) 與MeCN的極性遞減混合物作為洗脫劑進行純化, 以提供呈淡黃色固體之標題化合物 (1.06 g, 58%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30°C) 1.10 (3H, d), 1.19 - 1.34 (5H, m), 1.47 (3H, d), 1.79 (2H, d), 2.17 (1H, ddt), 2.40 (2H, dd), 2.46 - 2.62 (2H, m), 2.68 (2H, d), 2.91 (2H, td), 3.26 (1H, s), 4.72 (2H, d), 5.00 (1H, s), 7.14 (2H, dtd), 7.28 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.66 (1H, s), 8.18 (2H, s), 9.80 (1H, t); *m/z*: ES+ [M+H]⁺ 464.0。

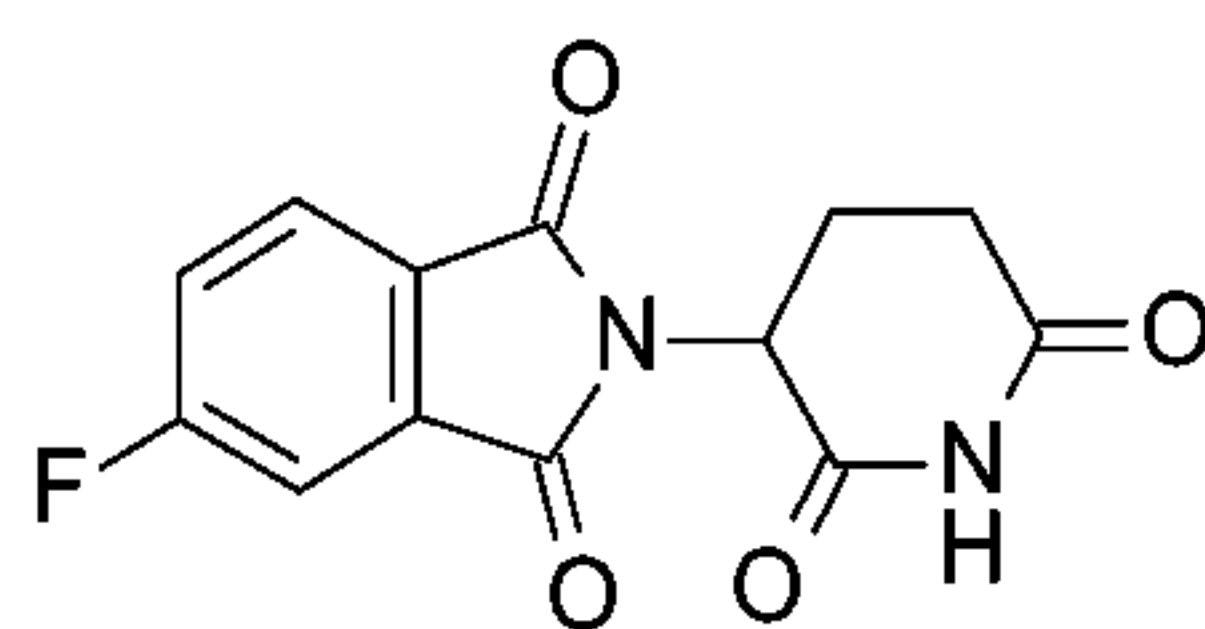
實例2：3-[5-[4-[2-[1-[5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-*b*]呋喃-1-基]嘧啶-2-基]-4-哌啶基]乙基]哌啶-1-基]-1-側氧基-異呋喃-2-基]哌啶-2,6-二酮



【0348】 將2-(1-(5-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]呋喃-1-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)乙醛 (1.05 g, 2.26 mmol)、乙酸鈉 (0.557 g, 6.79 mmol) 和3-(1-側氧基-5-(哌啶-1-基)異呋喃-2-基)哌啶-2,6-二酮HCl (0.826 g, 2.26 mmol) 溶解在DCM (25 mL) 和MeOH (5 mL) 中並攪拌1 h。添加氰基三氫硼酸鈉 (0.427 g, 6.79 mmol), 並將反應在RT下攪拌30 min。將反應混合物用水 (20 mL) 和EtOAc (50 mL) 稀釋。將有機物分離, 用鹽水

(20 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC (沃特斯XSelect CSH C18 ODB柱，5 μ 二氧化矽，30 mm直徑，100 mm長度)，使用水 (含有0.1% NH_3) 與MeCN的極性遞減混合物作為洗脫劑進行純化。將HPLC級分用DCM (500 mL) 萃取。將合併的有機物用鹽水洗滌，使其穿過相分離柱並濃縮。將產物藉由快速二氧化矽層析法 (洗脫梯度為庚烷中的0至100% EtOAc，然後是EtOAc中的20% EtOH) 進行進一步純化，以提供呈白色固體之標題化合物 (0.326 g, 19%) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 30°C) 0.94 (0H, t), 1.10 (3H, d), 1.15 - 1.26 (2H, m), 1.30 (3H, d), 1.41 - 1.53 (5H, m), 1.58 (1H, s), 1.77 (2H, d), 2.04 (0H, s), 2.19 (1H, dtd), 2.32 (1H, qd), 2.41 - 2.49 (2H, m), 2.48 - 2.63 (6H, m), 2.68 (2H, d), 2.84 (4H, tdd), 3.19 - 3.39 (5H, m), 4.12 (0H, q), 4.25 (1H, d), 4.41 (1H, d), 4.71 (2H, d), 4.99 (1H, s), 5.18 (1H, dd), 5.30 (0H, s), 6.87 (1H, s), 6.99 (1H, dd), 7.13 (2H, dtd), 7.27 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.72 (2H, t), 7.92 (1H, s), 8.17 (2H, s) ; m/z : $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 776.5。

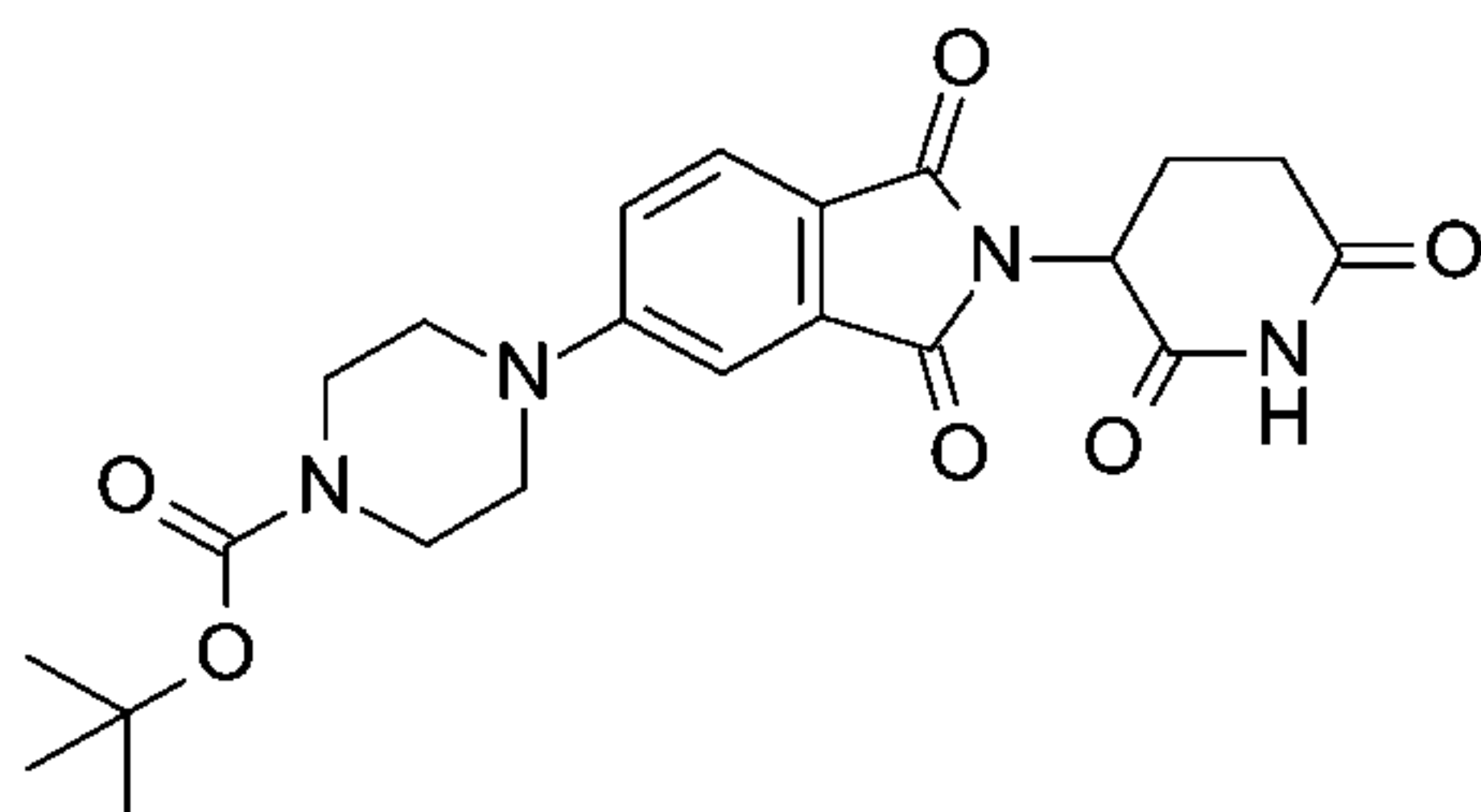
中間體3a：三級丁基4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吡啶-5-基) 哌啶-1-甲酸酯



【0349】 向5-氟異苯并呋喃-1,3-二酮 (7.50 g, 45.2 mmol) 在乙酸 (100 mL) 中的溶液中添加乙酸鈉 (7.41 g, 90.3 mmol) 和3-胺基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽 (7.43 g, 45.2 mmol)。將混合物在120°C下攪拌18 h。將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物倒入水 (200 mL) 中並攪拌10 min。將混合物過濾，用水 (2 x 50 mL) 洗滌並在真空下乾燥，以提供呈白色固體之標題化合物 (11.8 g, 94%) ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 2.03 - 2.12 (1H, m), 2.52 - 2.66 (2H, m), 2.90 (1H, ddd),

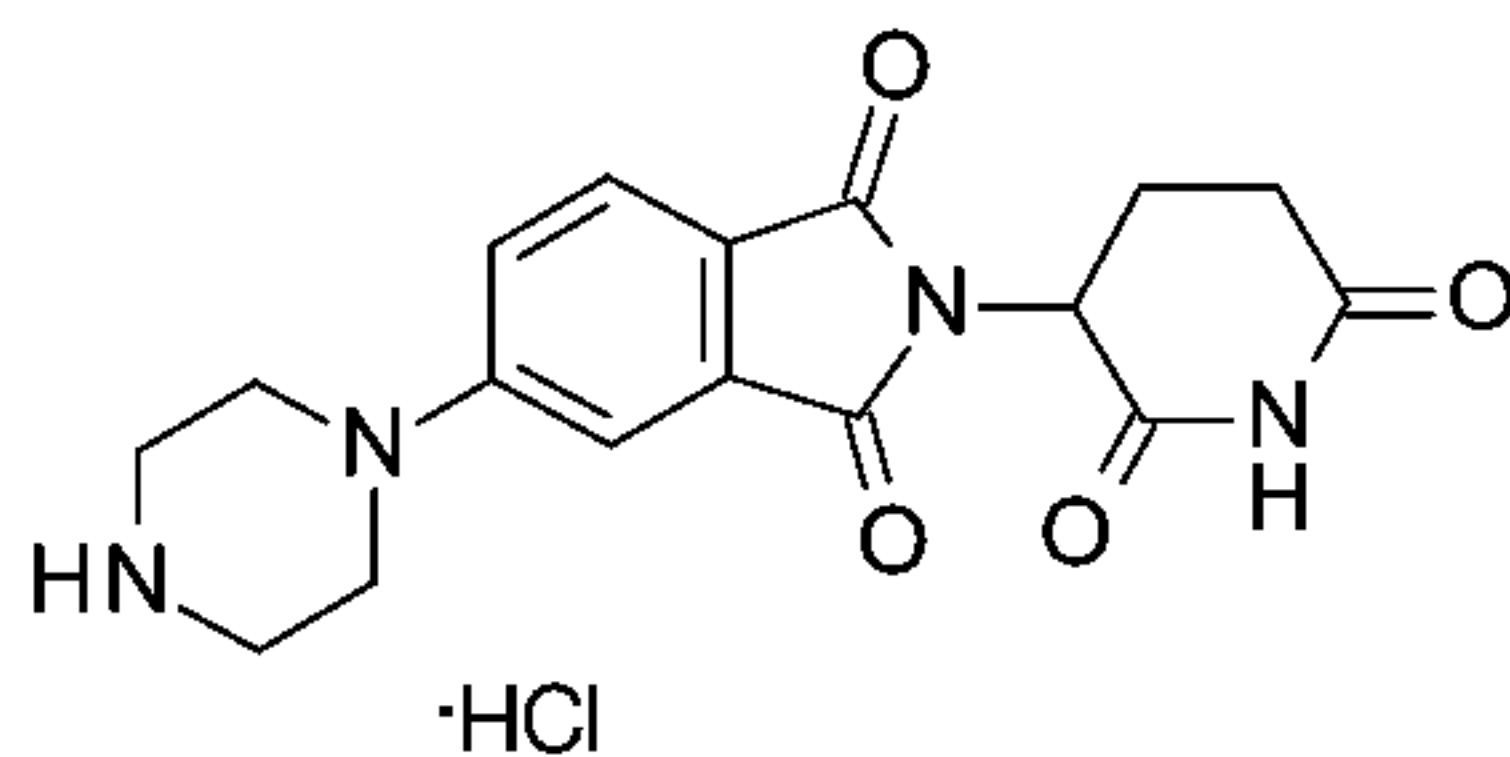
5.17 (1H, dd), 7.73 (1H, ddd), 7.85 (1H, dd), 8.01 (1H, dd), 11.12 (1H, s) ; m/z : ES-[M-H]⁻ 275.1 。

中間體3b：三級丁基4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸酯



【0350】 將三級丁基哌啶-1-甲酸酯（2.97 g，15.9 mmol）、2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-氟異吡啶-1,3-二酮（4.00 g，14.5 mmol）、DIPEA（7.80 mL，43.4 mmol）和NMP（60 mL）在微波反應器中在140°C下加熱2 h。將反應混合物冷卻至RT，用水（100 mL）稀釋並用EtOAc（2 x 100 mL）萃取。將合併的有機物用鹽水（2 x 50 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將粗產物藉由快速二氧化矽層析法（洗脫梯度為庚烷中的0至100% EtOAc）進行純化，以提供呈黃色固體之標題化合物（3.95 g，62%）；¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 1.43 (9H, s), 2.03 (1H, ddd), 2.53 - 2.65 (2H, m), 2.77 - 2.97 (1H, m), 3.48 (8H, s), 5.08 (1H, dd), 7.25 (1H, dd), 7.35 (1H, d), 7.70 (1H, d), 11.06 (1H, s) 。

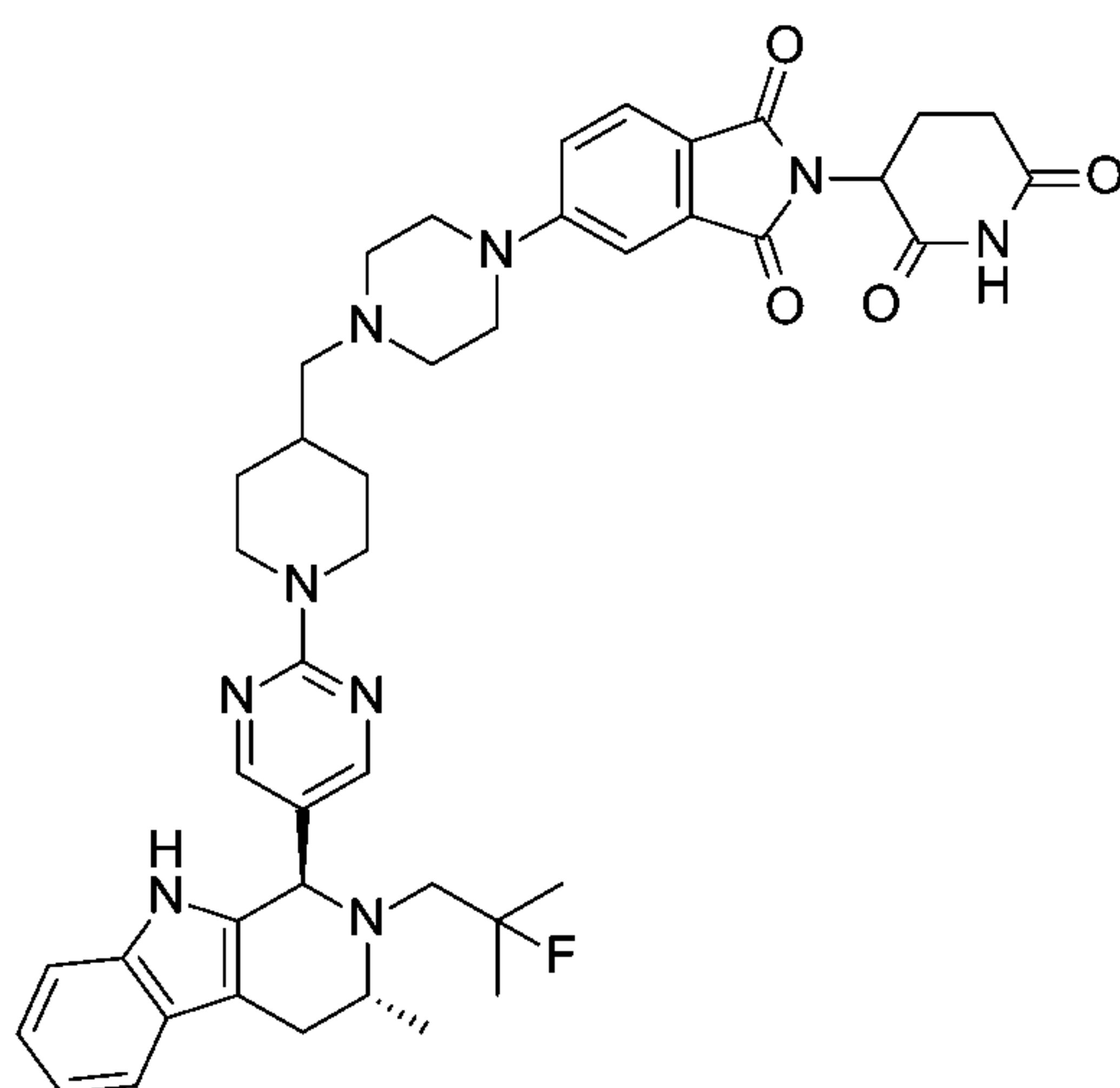
中間體3c：2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-(哌啶-1-基)異吡啶-1,3-二酮鹽酸鹽



【0351】 在RT下，將在二噁呋（22.3 mL，89.3 mmol）中的4 M HCl添加至在DCM（100 mL）中的三級丁基4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基異吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸酯（3.95 g，8.93 mmol）中。將反應在RT下攪拌18 h。將溶劑在減壓下去除，以提供呈淡黃色固體（HCl鹽）之標題化合物（3.40 g，

100%) ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 2.04 (1H, ddd), 2.55 - 2.65 (2H, m), 2.90 (1H, ddd), 3.22 (4H, s), 3.67 - 3.73 (4H, m), 5.09 (1H, dd), 7.33 (1H, dd), 7.46 (1H, d), 7.75 (1H, d), 9.22 (2H, s), 11.07 (1H, s) ; m/z : ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 343.2 。

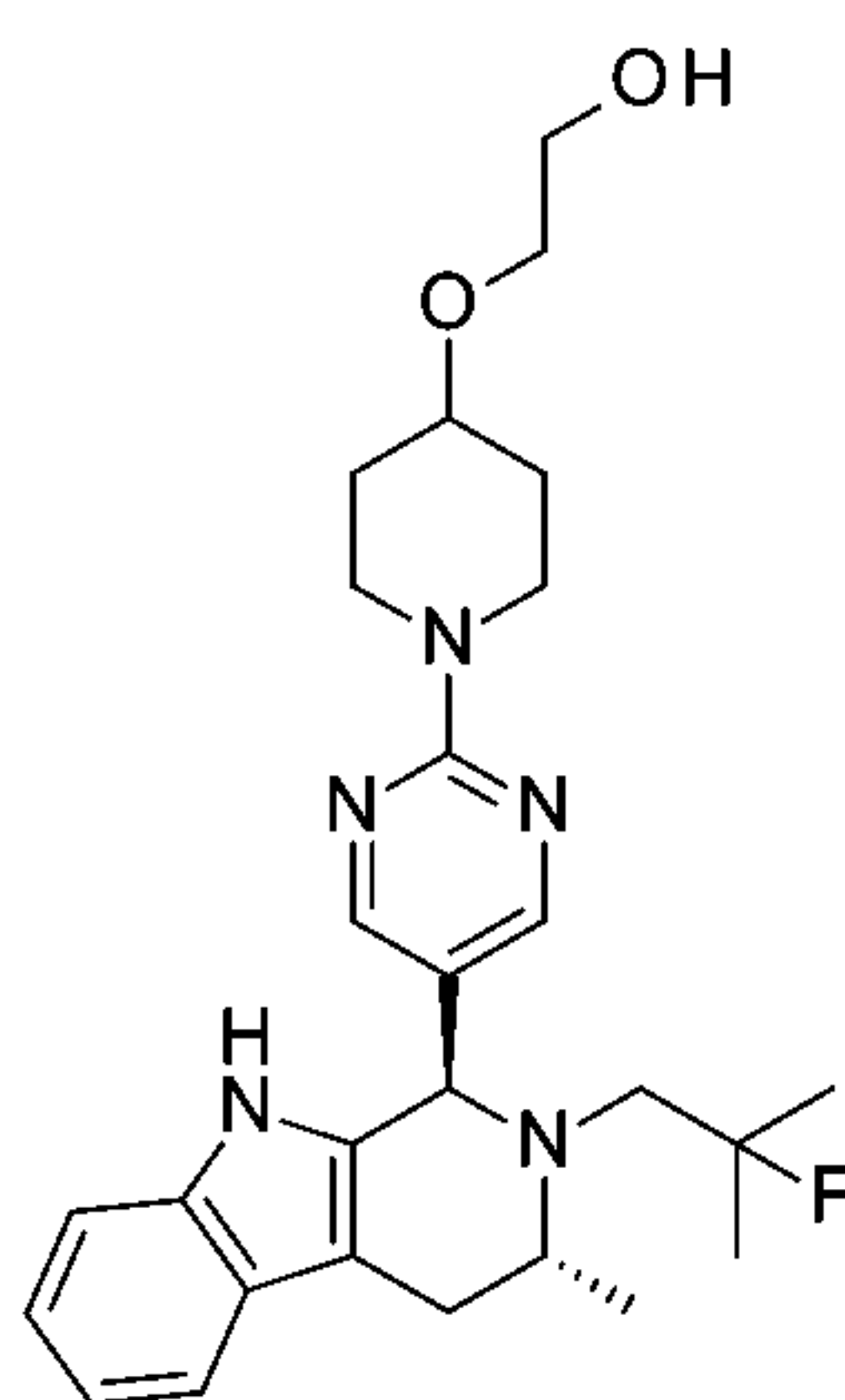
實例3：2-[2,6-二側氧基3-哌啶基]-5-[4-[[1-[5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基]嘧啶-2-基]-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-基]異吲哚啉-1,3-二酮。甲酸鹽



【0352】 將1-(5-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲醛 (0.022 g, 0.050 mmol)、乙酸鈉 (0.012 g, 0.15 mmol) 和2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-5-(哌啶-1-基)異吲哚啉-1,3-二酮HCl (0.019 g, 0.050 mmol) 溶解在DCM (2 mL) 和MeOH (0.5 mL) 中並攪拌10 min。添加氰基三氫硼酸鈉 (9.2 mg, 0.15 mmol)，並將反應在RT下攪拌30 min。將反應混合物用水 (20 mL) 和EtOAc (50 mL) 稀釋。將有機物分離，用鹽水 (20 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將產物藉由製備型HPLC (沃特斯XSelect CSH C18 ODB柱，5 μ 二氧化矽，30 mm直徑，100 mm長度)，使用水 (含有0.1%甲酸) 與MeCN的極性遞減混合物作為洗脫劑進行純化，以提供呈淡黃色固體 (甲酸鹽) 之標題化合物 (0.012 g, 30%) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30°C) 1.10 (3H, d), 1.16 - 1.23 (2H, m), 1.30 (3H, d), 1.47 (3H, d), 1.86 (4H, d), 2.08 -

2.18 (1H, m), 2.27 (2H, d), 2.49 - 2.56 (1H, m), 2.56 - 2.6 (4H, m), 2.67 (2H, d), 2.7 - 2.77 (1H, m), 2.79 (1H, dd), 2.88 (3H, t), 3.26 (1H, s), 3.4 - 3.45 (4H, m), 4.74 (2H, d), 4.93 (1H, dd), 5.00 (1H, s), 7.05 (1H, dd), 7.11 (1H, td), 7.14 - 7.19 (1H, m), 7.27 (2H, dd), 7.5 - 7.53 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.69 (1H, d), 7.93 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.19 (2H, s) ; m/z : ES+ $[M+H]^+$ 776.2 。

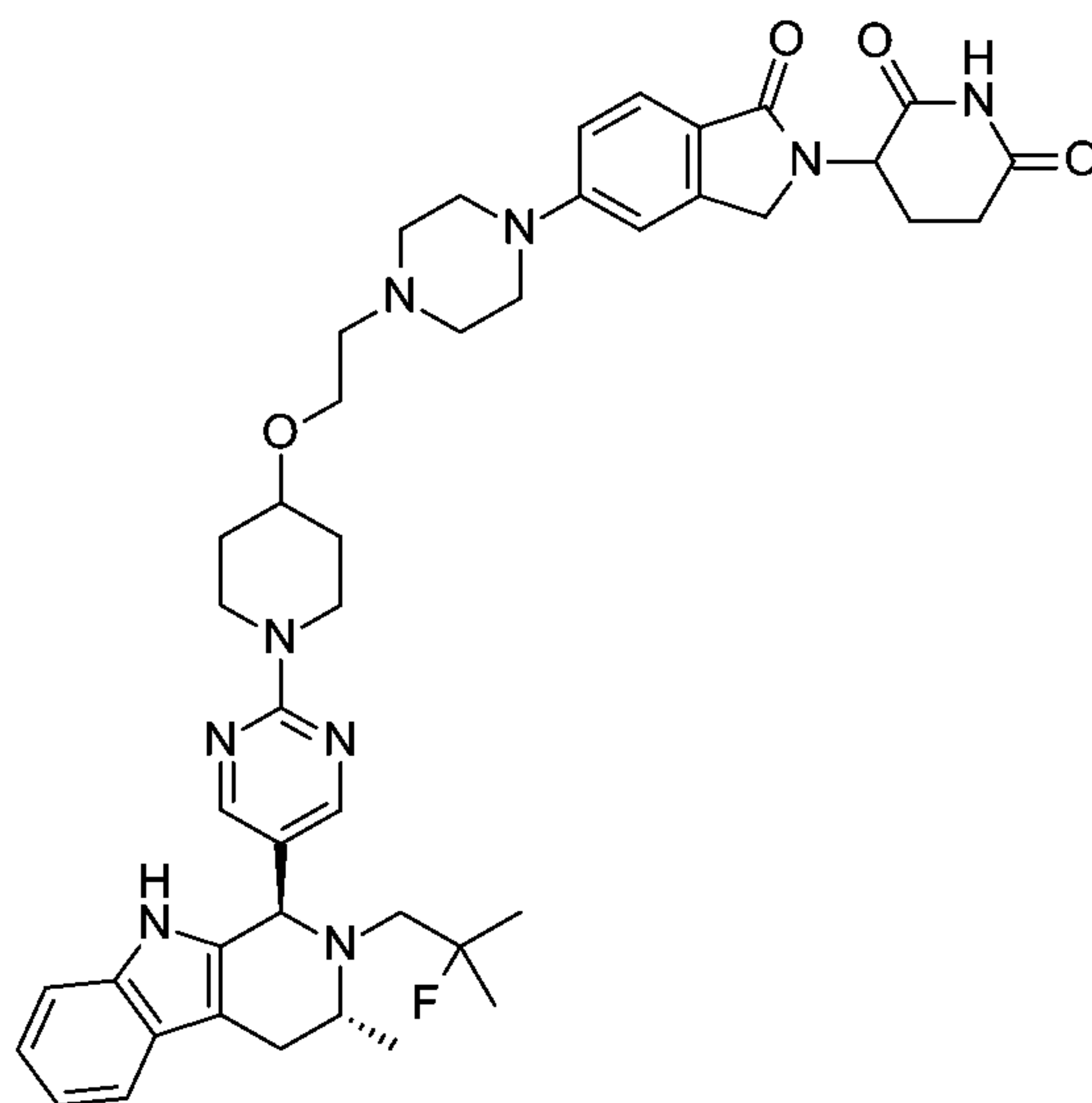
中間體4a：2-((1-(5-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)乙-1-醇



【0353】 將 2-(哌啶-4-基氧基)乙-1-醇 (193 mg, 1.33 mmol)、DIPEA (0.580 mL, 3.33 mmol) 和 (1*R*,3*R*)-1-(2-氯嘧啶-5-基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶 (414 mg, 1.11 mmol) 溶解在 DMF (3.1 mL) 中，並密封在微波管中。將反應在微波反應器中加熱至 120°C 持續 15 分鐘。將溫度升高至 140°C，並將反應混合物再攪拌 7 分鐘。將反應混合物用 MeOH (1 mL) 稀釋並藉由製備型 HPLC (沃特斯 XSelect CSH C18 ODB 柱，5 μ 二氧化矽，30 mm 直徑，100 mm 長度)，使用水 (含有 1% (按體積計) NH_3OH (28%-30% 在 H_2O 中)) 與 MeCN 的極性遞減混合物作為洗脫劑進行純化，以提供呈黃色乾膜之標題化合物 (500 mg, 94%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 30°C) 1.10 (3H, d), 1.29 (3H, d), 1.47 (3H, d), 1.54 - 1.66 (2H, m), 1.94 (2H, dq), 1.98 - 2.03 (1H, m), 2.46 - 2.74 (4H, m), 3.19 - 3.31 (1H, m), 3.37 (2H, ddd), 3.54 - 3.64 (3H, m), 3.69 -

3.79 (2H, m), 4.29 (2H, dt), 4.99 (1H, s), 7.13 (2H, dtd), 7.26 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.74 (1H, s), 8.18 (2H, s) ; m/z : ES- [M-H]- 480.3 。

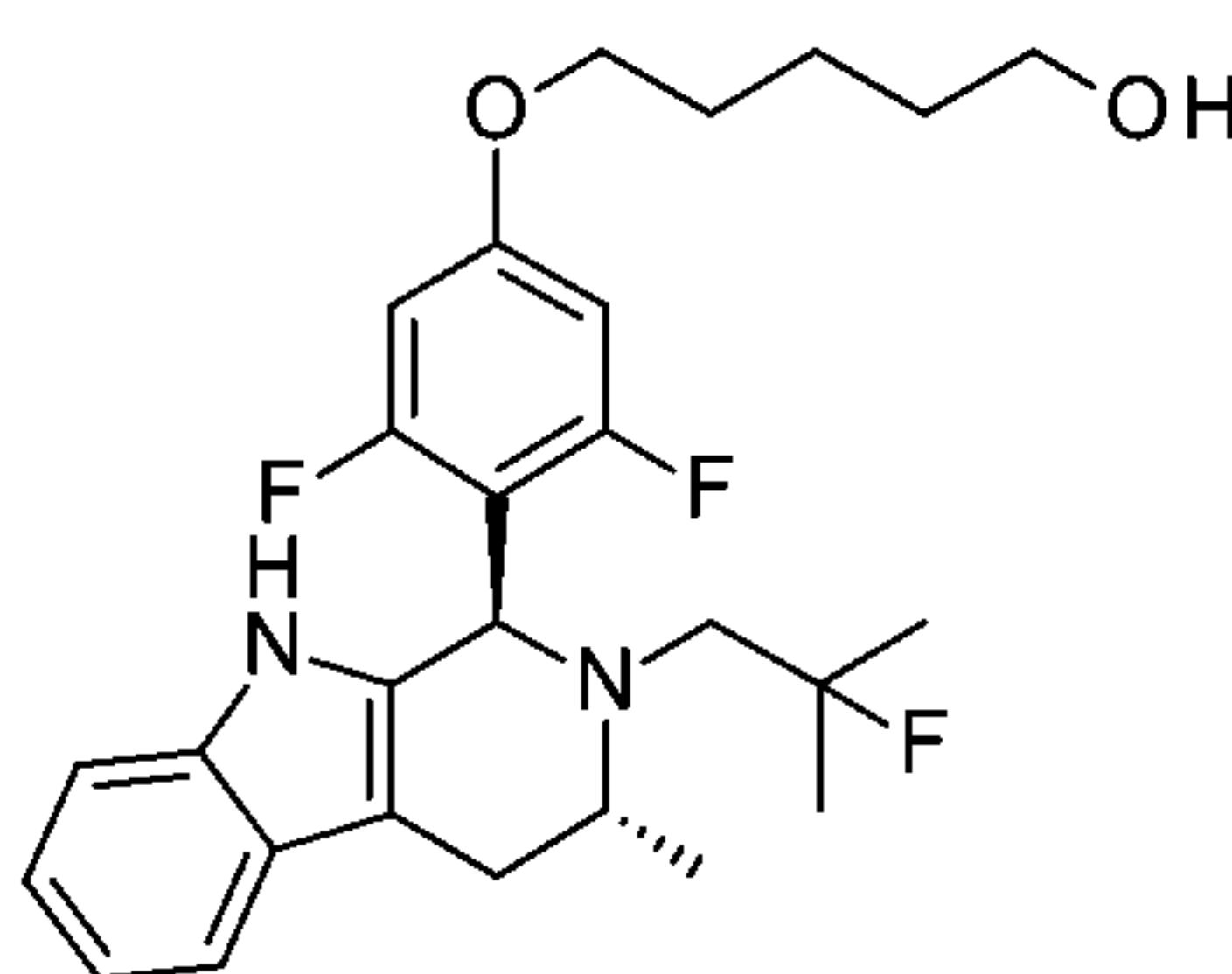
實例4：3-[5-[4-[2-[[1-[5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基]嘧啶-2-基]-4-哌啶基]氧基]乙基]哌啶-1-基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]哌啶-2,6-二酮



【0354】在 0°C 下，將 SO₃-吡啶複合物（136 mg，0.86 mmol）添加至 2-((1-(5-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)乙-1-醇（206 mg，0.43 mmol）和三乙胺（0.119 mL，0.86 mmol）在 DCM（1.0 mL）-DMSO（1.0 mL）中的溶液中。允許將反應溫熱至 RT，持續 18 小時。將反應用 DCM（20 mL）和水（20 mL）稀釋並分離各層。將有機層用鹽水（20 mL）洗滌，乾燥並蒸發，以提供粗製醛產物，將其溶解在 DCM（2.8 mL）和 MeOH（1.4 mL）中。然後添加 3-(1-側氧基-5-(哌啶-1-基)異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 2HCl（184 mg，0.46 mmol）、乙酸鈉（103 mg，1.25 mmol），並將所得混合物在室溫在 N₂ 下攪拌 45 分鐘。添加氰基三氫硼酸鈉（79 mg，1.25 mmol），並將所得混合物在 20°C 下攪拌 1 h。將反應混合物用甲醇（2 mL）稀釋，過濾並藉由製備型 HPLC（沃特斯 CSH C18 OBD 柱，

30 x 100 mm id，5 微米粒度），使用水（含有 0.1% NH₃ 水溶液）與 MeCN 的極性遞減混合物作為洗脫劑進行純化。將含有所需化合物的級分用 DCM（4 X 30 mL）萃取。將合併的有機相經相分離器乾燥並濃縮，以提供呈灰色固體之標題化合物（91 mg，28%）；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30°C) 1.10 (3H, d), 1.30 (3H, d), 1.47 (3H, d), 1.56 - 1.66 (2H, m), 1.85 - 1.98 (2H, m), 2.11 - 2.22 (1H, m), 2.22 - 2.42 (1H, m), 2.47 - 2.63 (2H, m), 2.68 (7H, dq), 2.74 - 2.97 (2H, m), 3.2 - 3.29 (1H, m), 3.3 - 3.35 (4H, m), 3.39 (2H, ddd), 3.47 - 3.51 (1H, m), 3.52 - 3.61 (1H, m), 3.68 (2H, t), 4.19 - 4.31 (3H, m), 4.40 (1H, d), 5.00 (1H, s), 5.18 (1H, ddd), 6.86 (1H, s), 6.98 (1H, dd), 7.08 - 7.2 (2H, m), 7.28 (1H, d), 7.48 - 7.55 (1H, m), 7.66 - 7.75 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.18 (2H, s)；*m/z*: ES+ [M+H]⁺ 792.7。

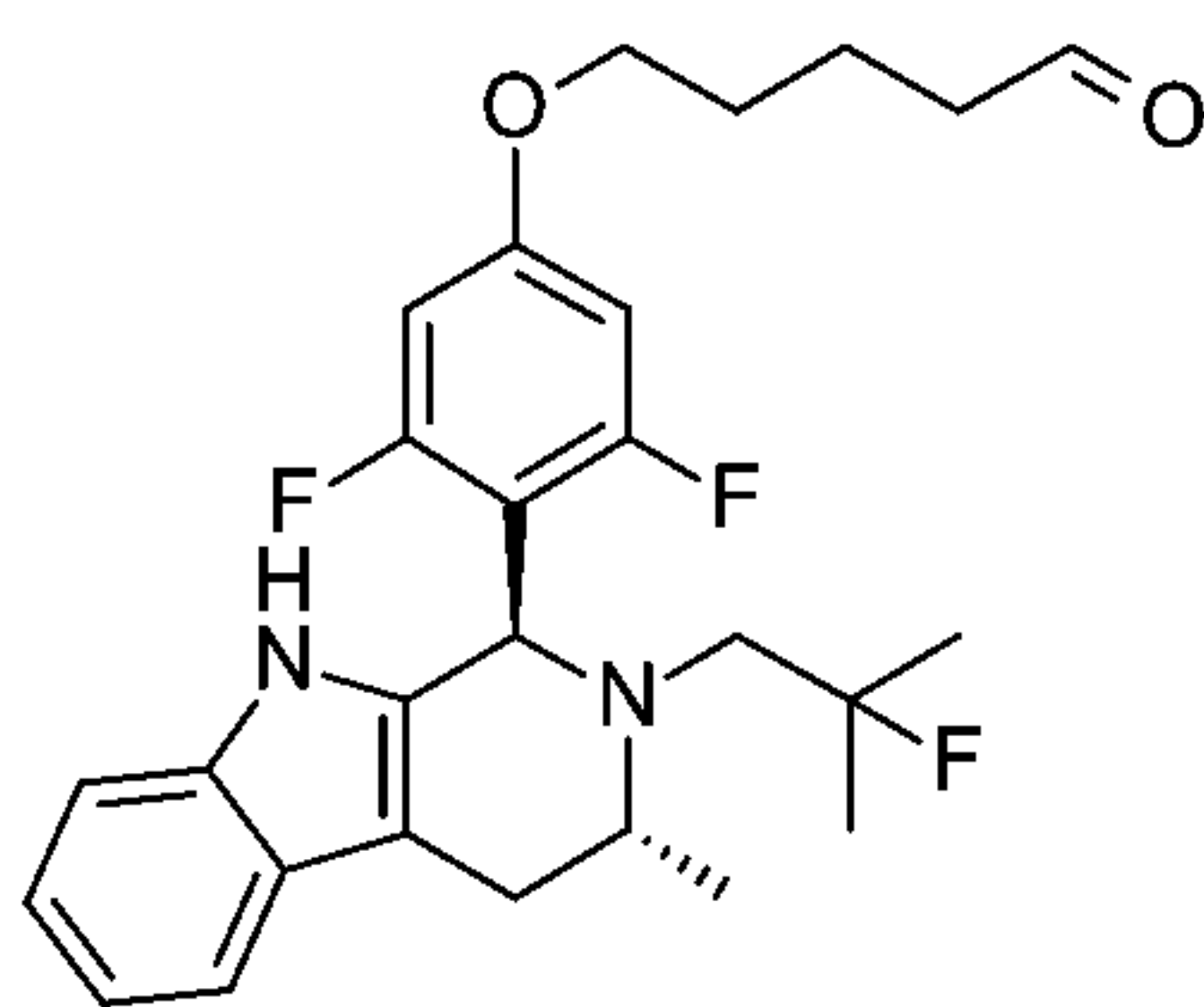
中間體 5a：5-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯氧基)戊-1-醇



【0355】 在20°C在N₂下，將Rock Phos Pd G3（0.086 g，0.10 mmol）一次性添加至戊烷-1,5-二醇（1.29 mL，12.3 mmol）、(1*R*,3*R*)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚（1.00 g，2.05 mmol）和碳酸鉍（2.34 g，7.18 mmol）在甲苯（10 mL）中的脫氣混合物中。將所得混合物在80°C下攪拌18 h。允許將反應冷卻至RT並用EtOAc（50 mL）和水（15 mL）稀釋。收集有機層並且將其用飽和鹽水溶液（20 mL）洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發，以提供呈橙色膠狀物的粗產物。將粗產物藉由快速二氧化矽層析法（洗脫梯度為庚烷中的0至80% EtOAc）進行純化，以提供呈白色固體

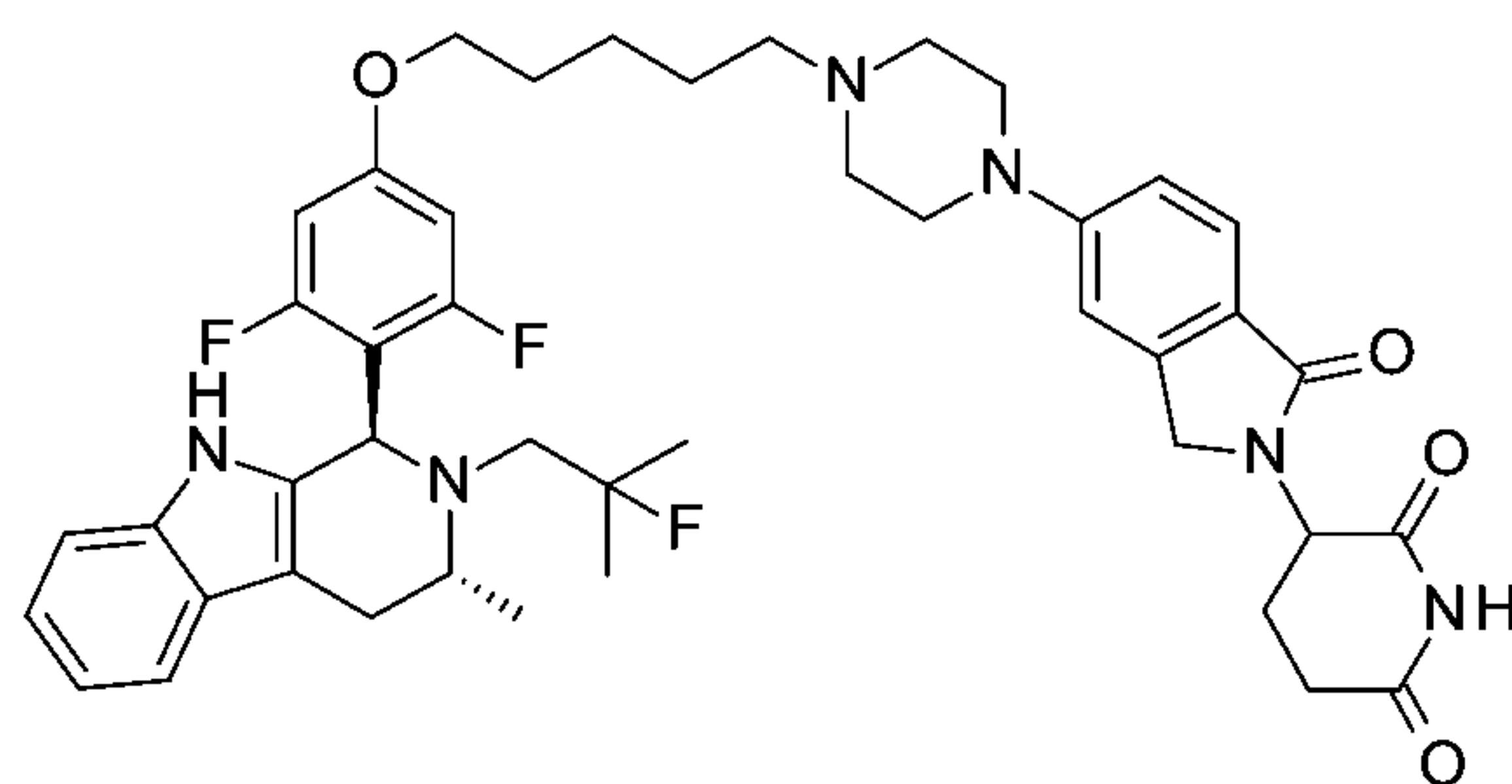
之標題化合物 (0.53 g, 55%) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 30°C) 1.10 (3H, d), 1.14 - 1.33 (7H, m), 1.49 - 1.59 (2H, m), 1.59 - 1.69 (2H, m), 1.81 (2H, dt), 2.39 (1H, dd), 2.60 (1H, dd), 2.86 (1H, dd), 3.09 (1H, dd), 3.68 (3H, q), 3.92 (2H, t), 5.18 (1H, s), 6.35 - 6.43 (2H, m), 7.05 - 7.14 (2H, m), 7.19 - 7.24 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.47 - 7.55 (1H, m) ; m/z : ES- [M-H]- 473.3。

中間體 5b : 5-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯氧基)戊醛



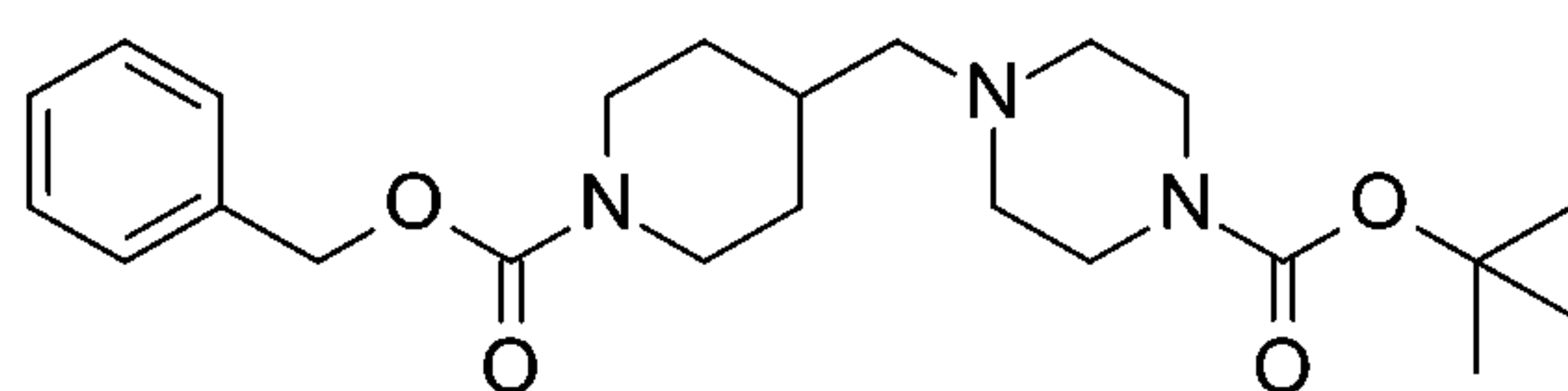
【0356】 在 0°C 下，將 SO_3 -吡啶複合物 (344 mg, 2.16 mmol) 添加至 5-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯氧基)戊-1-醇 (455 mg, 0.96 mmol) 和三乙胺 (0.334 mL, 2.40 mmol) 在 DCM (1.6 mL) -DMSO (1.6 mL) 中的溶液中。允許將反應溫熱至 RT，持續 18 h。向反應中第二次添加 SO_3 -吡啶複合物 (344 mg, 2.16 mmol)。將反應用 DCM (20 mL) 和水 (20 mL) 稀釋，然後分離各層。將有機層用鹽水洗滌，然後乾燥並蒸發，以提供粗產物。將粗產物藉由快速二氧化矽層析法 (洗脫梯度為庚烷中的 0 至 60% EtOAc) 進行純化，以提供呈無色油狀物之標題化合物 (186 mg, 41%) ; m/z : ES+ [M+H]+ 473.2。

實例 5 : 3-[5-[4-[5-[3,5-二氟-4-[(1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基]苯氧基]戊基]哌啶-1-基]-1-側氧基-異吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮



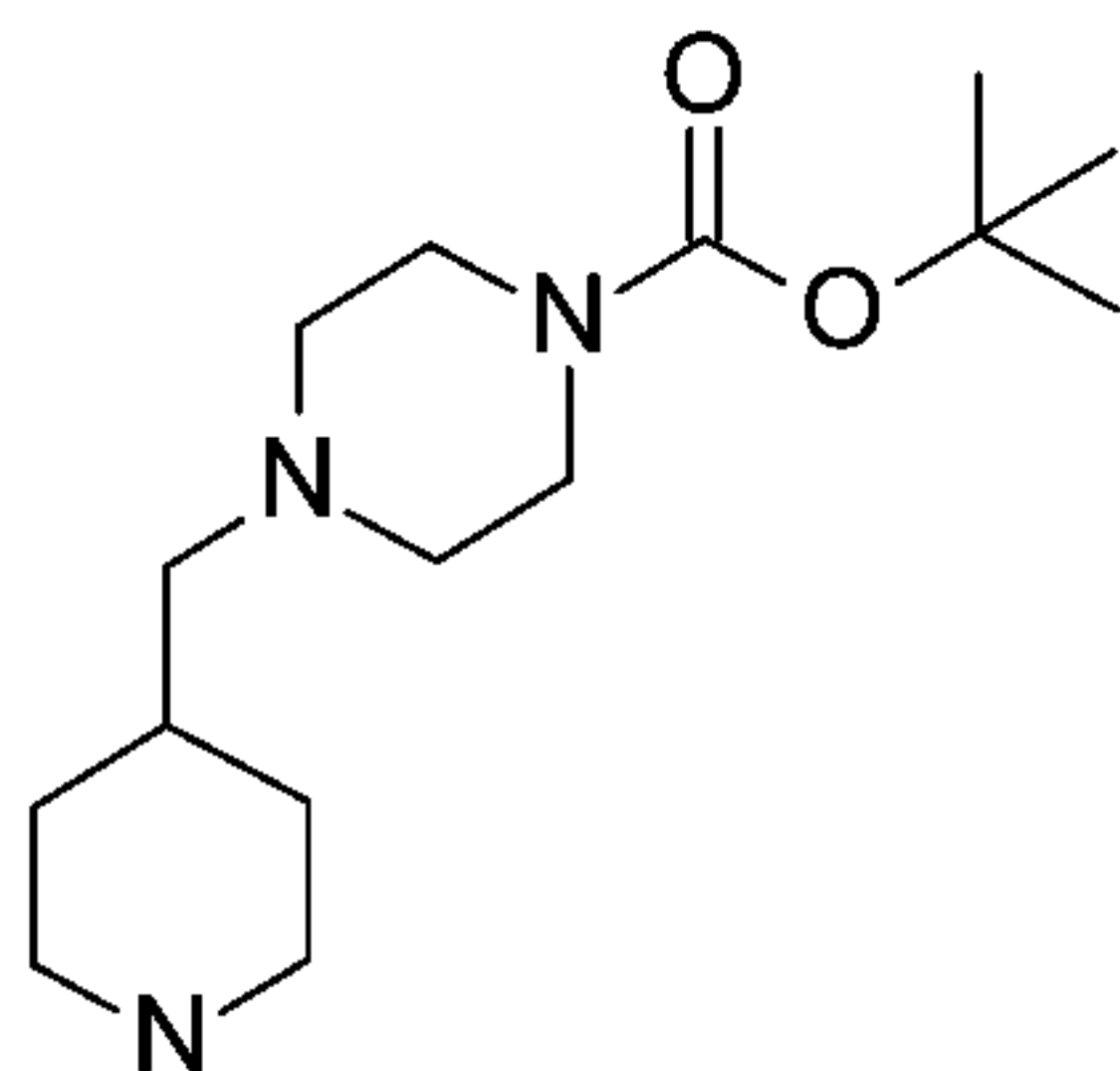
【0357】 在 RT 在 N₂ 下，將 3-(1-側氧基-5-(哌啶-1-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 HCl (81 mg, 0.19 mmol)、5-(3,5-二氟-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯氧基)戊醛 (100 mg, 0.15 mmol) 和乙酸鈉 (37 mg, 0.44 mmol) 在 DCM (2 mL) 和 MeOH (1 mL) 中的溶液攪拌 20 min。添加氰基三氫硼酸鈉 (26 mg, 0.42 mmol)，並將所得溶液在 RT 下攪拌 2 天。將反應混合物用 MeOH (3 mL) 稀釋，過濾並藉由製備型 HPLC (沃特斯 CSH C18 OBD 柱，30 x 100 mm id，5 微米粒度)，使用水 (含有 0.1% NH₃ 水溶液) 與 MeCN 的極性遞減混合物作為洗脫劑進行純化。將含有所需化合物的級分用 DCM (2 X 30 mL) 萃取。將合併的有機相經相分離器乾燥並濃縮，提供呈黃色乾膜之標題化合物 (108 mg, 93%)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30°C) 1.10 (3H, d), 1.20 (6H, dd), 1.54 (2H, s), 1.60 (2H, s), 1.75 - 1.86 (2H, m), 2.15 - 2.24 (1H, m), 2.25 - 2.46 (4H, m), 2.56 - 2.64 (5H, m), 2.76 - 2.95 (3H, m), 3.09 (1H, d), 3.29 - 3.37 (4H, m), 3.68 (1H, s), 3.92 (2H, t), 4.25 (1H, d), 4.41 (1H, d), 5.14 - 5.23 (2H, m), 6.39 (2H, d), 6.87 (1H, s), 6.95 - 7.02 (1H, m), 7.05 - 7.14 (2H, m), 7.19 - 7.23 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.48 - 7.54 (1H, m), 7.73 (1H, d), 7.86 (1H, s)；*m/z*: ES+ [M+H]⁺ 785.4。

中間體6a：三級丁基4-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯



【0358】 在20°C在空氣下，將三乙醯氧基硼氫化鈉（6.8 g，32 mmol）一次性添加至在二氯甲烷（50 mL）中的1-Boc-哌啶（4.0 g，21 mmol）、4-甲醯基-N-Cbz-哌啶（6.4 g，26 mmol）和乙酸（1.5 ml，26 mmol）中。將所得懸浮液在20°C下攪拌2小時。將反應混合物用飽和NaHCO₃水溶液（60 mL）稀釋，分離各層，並將水層用二氯甲烷（3 x 40 mL）萃取。將合併的有機層用MgSO₄乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由快速二氧化矽層析法（用庚烷中的50%至70% EtOAc洗脫）進行純化，以提供呈無色油狀物之標題化合物（8.83 g，98%）；¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 0.91 - 1.05 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.6 - 1.77 (3H, m), 2.12 (2H, d), 2.22 - 2.32 (4H, m), 2.79 (2H, s), 3.26 - 3.33 (4H, m), 3.99 (2H, d), 5.07 (2H, s), 7.28 - 7.44 (5H, m)；m/z ES+ [M+H]⁺ 418.3。

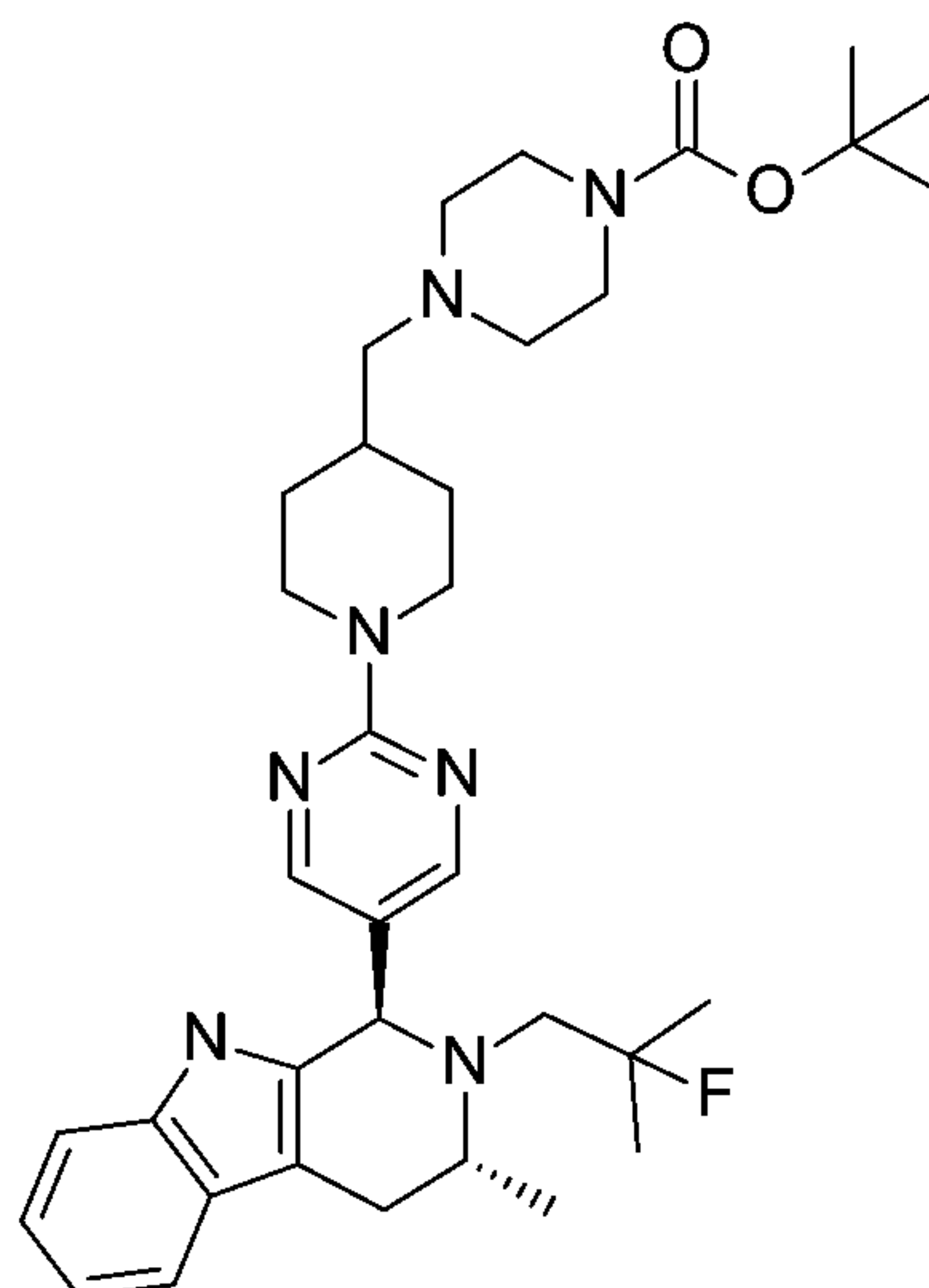
中間體6b：三級丁基4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-甲酸酯



【0359】 在1 atm的氫氣氛下且在20°C下，將在乙醇（40 mL）中的三級丁基4-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯（9.5 g，23 mmol）和10%活性炭上的氫氧化鈣（3.20 g，2.28 mmol）攪拌18小時。將反應混合物通過矽藻土過濾，並且將固體用EtOH洗滌。將濾液蒸發至乾，溶解在EtOH（40 mL）中，並添加10%活性炭上的氫氧化鈣（3.20 g，2.28 mmol）。將懸浮液在1 atm的氫氣氛下且在20°C下攪拌3天。將反應混合物通過矽藻土過濾，並且將固體用EtOH（100 mL）洗滌。將濾液蒸發至乾，以提供呈灰色固體之標題化合物（5.61 g，87%）；¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 1.03 - 1.2 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.61 - 1.79

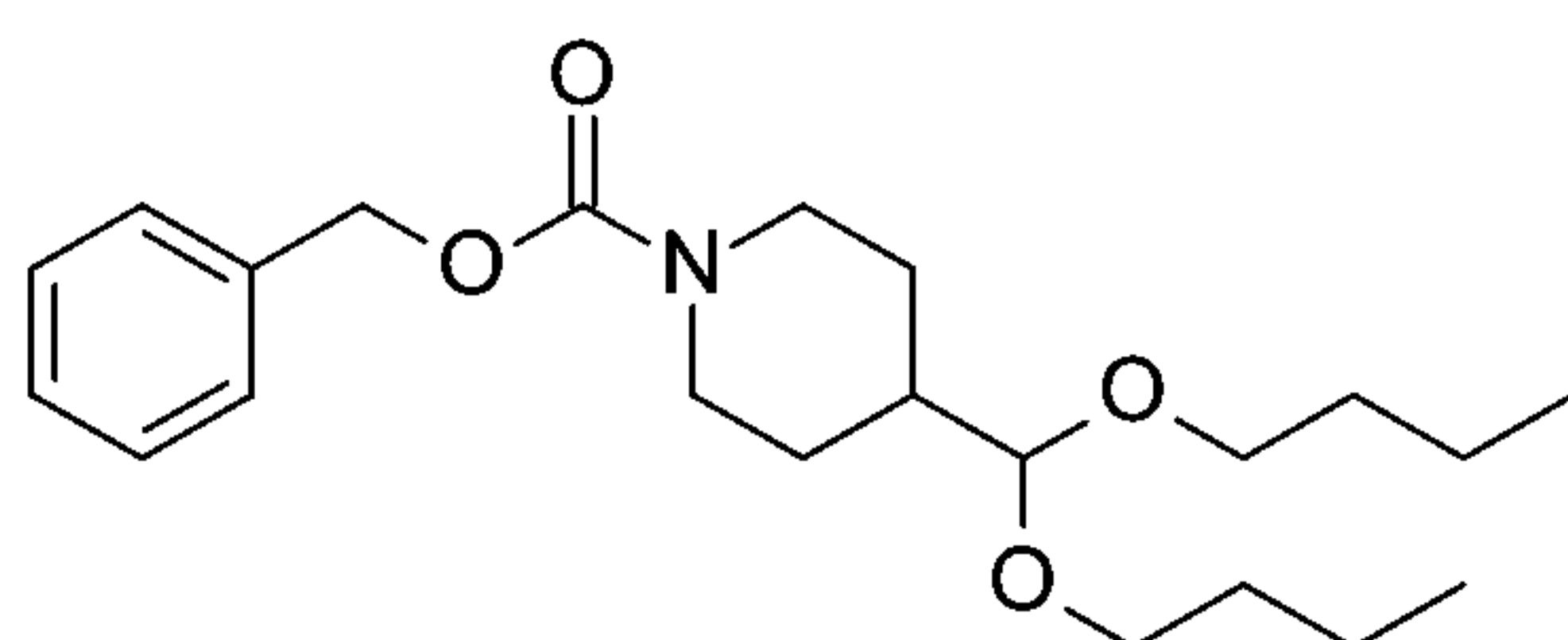
(3H, m), 2.11 (2H, d), 2.2 - 2.31 (4H, m), 2.63 (2H, td), 3.07 (2H, d), 3.22 - 3.36 (4H, m), 未觀察到可交換的質子；m/z: ES+ [M+H]⁺ 284.2。

中間體6c：三級丁基4-((1-(5-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯



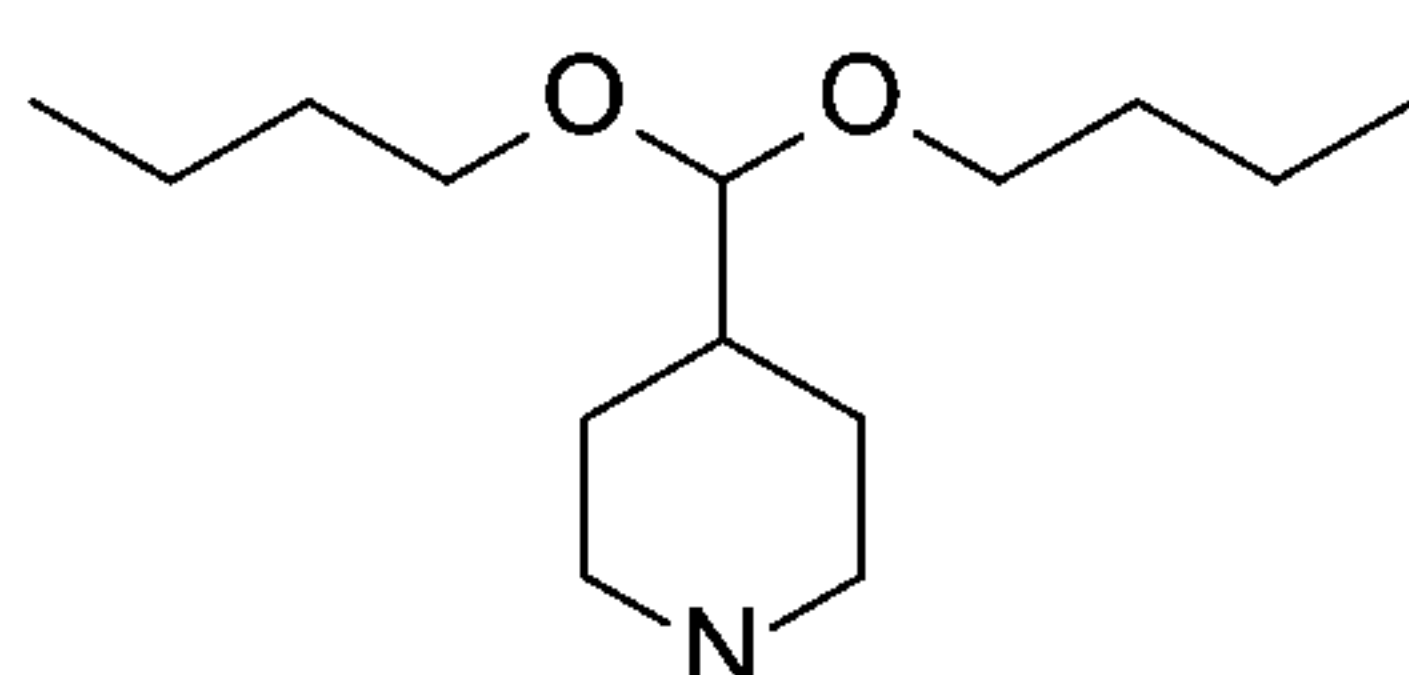
【0360】 在20°C在空氣下，將DIPEA (2.80 ml, 16.1 mmol) 添加至在DMSO (25 mL) 中的(1R,3R)-1-(2-氯嘧啶-5-基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (3.0 g, 8.1 mmol) 和三級丁基4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-甲酸酯 (2.75 g, 9.70 mmol) 中。將所得懸浮液在50°C下攪拌20小時。反應不完全，並且進一步添加DIPEA (2.80 mL, 16.1 mmol)，並且將懸浮液在50°C下再攪拌8小時。將反應混合物用EtOAc (200 mL) 稀釋，並且依次用水 (4 x 50 mL) 和飽和鹽水 (20 mL) 洗滌。將有機層用MgSO₄乾燥，過濾並且蒸發以提供粗產物。將粗產物藉由快速二氧化矽層析法 (洗脫梯度為庚烷中的30%至70% EtOAc) 進行純化，以提供呈白色固體之標題化合物 (3.52 g, 71%)；¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 1.00 (2H, d), 1.08 (3H, d), 1.28 (3H, d), 1.40 (12H, s), 1.75 (3H, d), 2.13 (2H, d), 2.26 - 2.32 (4H, m), 2.44 - 2.49 (1H, m), 2.6 - 2.9 (4H, m), 3.15 (1H, s), 3.30 (5H, s), 4.61 (2H, d), 4.91 (1H, s), 6.98 (1H, td), 7.06 (1H, td), 7.27 (1H, d), 7.43 (1H, d), 8.10 (2H, s), 10.71 (1H, s)；m/z: ES+ [M+H]⁺ 620.5。

中間體6d：苄基4-(二丁氧基甲基)哌啶-1-甲酸酯



【0361】 在20°C在空氣下，將4-甲基苯磺酸水合物（0.1 g，0.53 mmol）添加至在正丁醇（40 mL）中的苄基4-甲醯基哌啶-1-甲酸酯（20 g，81 mmol）中。將所得溶液在50°C下攪拌1小時。反應不完全，並且添加硫酸鎂（10.6 g，88.1 mmol），並將懸浮液在50°C下再攪拌1小時。反應不完全，因此將溫度升高至70°C，並將反應混合物再攪拌1天。過濾反應混合物，並將濾液收集到含有2 M碳酸鉀水溶液（40 mL）的容器中。將固體用EtOAc（200 mL）洗滌。除去水層，並且將有機層依次用2 M碳酸鉀水溶液（2 x 40 mL）和飽和鹽水（2 x 20 mL）洗滌。將有機層用MgSO₄乾燥，過濾並且蒸發以提供粗產物。將粗產物藉由快速二氧化矽層析法（洗脫梯度為庚烷中的0至30% EtOAc）進行純化，以提供呈無色液體之標題化合物（20.5 g，67%）；¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 0.88 (6H, t), 1.11 (2H, qd), 1.27 - 1.4 (4H, m), 1.47 (4H, dq), 1.65 (2H, d), 1.73 (1H, dt), 2.75 (2H, s), 3.37 (2H, dt), 3.54 (2H, dt), 3.95 - 4.06 (2H, m), 4.16 (1H, d), 5.07 (2H, s), 7.25 - 7.44 (5H, m)；m/z: ES- M- 377.1。

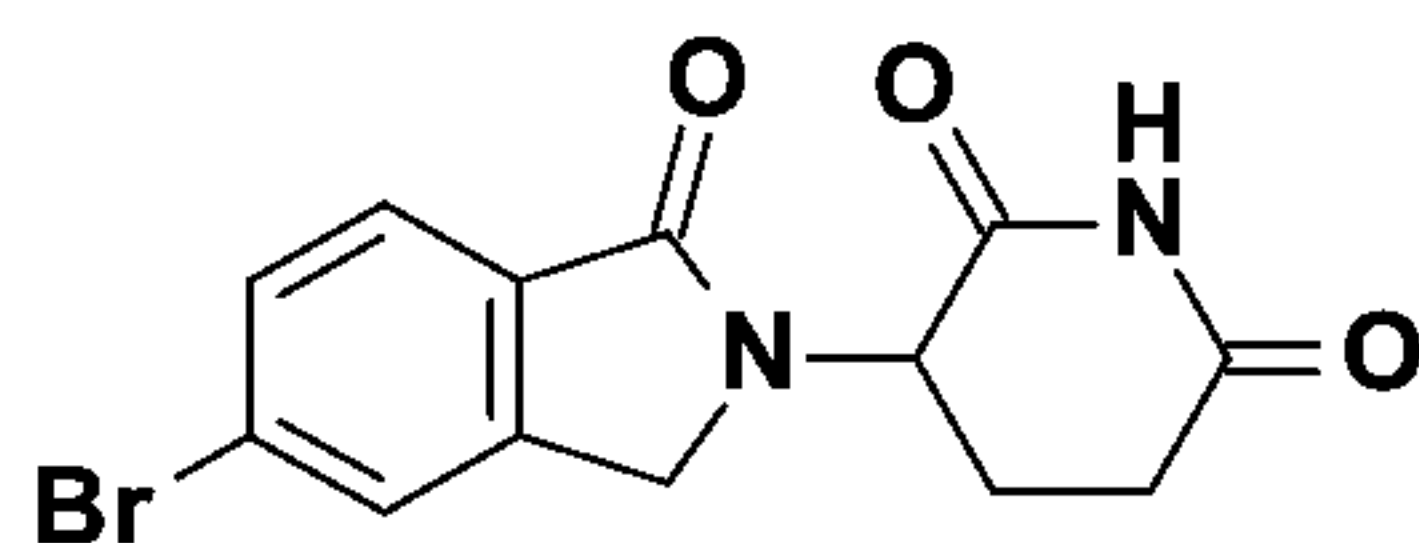
中間體6e：4-(二丁氧基甲基)哌啶



【0362】 在1 atm的氫氣氛下且在20°C下，將在乙醇（120 mL）中的苄基4-(二丁氧基甲基)哌啶-1-甲酸酯（20.5 g，54.30 mmol）和10%活性炭上的氫氧化鈣（3.8 g，2.71 mmol）攪拌3天。將反應混合物通過矽藻土過濾，用EtOH（200

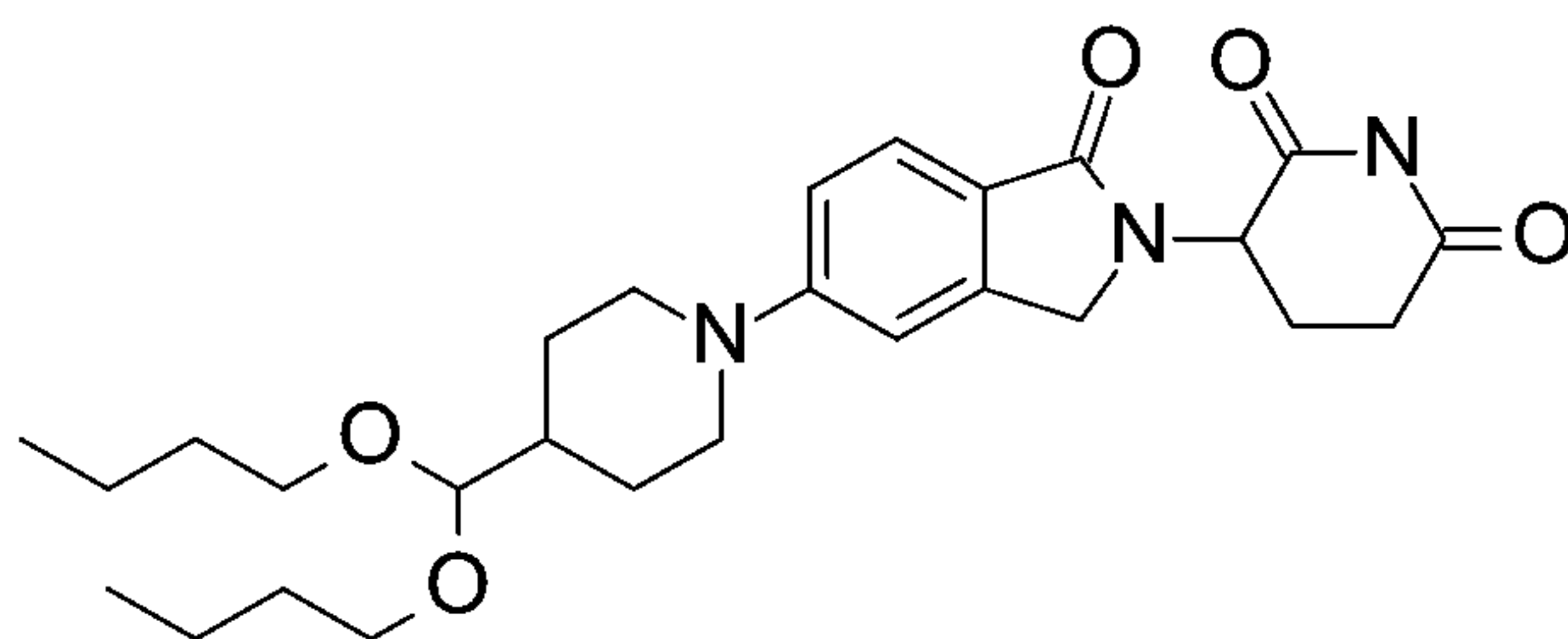
mL) 沖洗固體。將濾液蒸發至乾，以提供呈無色油狀物之標題化合物 (13.1 g, 99%) ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 0.88 (6H, t), 1.07 (2H, qd), 1.26 - 1.4 (4H, m), 1.41 - 1.51 (4H, m), 1.51 - 1.65 (3H, m), 2.05 (1H, s), 2.31 - 2.46 (2H, m), 2.90 (2H, d), 3.36 (2H, dt), 3.52 (2H, dt), 4.10 (1H, d)。

中間體6f：3-(5-溴-1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0363】 在20°C在空氣下，將DIPEA (8.0 mL, 45.00 mmol) 一次性添加至甲基4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸酯 (4.62 g, 15 mmol) 和3-胺基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽 (3.70 g, 22.50 mmol) 在乙腈 (67 mL) 中的攪拌溶液中。將所得溶液在80°C下攪拌16小時。將反應混合物冷卻至20°C並過濾。將固體用MeCN (20 mL) 和乙醚 (2 x 20 mL) 洗滌，以提供呈藍色固體之標題化合物 (3.80 g, 78%) ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 1.95 - 2.08 (1H, m), 2.34 - 2.46 (1H, m), 2.57 - 2.65 (1H, m), 2.91 (1H, ddd), 4.35 (1H, d), 4.48 (1H, d), 5.11 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 7.83 - 7.96 (1H, m), 10.98 (1H, s) ; m/z: ES+ [M+H]⁺ 324.9。

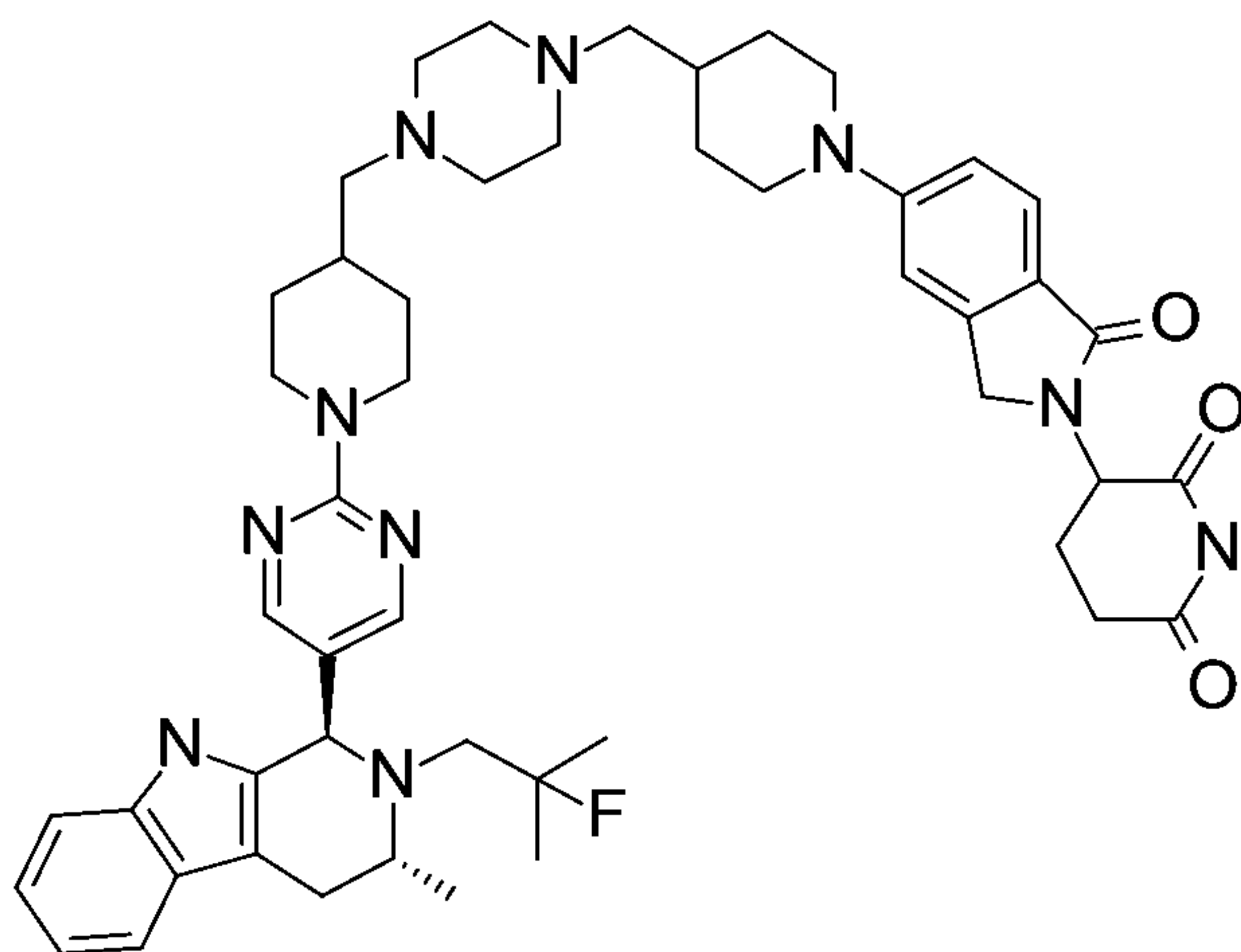
中間體6g：3-[5-[4-(二丁氧基甲基)-1-哌啶基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]哌啶-2,6-二酮



【0364】 在40°C在氮氣下，將Pd-PEPPSI-IHept^{Cl} (1.13 g, 1.16 mmol) 添加至3-(5-溴-1-側氧基-異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (7.5 g, 23 mmol)、4-(二丁氧基甲基)哌啶 (7.5 g, 31 mmol) 和碳酸鉍 (22.7 g, 69.6 mmol) 在1,4-二噁啉

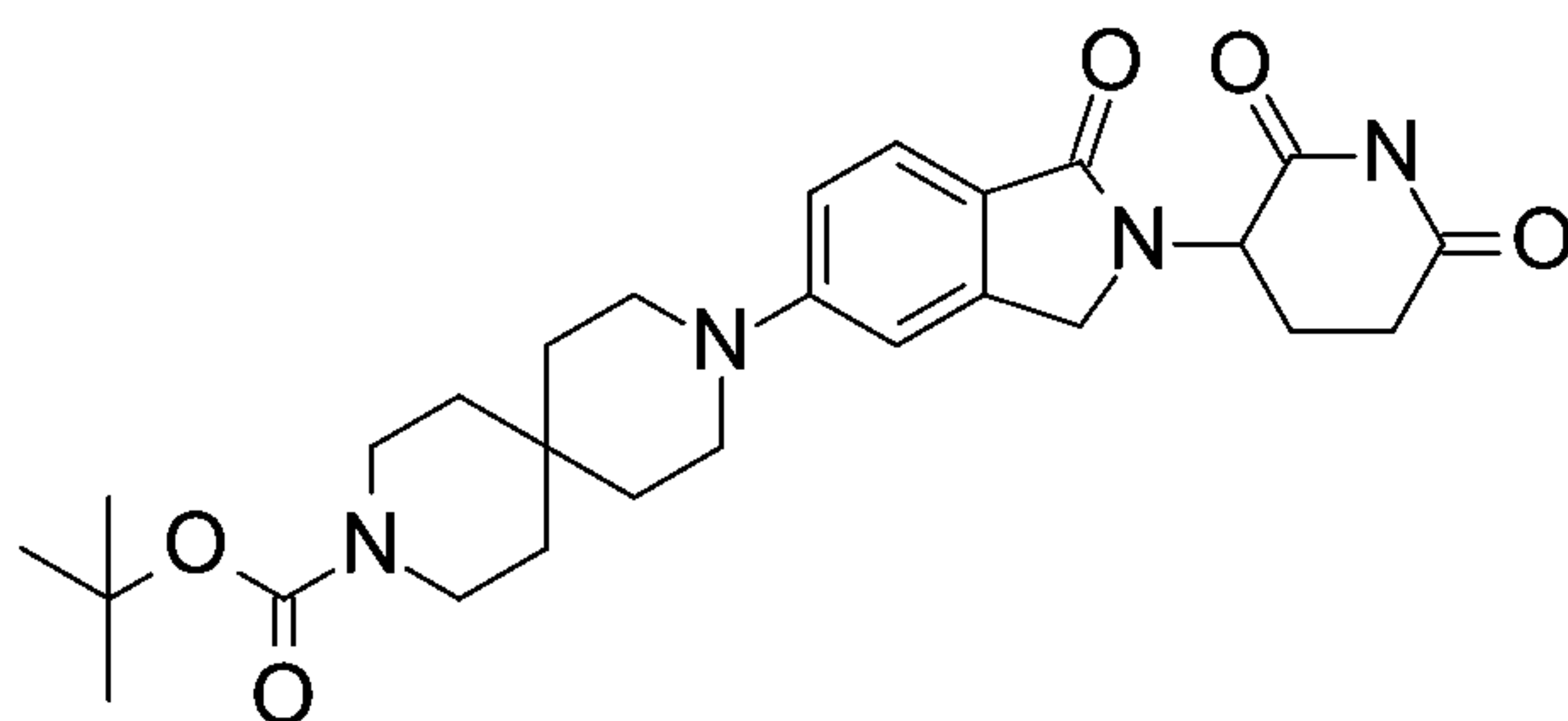
(230 mL) 中的脫氣混合物中。將所得混合物真空脫氣，用氮氣回填並在100°C下攪拌3小時。將反應混合物冷卻至室溫，用DCM (375 mL) 和10% AcOH水溶液 (250 mL) 稀釋，分離各層，並將水層用DCM (375 mL) 萃取。將合併的有機層依次用飽和NaHCO₃ (250 mL) 和水 (100 mL) 洗滌。添加鹽水 (100 mL)。將混合物通過矽藻土過濾並蒸發至乾。將殘餘物用DCM (150 mL)、水 (100 mL) 和飽和鹽水 (50 mL) 稀釋，分離各層，並將水層用DCM (2 x 125 mL) 萃取。將合併的有機層用MgSO₄乾燥，過濾並且蒸發，以提供粗產物。將粗固體用EtOAc (75 mL) 研磨，以給出固體，將其藉由過濾收集，依次用EtOAc (2 x 25 mL)、EtOAc:Et₂O (1:1; 20 mL) 和Et₂O (20 mL) 洗滌，並在真空下乾燥，以提供呈淡灰色固體之標題化合物 (7.21 g, 64%)；¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 0.89 (6H, t), 1.25 - 1.42 (6H, m), 1.43 - 1.55 (4H, m), 1.67 - 1.88 (3H, m), 1.97 (1H, ddt), 2.28 - 2.44 (1H, m), 2.55 - 2.65 (1H, m), 2.71 - 2.84 (2H, m), 2.90 (1H, ddd), 3.40 (2H, dt), 3.56 (2H, dt), 3.89 (2H, d), 4.18 (1H, s), 4.21 (1H, d), 4.32 (1H, d), 5.04 (1H, dd), 6.98 - 7.09 (2H, m), 7.50 (1H, d), 10.91 (1H, s)；ES+ [M+H]⁺ 486.3。

實例6： 3-{5-[4-({4-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}甲基)哌啶-1-基]-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基}哌啶-2,6-二酮



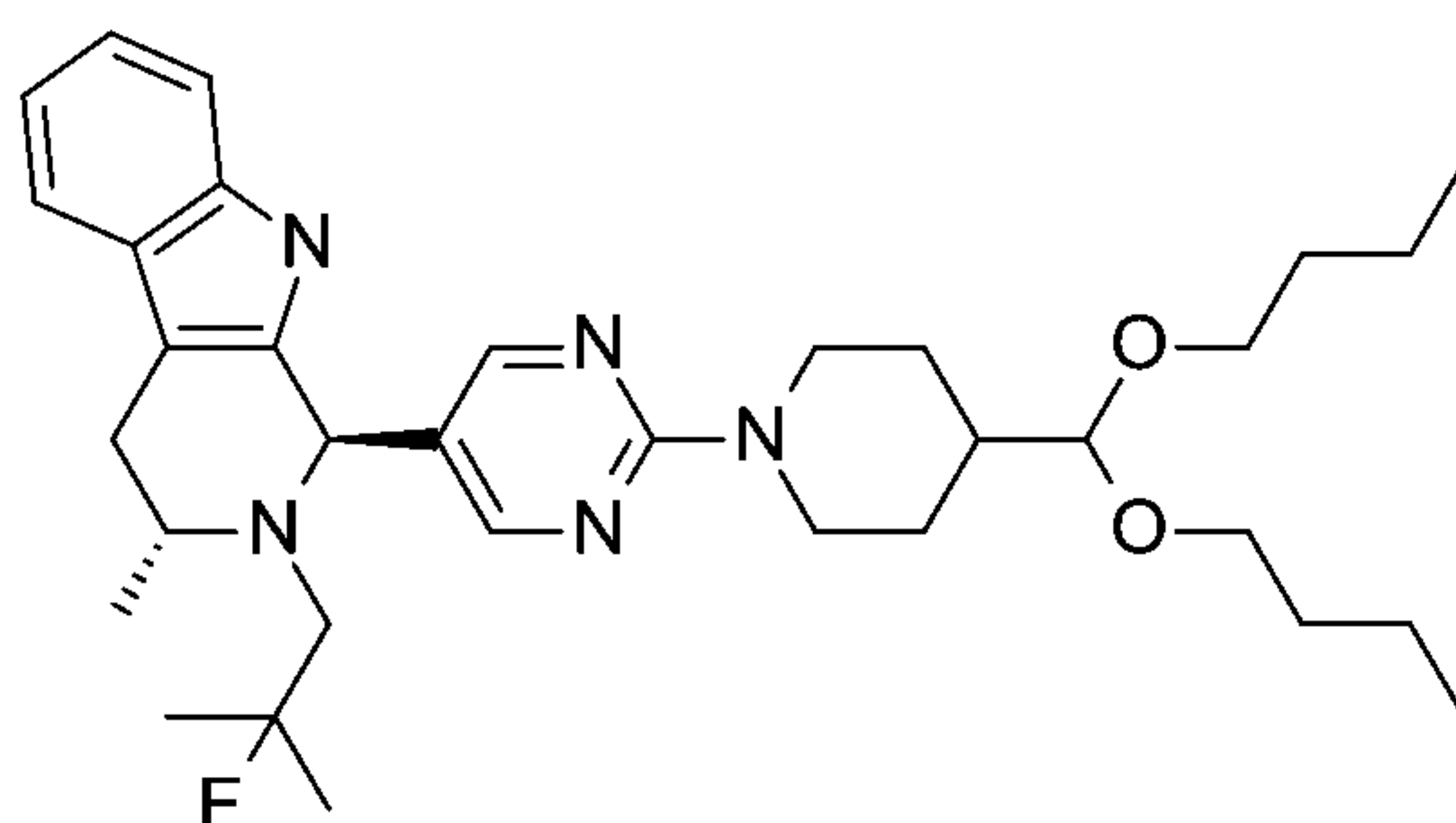
【0365】在20°C在空氣下，將甲酸（40 mL）添加至三級丁基4-((1-(5-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯（3.43 g，5.53 mmol）和3-[5-[4-(二丁氧基甲基)-1-哌啶基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]哌啶-2,6-二酮（3.58 g，6.64 mmol）中。將所得溶液在50°C下攪拌2.5小時。將反應混合物蒸發至乾，添加DCM（50 ml），再次蒸發至乾並溶解在IPA（20 mL）和DCM（40 mL）中。添加三乙醯氧基硼氫化鈉（3.52 g，16.6 mmol），並將混合物攪拌30 min。將反應混合物用DCM（170 mL）和飽和NaHCO₃（170 mL）稀釋，分離各層，並將水層用DCM（100 mL）萃取。將合併的有機層用MgSO₄乾燥，過濾並且蒸發，以提供粗產物。將殘餘物溶解在DCM中，吸附到氧化鋁上並蒸發至乾。將殘餘物藉由快速胺基-二氧化矽層析法（洗脫梯度為DCM中的0至2% MeOH）進行純化。將純級分蒸發至乾。將殘餘物溶解在18 mL的DMSO/IPA（1:1）中，並在Sepiatec SFC系統上使用以下SFC條件進行純化：柱：Thar 2-EP 30 x 250 mm，5微米 流動相：A=2-丙醇+0.1% DEA/B=scCO₂ 梯度35%-45% A經5分鐘；流速：90 ml/min；BPR：120巴；溫度：40攝氏度；210 nm。將含有產物的級分蒸發至乾，再溶解於MeCN中，超音波處理5 min並蒸發至乾，以提供呈白色固體之標題化合物（1.65 g，1.92 mmol，35%）；¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 0.99 (2H, q), 1.09 (3H, d), 1.17 (2H, d), 1.28 (3H, d), 1.42 (3H, d), 1.75 (6H, t), 1.89 - 2.02 (1H, m), 2.13 (4H, t), 2.22 - 2.49 (11H, m), 2.53 - 2.66 (2H, m), 2.68 - 3 (6H, m), 3.15 (1H, s), 3.86 (2H, d), 4.20 (1H, d), 4.32 (1H, d), 4.61 (2H, d), 4.91 (1H, s), 5.04 (1H, dd), 6.93 - 7.1 (4H, m), 7.28 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.50 (1H, d), 8.10 (2H, s), 10.70 (1H, s), 10.91 (1H, s)；m/z: ES+ [M+H]⁺ 859.6。

中間體7a：三級丁基9-[2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-側氧基-異吡啶啉-5-基]-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸酯



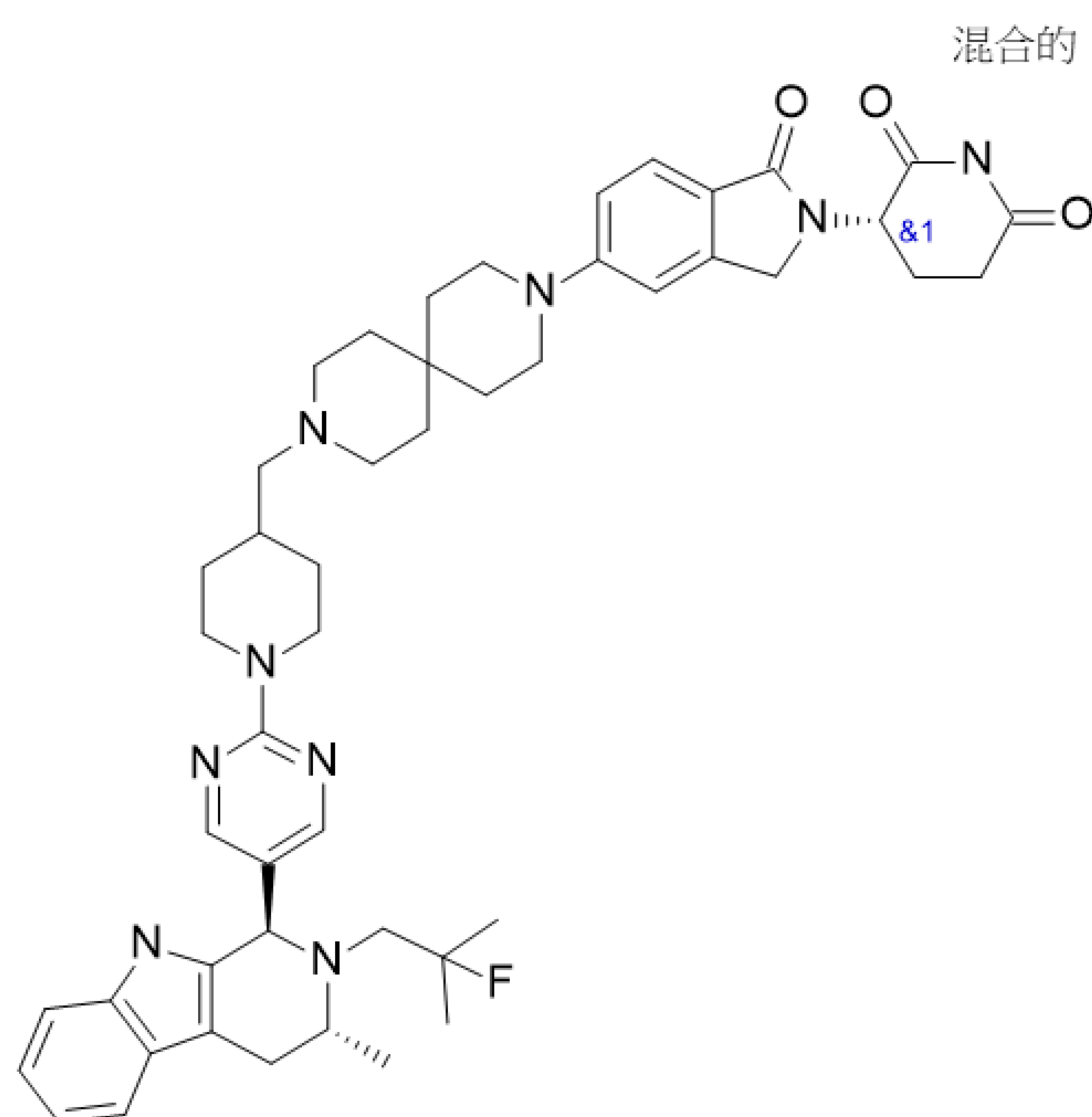
【0366】 在40°C在氮氣下，將Pd-PEPPSI-IHept^{Cl} (0.53 g, 0.54 mmol) 添加至3-(5-溴-1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(3.5 g, 10.8 mmol)、3-Boc-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷(3.6 g, 14.2 mmol)和碳酸鉍(10.6 g, 32.5 mmol)在1,4-二噁啉(100 mL)中的脫氣混合物中。將所得混合物真空脫氣，用氮氣回填並在100°C下攪拌3小時。將反應混合物用DCM(150 mL)和10% AcOH水溶液(100 mL)稀釋，分離各層，並將水層用DCM(150 mL)萃取。將合併的有機層用MgSO₄乾燥，過濾並且蒸發，以提供粗產物。將粗固體用EtOAc(35 mL)研磨，以給出固體，將其藉由過濾收集，依次用EtOAc(2x 15 mL)和EtOAc:Et₂O(1:1; 20 mL)洗滌，並在真空下乾燥，以提供呈淡藍色固體之標題化合物(4.14 g, 77%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 1.40 (13H, s), 1.51 - 1.64 (4H, m), 1.96 (1H, ddd), 2.27 - 2.44 (1H, m), 2.59 (1H, dt), 2.90 (1H, ddd), 3.32 (8H, dd), 4.20 (1H, d), 4.32 (1H, d), 5.04 (1H, dd), 7.04 (2H, d), 7.50 (1H, d), 10.91 (1H, s); m/z: ES+ [M+H]⁺ 497.3。

中間體7b：(1R,3R)-1-(2-(4-(二丁氧基甲基)哌啶-1-基)嘓啶-5-基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶



【0367】 將4-(二丁氧基甲基)哌啶 (2.15 g, 8.85 mmol)、DIPEA (4.30 ml, 24.1 mmol) 和(1R,3R)-1-(2-氮嘧啶-5-基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚 (3 g, 8.05 mmol) 溶解在DMSO (25 mL) 中並加熱至90°C, 持續2小時30分鐘並冷卻至RT。將反應混合物用乙酸乙酯 (500 mL) 稀釋, 並依次用水 (3 x 100 mL) 和鹽水 (100 mL) 洗滌。將有機相經MgSO₄乾燥, 過濾並濃縮。將粗產物藉由快速二氧化矽層析法(洗脫梯度為庚烷中的0至100% EtOAc) 進行純化。將純級分蒸發至乾, 以提供呈無色膠狀物之標題化合物 (4.00 g, 86%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30°C) 0.85 - 0.96 (6H, m), 1.09 (3H, d), 1.21 - 1.42 (11H, m), 1.46 (3H, d), 1.51 - 1.6 (2H, m), 1.79 - 1.94 (3H, m), 2.46 - 2.75 (4H, m), 2.75 - 2.89 (2H, m), 3.18 - 3.35 (1H, m), 3.42 (2H, dt), 3.61 (2H, dt), 4.14 (1H, d), 4.75 (2H, d), 4.99 (1H, s), 7.11 (1H, td), 7.16 (1H, td), 7.26 - 7.3 (1H, m), 7.51 (1H, d), 7.63 (1H, s), 8.17 (2H, s); m/z: ES+ [M+H]⁺ 581.5

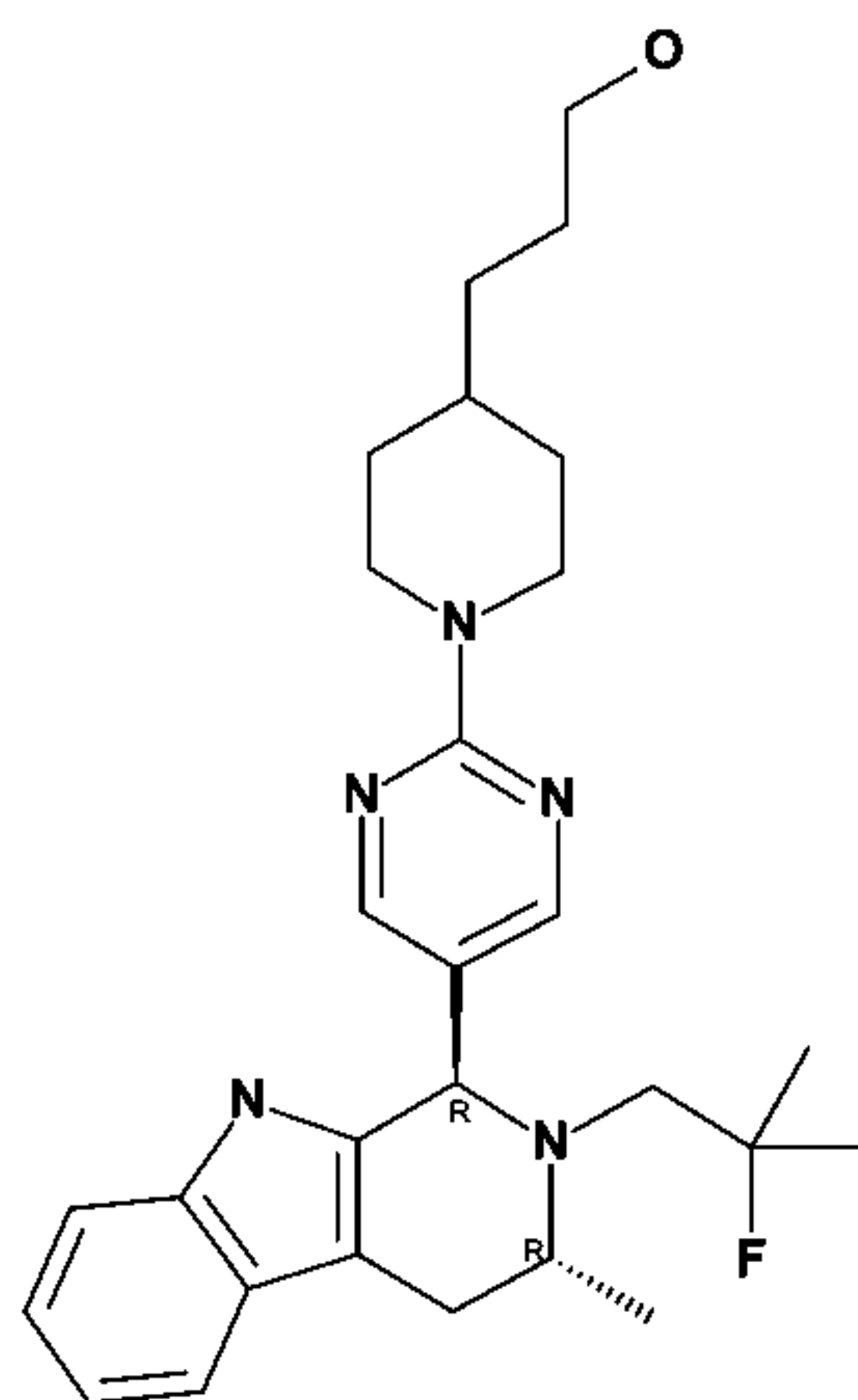
實例7：3-(5-{9-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0368】 在20°C在空氣下，將甲酸（40 mL）添加至(1R,3R)-1-(2-(4-(二丁氧基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶（3.5 g，6.04 mmol）和三級丁基9-[2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-側氧基-異吡啶啉-5-基]-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸酯（3.60 g，7.24 mmol）中。將所得溶液在50°C下攪拌2.5小時。將反應混合物蒸發至乾，添加DCM（50 mL），再次蒸發至乾，並溶解在IPA（20 mL）和DCM（40 mL）中。添加三乙醯氧基硼氫化鈉（3.84 g，18.1 mmol），並將混合物攪拌30 min（輕微起泡）。將反應混合物用DCM（170 mL）和飽和NaHCO₃（170 mL）稀釋，分離各層，並將水層用DCM（170 mL）萃取。將合併的有機層用MgSO₄乾燥，過濾並且蒸發，以提供粗產物。將殘餘物溶解在DCM中，吸附到氧化鋁上並蒸發至乾。將粗產物藉由快速胺基-二氧化矽層析法（洗脫梯度為DCM中的0至2.5% MeOH）進行純化。將含有產物的級分蒸發至乾。將殘餘物溶解在10.0 ml的DMSO/IPA 1:1中，並在Sepiatec SFC系統上使用以下SFC條件進行純化：柱：Thar 2-EP 30 x 250 mm，5微米 流動相：A = 2-丙醇 + 0.1% DEA/B = scCO₂ 梯度35% - 45% A經5分鐘；流速：90 ml/min BPR：120巴 溫度：40攝氏度 UV最大值210 nm。將含有產

物的級分蒸發至乾，懸浮在MeCN（50 mL）中，超音波處理5 min並蒸發至乾，以提供呈白色固體之標題化合物（2.1 g，42%）；¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 0.89 - 1.06 (2H, m), 1.09 (3H, d), 1.28 (3H, d), 1.35 - 1.59 (11H, m), 1.66 - 1.87 (3H, m), 1.9 - 2.01 (1H, m), 2.14 (2H, d), 2.27 - 2.49 (7H, m), 2.54 - 2.65 (2H, m), 2.68 - 2.98 (4H, m), 3.15 (1H, s), 3.30 (4H, s), 4.20 (1H, d), 4.32 (1H, d), 4.61 (2H, d), 4.91 (1H, s), 5.04 (1H, dd), 6.98 (1H, td), 7.01 - 7.1 (3H, m), 7.28 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.50 (1H, d), 8.10 (2H, s), 10.71 (1H, s), 10.91 (1H, s)；m/z: ES+ [M+H]⁺ 830.6。

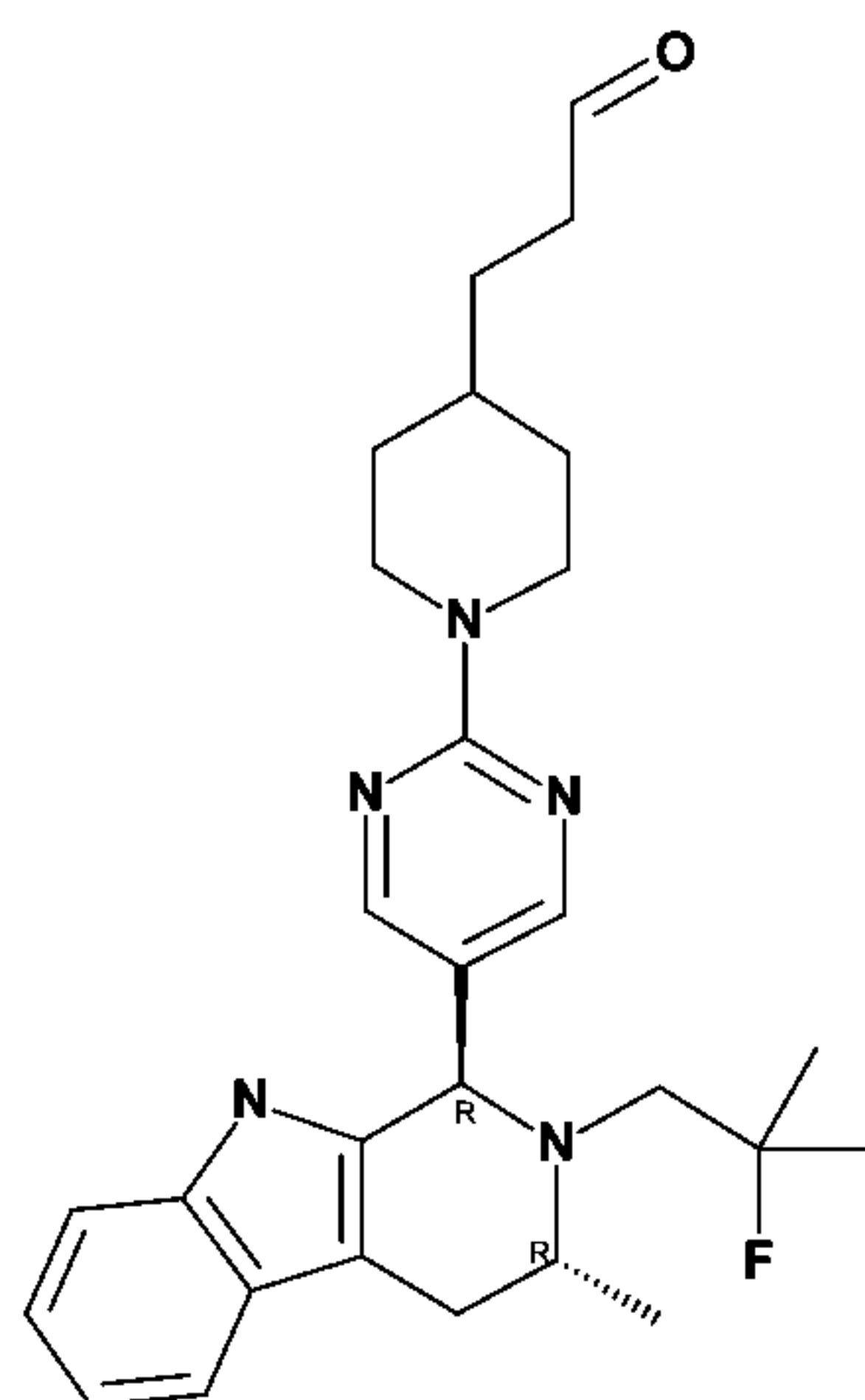
中間體8a：3-(1-(5-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙-1-醇



【0369】將3-(哌啶-4-基)丙-1-醇（230 mg，1.61 mmol）、DIPEA（0.70 mL，4.02 mmol）和(1R,3R)-1-(2-氯嘧啶-5-基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶（500 mg，1.34 mmol）溶解在DMF（3.8 mL）中，並密封在微波管中。將反應在微波反應器中加熱至140°C持續30分鐘。將反應混合物用甲醇（1 mL）稀釋並藉由製備型HPLC（沃特斯XSelect CSH C18 ODB柱，5 μm 二氧化矽，30 mm直徑，100 mm長度），使用水（含有1%（按體積計）NH₃OH（28%-30%在H₂O中））與MeCN的極性遞減混合物作為洗脫劑進行純化，以提供呈淡粉色泡沫之標題化合物（400 mg，62%）；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30°C) 1.06 - 1.22 (5H, m), 1.24 - 1.37 (5H, m), 1.41 - 1.66 (7H, m), 1.76 (2H, d), 2.43 - 2.76

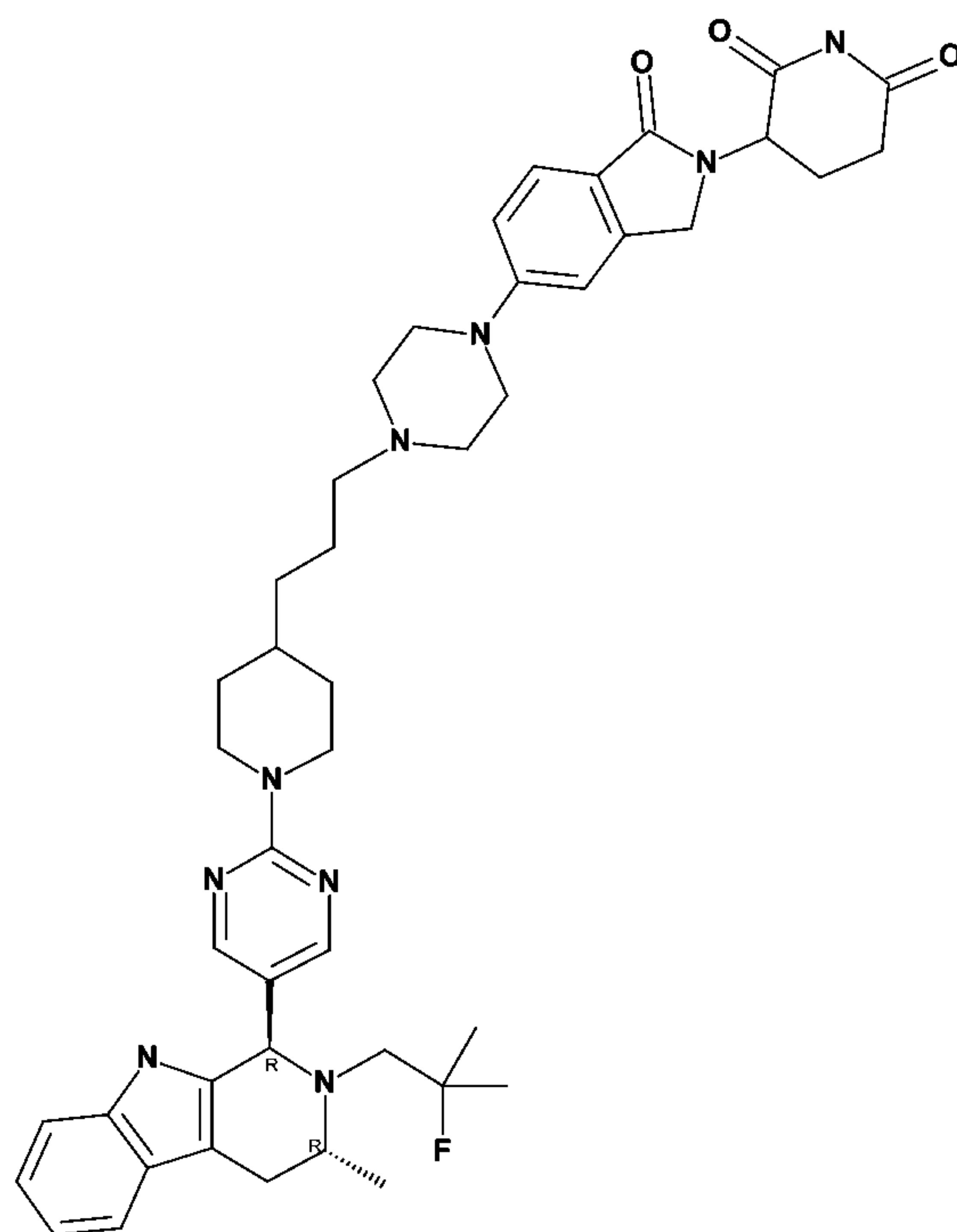
(4H, m), 2.84 (2H, t), 3.18 - 3.33 (1H, m), 3.64 (2H, q), 4.71 (2H, d), 4.97 (1H, s), 7.13 (2H, dtd), 7.27 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.81 (1H, s), 8.16 (2H, s) ; m/z : ES+ [M+H]⁺ 480.3 。

中間體8b：3-(1-(5-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙醛



【0370】 在 20°C 下，將 SO₃-吡啶複合物（143 mg，0.90 mmol）添加至 3-(1-(5-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙-1-醇（215 mg，0.45 mmol）和三乙胺（0.125 mL，0.90 mmol）在 DCM（1 mL）-DMSO（1 mL）中的溶液中。允許將反應溫熱至 rt，持續 1 小時。將反應用 DCM（20 mL）和水（20 mL）稀釋，分離各層。將有機物用鹽水（20 mL）洗滌，經相分離器乾燥並蒸發，以提供粗產物，其無需進一步純化即可用於下一步； m/z : ES+ [M+H]⁺ 540.3 。

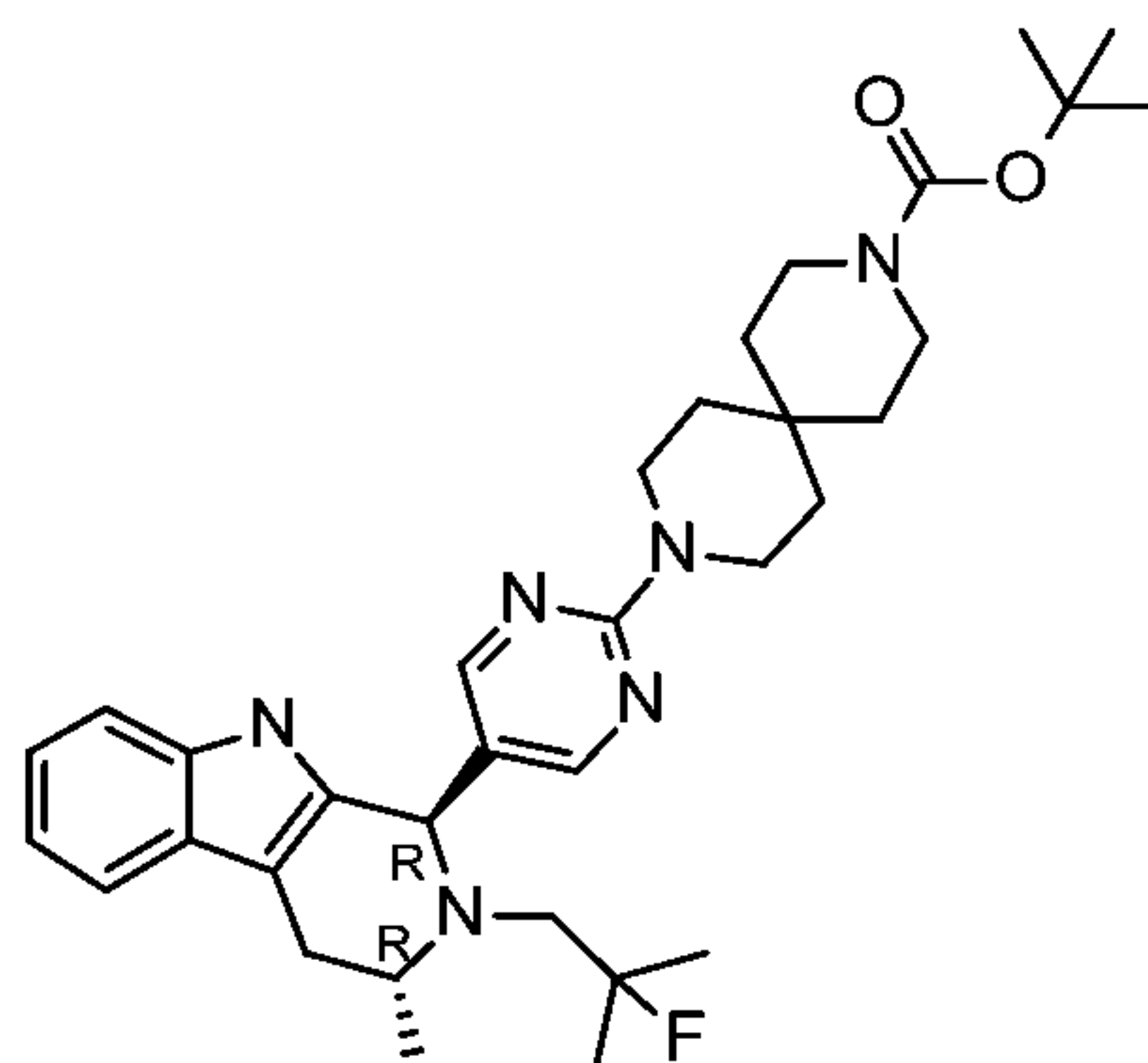
實例8：3-(5-{4-[3-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)丙基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0371】 在rt在氮氣下，將3-(1-側氧基-5-(哌啶-1-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮HCl (185 mg, 0.46 mmol)、3-(1-(5-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)丙醛 (200 mg, 0.42 mmol) 和乙酸鈉 (103 mg, 1.26 mmol) 在DCM (2.8 mL) 和MeOH (1.4 mL) 中的溶液攪拌45分鐘。添加氰基三氫硼酸鈉 (79 mg, 1.26 mmol)，並將所得溶液在rt下攪拌1小時。將反應混合物用甲醇 (2 mL) 稀釋，過濾並藉由製備型HPLC (沃特斯CSH C18 OBD柱, 30 x 100 mm id, 5微米粒度)，使用水 (含有0.1%甲酸) 與MeCN的極性遞減混合物作為洗脫劑進行純化。將含有所需化合物的級分用氯化鈉飽和並用氯仿 (3 x 30 mL) 萃取。將合併的有機相經相分離器乾燥並濃縮。將粗產物藉由快速二氧化矽層析法 (洗脫梯度為EtOAc中的0至10% EtOH) 進行純化，以提供呈白色固體之標題化合物 (61 mg, 18%)；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 27°C) 1.12 (3H, d), 1.14 - 1.23 (2H, m), 1.26 - 1.36 (5H, m), 1.39 - 1.71 (6H, m), 1.79 (2H, d), 2.11 - 2.76 (12H, m), 2.77 - 2.98 (4H, m), 3.17 - 3.51 (5H, m), 4.28 (1H, d), 4.43 (1H, d), 4.74 (2H, d), 5.02 (1H, s), 5.21 (1H, dd), 6.90

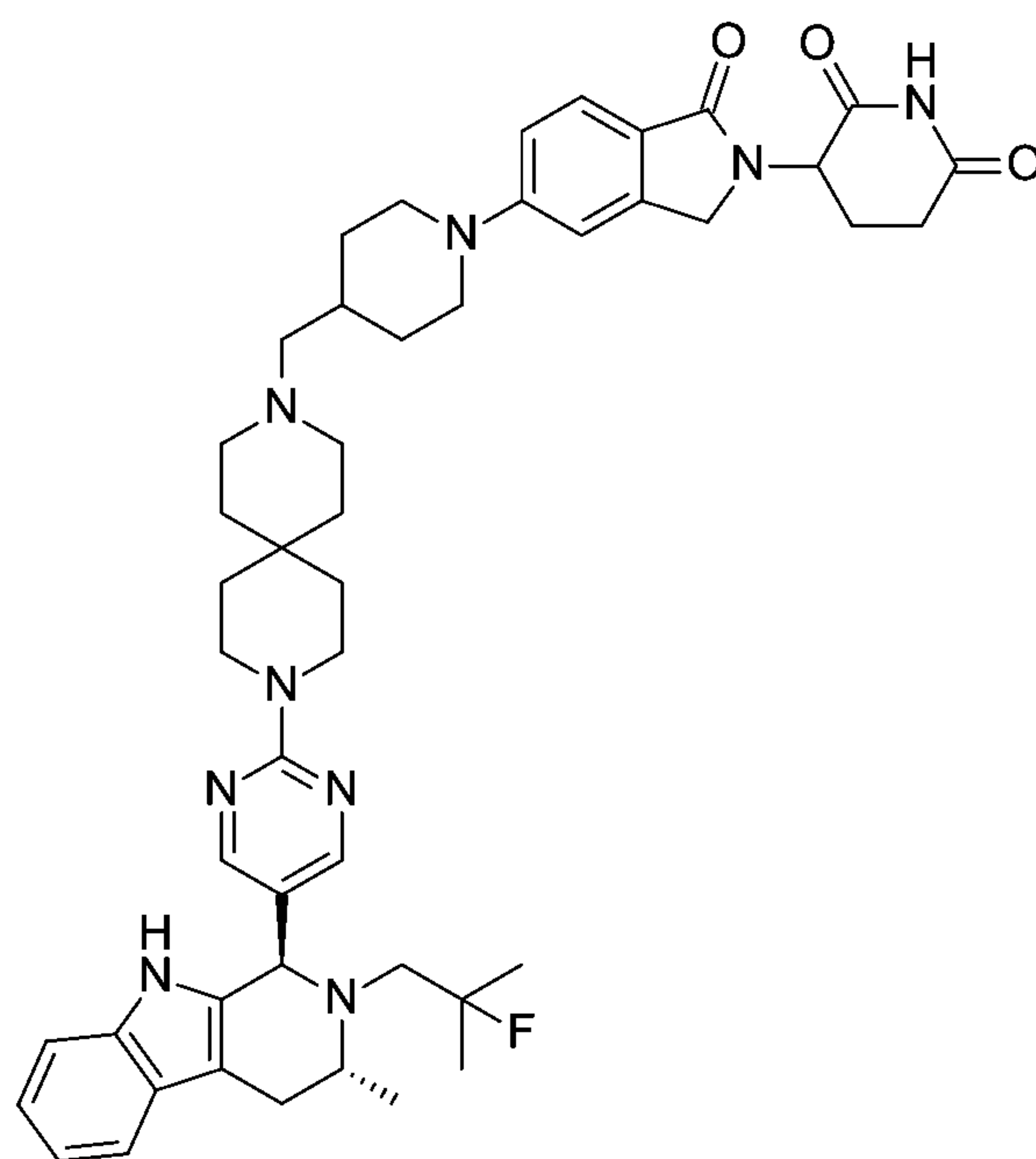
(1H, s), 7.01 (1H, d), 7.11 - 7.16 (1H, m), 7.16 - 7.21 (1H, m), 7.30 (1H, d), 7.48 - 7.58 (1H, m), 7.68 - 7.83 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.20 (2H, s) ; m/z : ES+ [M+H]⁺ 790.4 。

中間體 9a：三級丁基 9-(5-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)嘧啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸酯



【0372】 在氮氣下，將三級丁基3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸酯鹽酸鹽（0.772 g，2.66 mmol）、(1R,3R)-1-(2-氯嘧啶-5-基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶（0.9 g，2.41 mmol）和DIPEA（1.26 mL，7.24 mmol）在DMF（10 mL）中攪拌，並將混合物加熱至90°C持續3小時。將混合物在乙酸乙酯（100 mL）和飽和碳酸氫鈉溶液（100 mL）之間分配。將有機相經MgSO₄乾燥，過濾，蒸發，然後藉由快速二氧化矽層析法（洗脫梯度為庚烷中的0至100% EtOAc）進行純化，以提供呈白色固體之標題化合物（1.05 g，74%）；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30°C) 1.09 (3H, d), 1.29 (6H, d), 1.42 - 1.55 (17H, m), 2.44 - 2.63 (2H, m), 2.67 (2H, d), 3.25 (1H, s), 3.34 - 3.44 (4H, m), 3.68 - 3.84 (4H, m), 4.99 (1H, s), 7.10 (1H, td), 7.16 (1H, td), 7.26 - 7.3 (1H, m), 7.51 (1H, d), 7.84 (1H, s), 8.17 (2H, s) ; m/z : ES- [M-H]⁻ 589.1 。

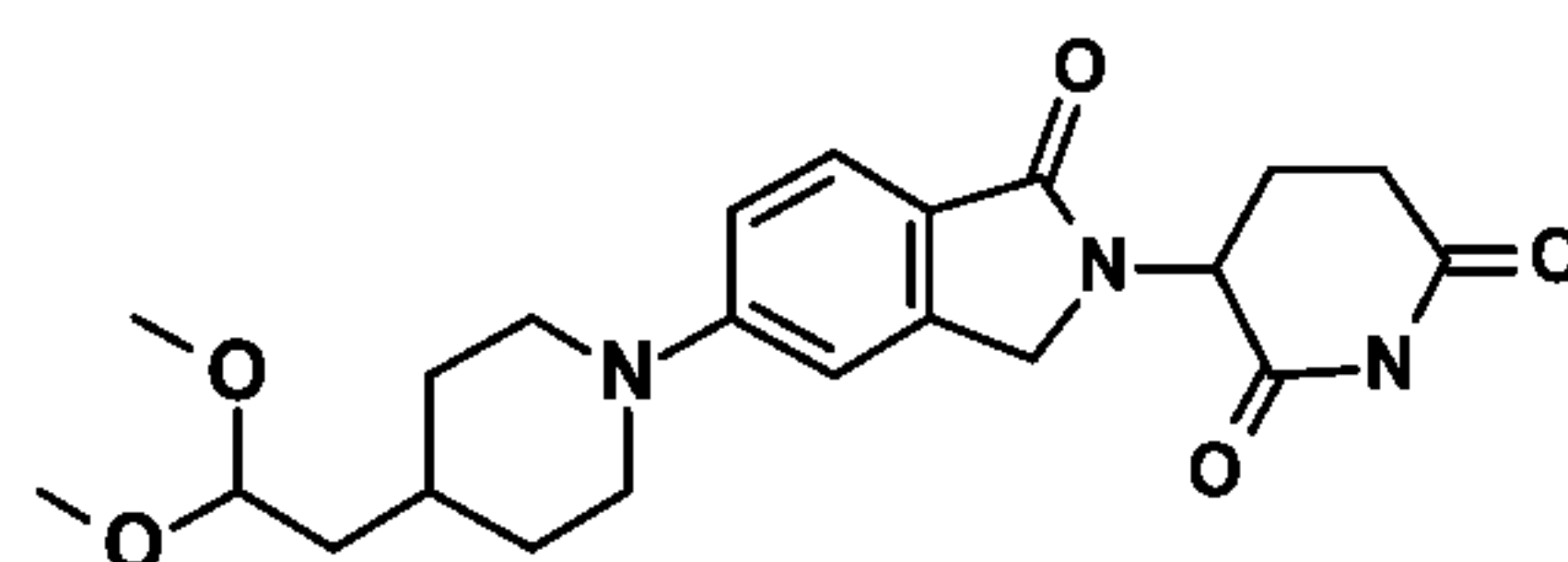
實例9：3-(5-{4-[(9-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶-1-基]嘧啶-2-基})-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)甲基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0373】在 20°C 在空氣下，將甲酸（40 mL）添加至三級丁基 9-(5-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)嘧啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸酯（2.5 g，4.23 mmol）和 3-[5-[4-(二丁氧基甲基)-1-哌啶基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]哌啶-2,6-二酮（2.4 g，4.45 mmol）中。將所得溶液在 50°C 下攪拌 1.5 小時。將反應混合物蒸發至乾，添加 DCM（50 mL），再次蒸發至乾並溶解在 IPA（20 mL）和 DCM（40 mL）中。添加三乙醯氧基硼氫化鈉（2.7 g，12.74 mmol），並將混合物攪拌 30 min。將反應混合物用 DCM（170 mL）和飽和 NaHCO₃（170 mL）稀釋，分離各層，並將水層用 DCM（100 mL）萃取。將合併的有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並且蒸發，以提供粗產物。將殘餘物溶解在 DCM 中，吸附到氧化鋁上並蒸發至乾。將粗產物藉由快速胺基-二氧化矽層析法（洗脫梯度為 DCM 中的 0 至 2% MeOH）進行純化。將含有產物的級分蒸發，以提供呈白色固體之標題化合物（3.35 g，95%）；¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 1.08 (3H, d), 1.11 - 1.22 (2H, m), 1.28 (3H, d), 1.34 - 1.55 (11H, m), 1.77 (3H, d), 1.85 - 2.01 (1H, m), 2.15 (2H, d), 2.27 - 2.44 (5H, m), 2.44 - 2.49 (1H, m), 2.52 - 2.64 (3H, m), 2.67 - 2.98 (4H, m), 3.14 (1H, s), 3.63 - 3.75 (4H,

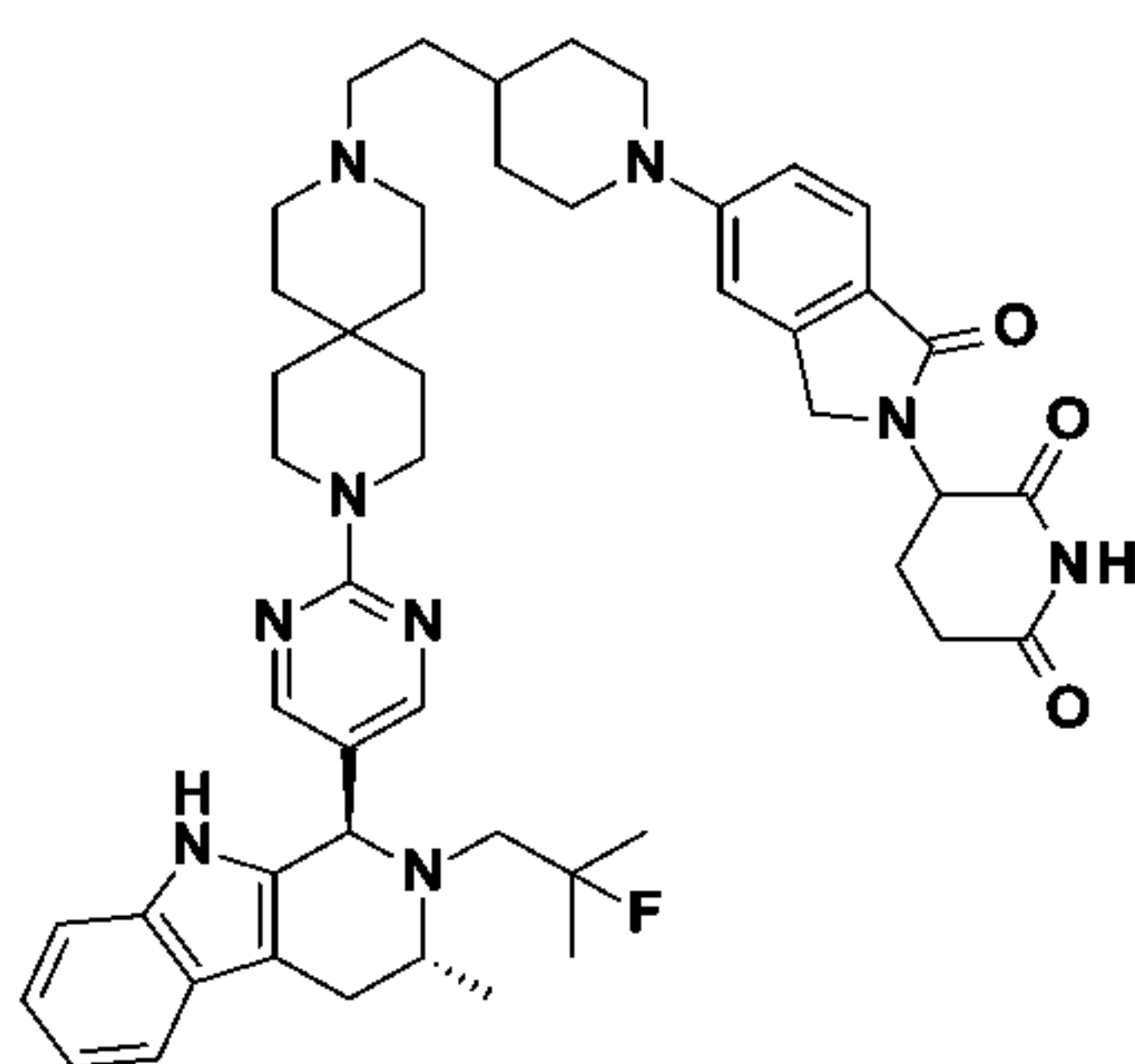
m), 3.85 (2H, d), 4.20 (1H, d), 4.32 (1H, d), 4.92 (1H, s), 5.04 (1H, dd), 6.92 - 7.11 (4H, m), 7.28 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.50 (1H, d), 8.10 (2H, s), 10.71 (1H, s), 10.91 (1H, s) ;
 m/z : ES+ $[M+H]^+$ 830.5。

中間體10a：3-(5-(4-(2,2-二甲氧基乙基)哌啶-1-基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0374】 在 20°C 在氮氣下，將 Pd-PEPPSI-IHept^{Cl} (0.602 g, 0.62 mmol) 添加至在 1,4-二噁啉 (45 mL) 中的 3-(5-溴-1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (4.0 g, 12 mmol)、碳酸鉍 (12.1 g, 37.1 mmol) 和 4-(2,2-二甲氧基乙基)哌啶 (2.25 g, 13.0 mmol) 中。將所得懸浮液在 105°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物用 DCM (200 mL) 稀釋，並依次用在水中的 5% AcOH (100 mL) 和飽和鹽水 (100 mL) 洗滌。將有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並蒸發，以提供粗製深藍色產物。將粗粉末用 EtOAc (30 mL) 研磨，以給出固體，將其藉由過濾收集，用 EtOAc:醚 (1:1; 30 mL) 洗滌，並在真空下乾燥，以給出呈灰色粉末之標題化合物 (3.90 g, 76%) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 1.25 (2H, qd), 1.49 (2H, t), 1.53 - 1.68 (1H, m), 1.76 (2H, d), 1.97 (1H, ddq), 2.29 - 2.43 (1H, m), 2.54 - 2.64 (1H, m), 2.75 - 2.85 (2H, m), 2.90 (1H, ddd), 3.23 (6H, s), 3.85 (2H, d), 4.20 (1H, d), 4.32 (1H, d), 4.48 (1H, t), 5.04 (1H, dd), 7.03 (2H, d), 7.45 - 7.54 (1H, m), 10.91 (1H, s) ; m/z : ES+ $[M+H]^+$ 416.3。

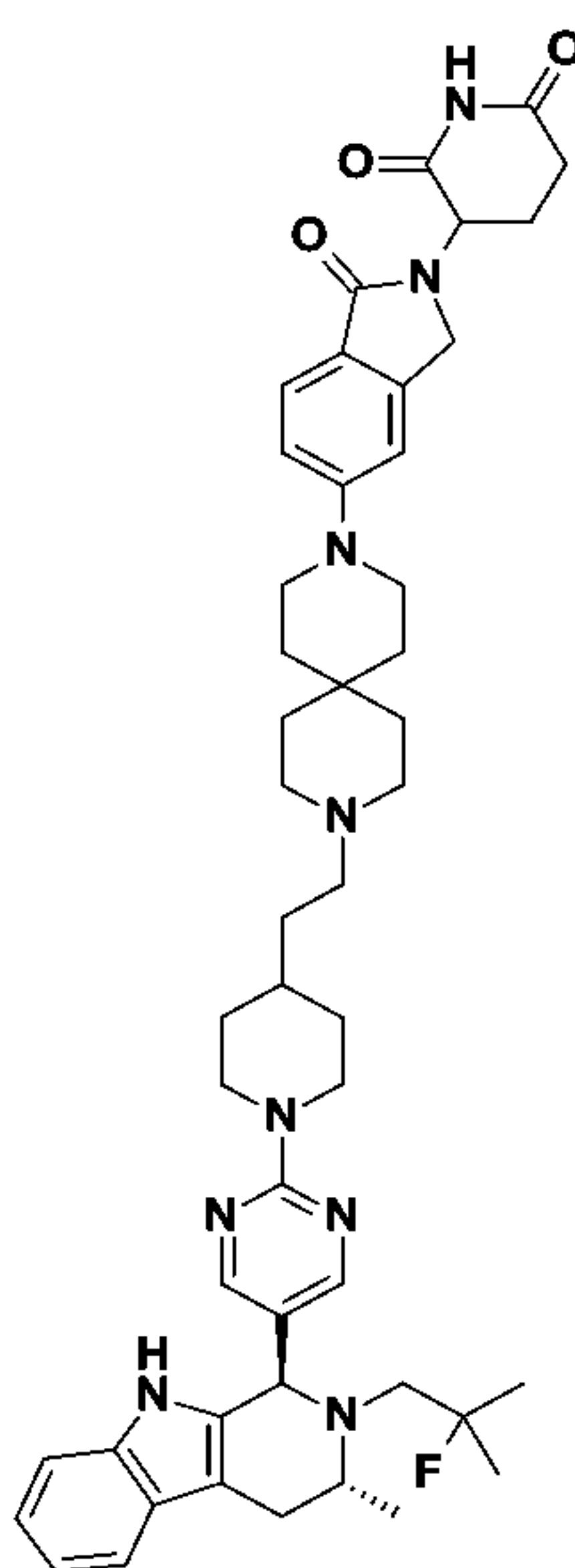
實例10：3-(5-{4-[2-(9-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶-1-基]嘧啶-2-基}-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)乙基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0375】 在rt在空氣下，將甲酸（3 mL）添加至三級丁基9-(5-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)嘧啶-2-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸酯（60 mg，0.10 mmol）和3-(5-(4-(2,2-二甲氧基乙基)哌啶-1-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮（50 mg，0.12 mmol）中。將所得溶液在40°C下攪拌1小時。將所得混合物蒸發至乾。將混合物再溶解於DCM（2 mL）和IPA（1 mL）中，並在20°C下添加三乙醯氧基硼氫化鈉（60 mg，0.28 mmol）。將所得懸浮液在rt在空氣下攪拌30分鐘。反應不完全，並且進一步添加三乙醯氧基硼氫化鈉（60 mg，0.28 mmol），並且將懸浮液在20°C下再攪拌30分鐘。將反應混合物用DCM（20 mL）、水（10 mL）和飽和NaHCO₃水溶液（10 mL）稀釋，分離各層，並將水層用（DCM）（3 x 20 mL）萃取。將合併的有機層用MgSO₄乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由製備型HPLC（沃特斯XSelect CSH C18柱，5 μ二氧化矽，30 mm直徑，100 mm長度），使用水（含有1%甲酸）與MeCN的極性遞減混合物作為洗脫劑進行純化。將含有所需化合物的級分部分蒸發以除去MeCN，用飽和NaHCO₃水溶液鹼化到pH 8，並用DCM（3 x 20 mL）萃取。將合併的有機部分經MgSO₄乾燥並蒸發至乾，以提供不純的產物。將固體藉由快速胺基-二氧化矽層析法（洗脫梯度為DCM中的0至5% MeOH）進行進一步純化，以提供呈白色固體之標題化合物（34 mg，40%）；¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 1.08 (3H, d), 1.19 - 1.33 (5H, m), 1.33 - 1.56 (14H, m), 1.74 (2H, d), 1.91 - 1.99 (1H, m), 2.26 - 2.42 (7H, m), 2.44 - 2.48 (1H, m), 2.54 - 2.7 (3H, m),

2.71 - 2.85 (3H, m), 2.90 (1H, ddd), 3.14 (1H, s), 3.58 - 3.75 (4H, m), 3.85 (2H, d), 4.20 (1H, d), 4.32 (1H, d), 4.92 (1H, s), 5.04 (1H, dd), 6.94 - 7.09 (4H, m), 7.28 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.49 (1H, d), 8.10 (2H, s), 10.71 (1H, s), 10.92 (1H, s) ; m/z : ES+ [M+H]⁺ 844.6 。

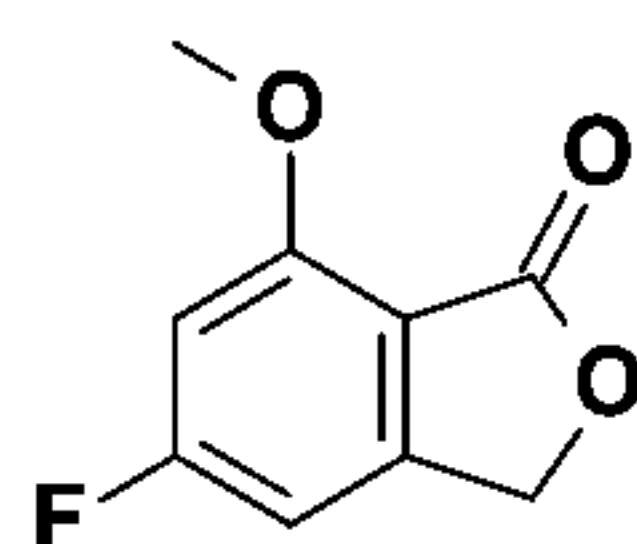
實例11：3-(5-{9-[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)乙基]-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0376】 在室溫在氮氣下，將 3-(1-側氧基-5-(3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 HCl(392 mg , 0.91 mmol)、2-(1-(5-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)乙醛 (350 mg , 0.75 mmol) 在 DCM (1 mL) 和 2-丙醇 (1 mL) 中的漿液攪拌 15 分鐘。分批添加三乙鹽氧基氫硼酸鈉 (480 mg , 2.26 mmol)，並將所得溶液在 RT 下攪拌 2 天。將反應混合物蒸發，用 DCM (20 mL) 和水 (20 mL) 稀釋。分離各層，並且將水相用 DCM (2 x 20 mL) 萃取。將合併的有機相用鹽水 (20 mL) 洗滌。將有機物經相分離器乾燥並濃縮。將粗產物藉由製備型 HPLC (沃特斯 XSelect CSH C18 ODB 柱，5 μ 二氧化矽，30 mm 直徑，100 mm 長度)，

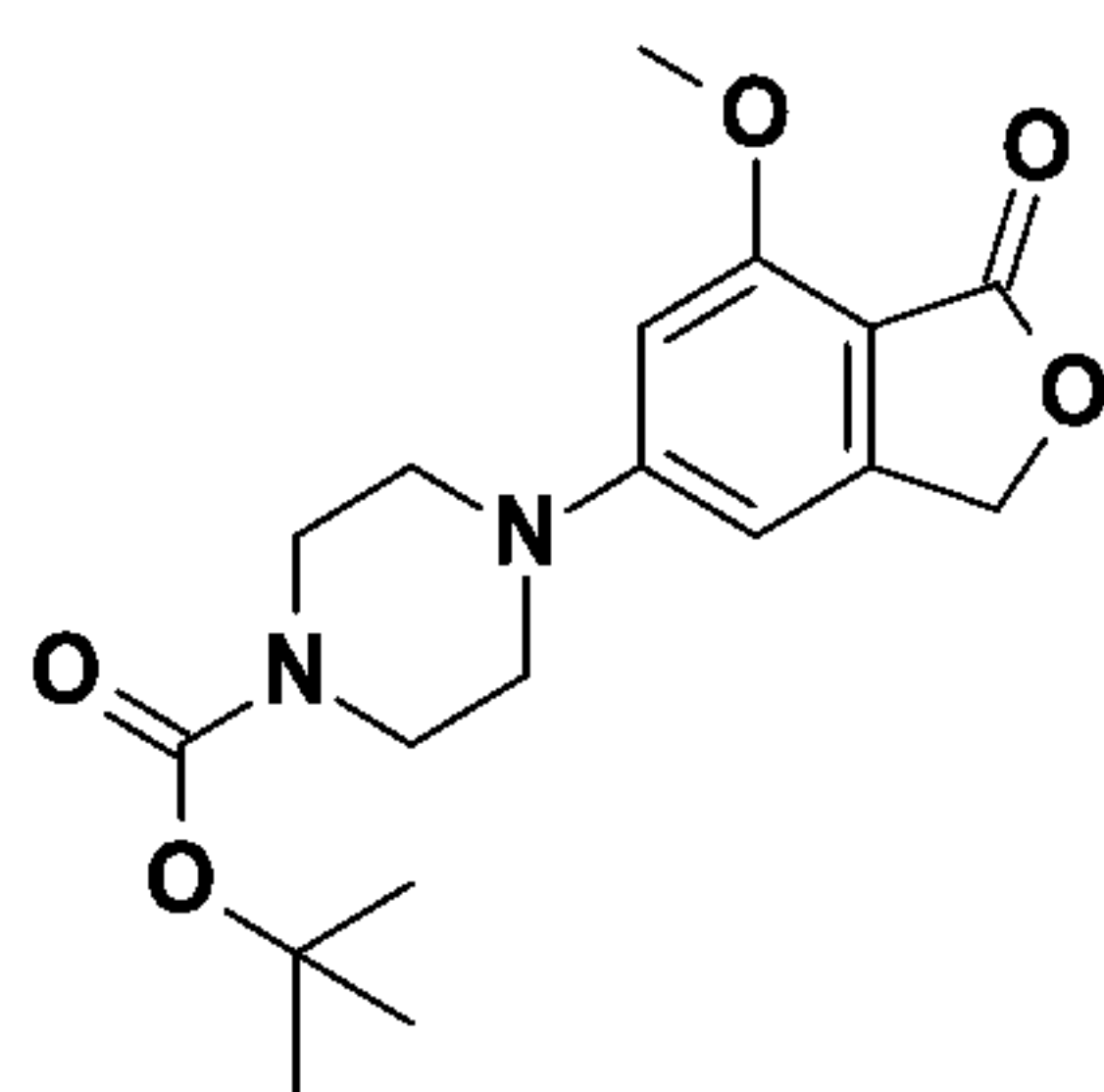
使用水（含有 0.1% 甲酸）與 MeCN 的極性遞減混合物作為洗脫劑進行純化。將含有所需化合物的級分合併，冷蒸發至最小量的溶劑，用飽和 NaHCO₃ 鹼化。將水相用 DCM（4 x 30 mL）萃取。將合併的有機相用水（20 mL）洗滌，經相分離器乾燥，並冷蒸發至乾，以提供呈淡米色固體之標題化合物（44 mg，7%）；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30°C) 1.10 (3H, d), 1.14 - 1.36 (7H, m), 1.41 - 1.67 (12H, m), 1.76 (2H, d), 2.00 (0H, s), 2.15 - 2.23 (1H, m), 2.25 - 2.46 (7H, m), 2.48 - 2.74 (4H, m), 2.76 - 3.01 (4H, m), 3.14 - 3.39 (5H, m), 4.24 (1H, d), 4.40 (1H, d), 4.70 (2H, d), 4.99 (1H, s), 5.19 (1H, dd), 5.30 (0H, s), 6.86 (1H, s), 6.97 (1H, dd), 7.11 (1H, td), 7.16 (1H, td), 7.26 - 7.29 (1H, m), 7.49 - 7.55 (1H, m), 7.56 - 7.67 (1H, m), 7.71 (1H, d), 7.76 - 8 (1H, m), 8.17 (2H, s), 8.30 (0H, s)；*m/z*: ES- [M-H]- 842.1。

中間體 12a：5-氟-7-甲氧基異苯并呋喃-1(3H)-酮



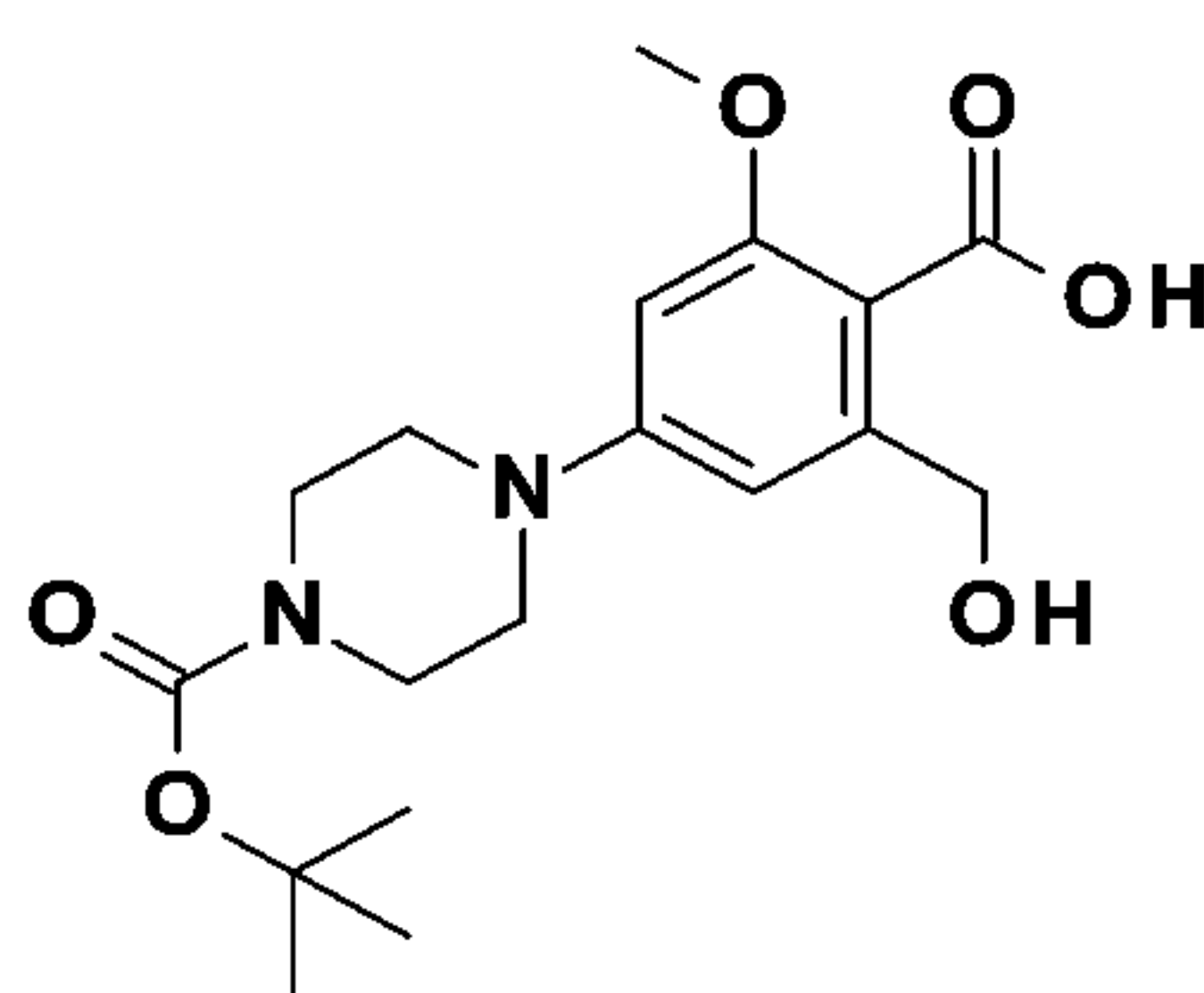
【0377】在 25°C 在氮氣下，將乙酸鈣(II)（1.06 g，4.7 mmol）一次性添加至在二噁咻（5 mL）中的 4-氟-2-甲氧基苯甲酸（8 g，47 mmol）、二溴甲烷（10 mL，143 mmol）和磷酸氫二鉀（24.57 g，141 mmol）中。將所得溶液在 140°C 下攪拌 3 天。將反應混合物通過矽藻土過濾。將濾液濃縮並藉由快速二氧化矽層析法（洗脫梯度為石油醚中的 0 至 20% EtOAc）進行純化，以提供呈白色固體之標題化合物（3.52 g，41%）；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 24°C) 4.00 (3 H, s), 5.23 (2 H, s), 6.63 - 6.77 (2 H, m)；*m/z*: ES+ [M+H]+ 183.1。

中間體 12b：三級丁基 4-(7-甲氧基-1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)哌啶-1-甲酸酯



【0378】 將三級丁基哌啶-1-甲酸酯（4.65 g，25.0 mmol）添加至在 DMSO（30 mL）中的 5-氟-7-甲氧基異苯并呋喃-1(3H)-酮（3.5 g，19 mmol）中。將所得溶液在 120°C 下攪拌 50 小時。將反應混合物用水（150 mL）稀釋，過濾。將濾餅用水（3 x 25 mL）洗滌，濃縮並藉由快速二氧化矽層析法（洗脫梯度為 DCM 中的 0 至 60% EtOAc）進行純化，以提供呈白色固體之標題化合物（4.30 g，64%）；¹H NMR (300 MHz, DMSO, 24°C) 1.43 (9H, s), 3.36 - 3.52 (8H, m), 3.87 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.48 (1H, d), 6.57 (1H, d)；*m/z*: ES+ [M+H]⁺ 349.1。

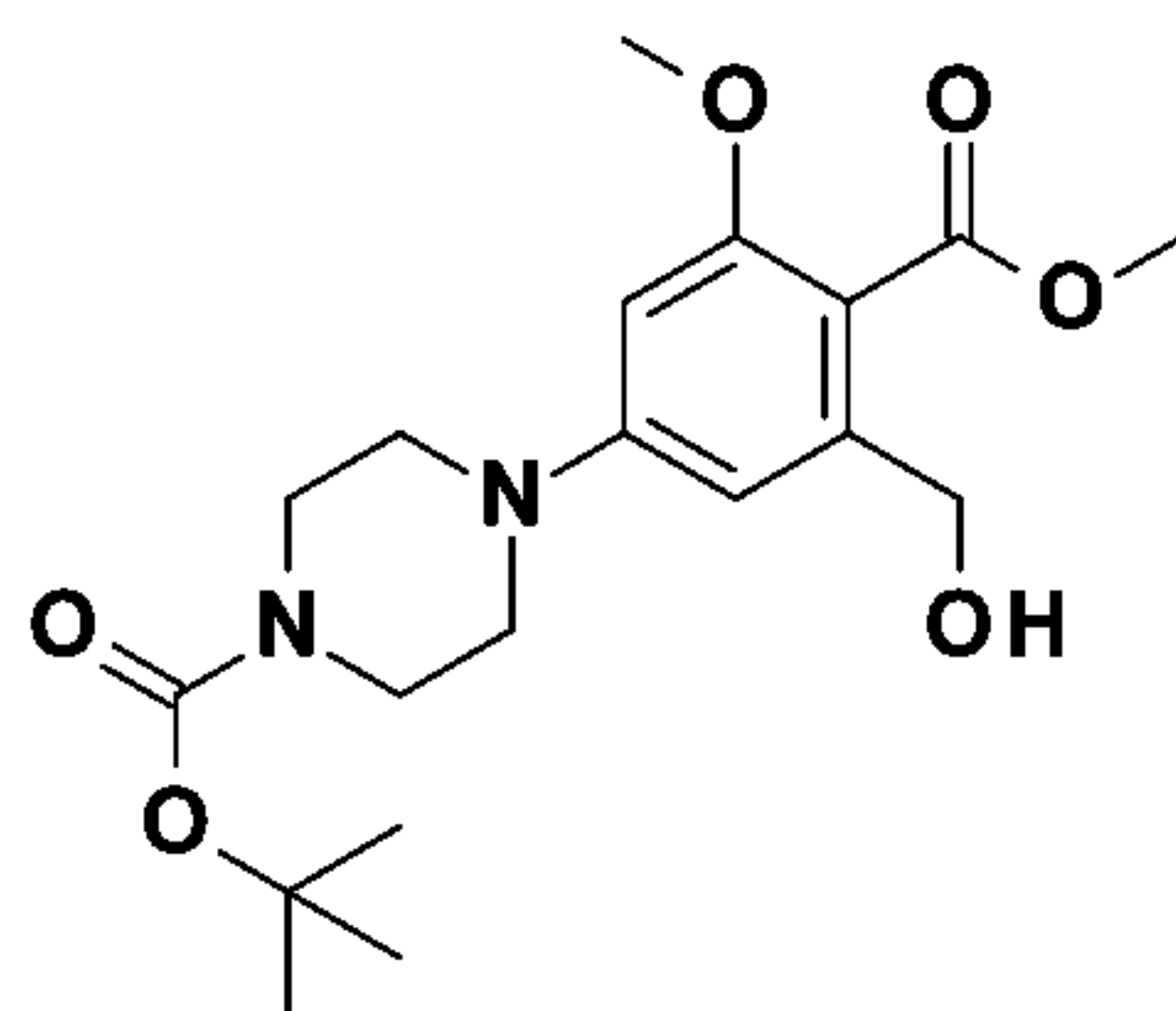
中間體 12c：4-(4-(三級丁氧羰基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-6-甲氧基苯甲酸



【0379】 將氫氧化鈉（0.046 g，1.15 mmol）添加至在 MeOH（40 mL）、THF（40 mL）和水（40 mL）中的三級丁基 4-(7-甲氧基-1-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)哌啶-1-甲酸酯（0.1 g，0.29 mmol）中。將所得溶液在 RT 下攪拌 4 小時。將反應混合物用水（100 mL）稀釋，並依次用 EtOAc（4 x 200 mL）和飽和鹽水（2 x 100 mL）洗滌，將有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾並蒸發，以提供呈白色固體之標題化合物（5.1 g，97%），其無需進一步純化即可直接用於下一步；¹H NMR (300 MHz, DMSO, 24°C) 1.43 (9H, s), 3.10-3.28 (4H, m), 3.30-3.55 (4H, m),

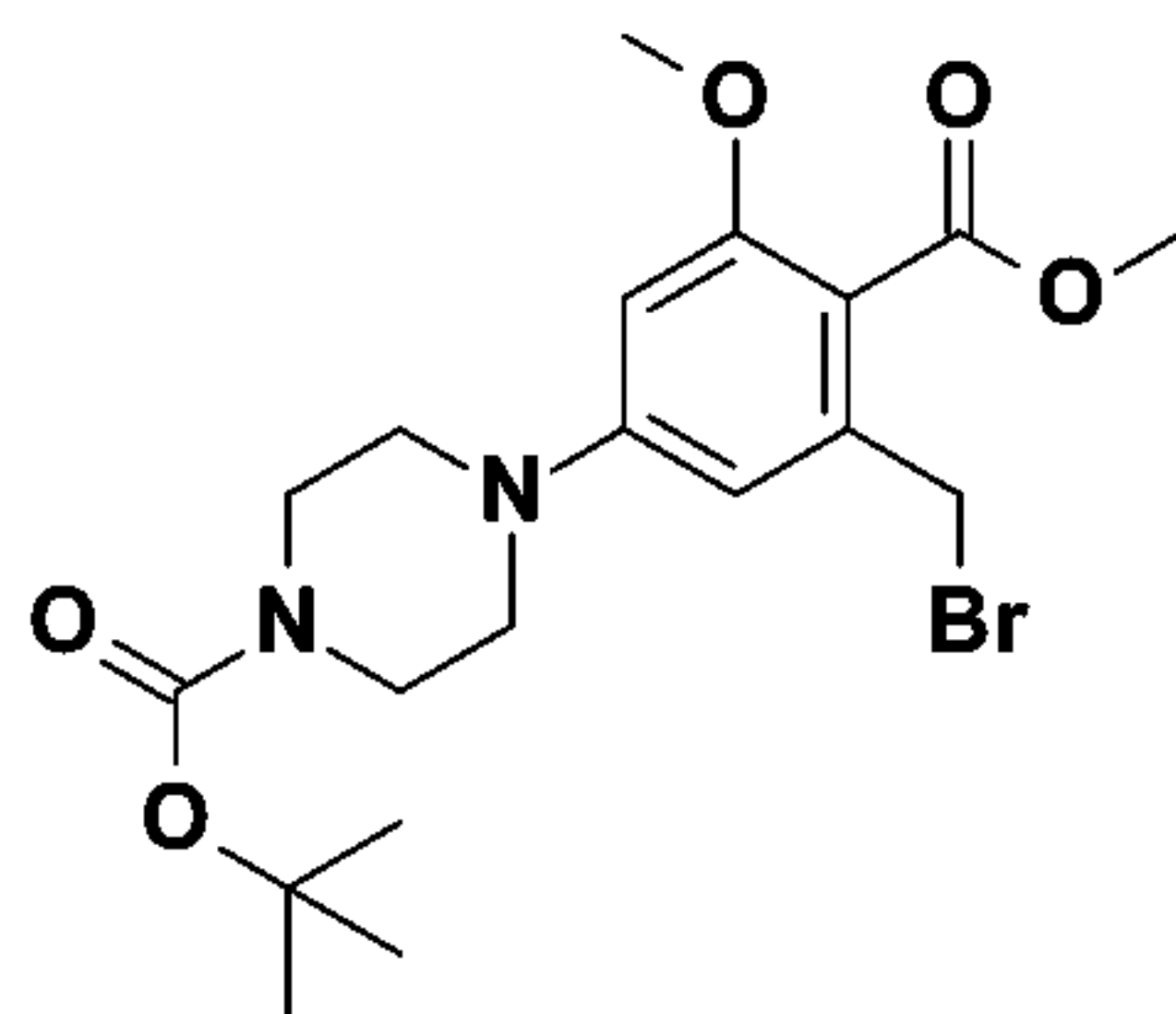
3.76 (3H, s), 4.45 (2H, s), 5.11 (1H, s), 6.47 (1H, d), 6.66 (1H, d), 12.40 (1H, s) ; m/z : ES+ [M+H]⁺ 367.1 。

中間體 12d：三級丁基 4-(3-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸酯



【0380】 在-10°C下，將三甲基矽基重氮甲烷（20.47 mL，40.94 mmol）滴加至在MeOH(40 mL)和EtOAc(40 mL)中的4-(4-(三級丁氧羰基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-6-甲氧基苯甲酸（5 g，13.65 mmol）中。將所得溶液在-10°C下攪拌2小時。將反應混合物用水（100 mL）淬滅，用EtOAc（3 x 300 mL）萃取，將有機層經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發，以提供呈白色固體之標題化合物（4.0 g，77%），其無需進一步純化即可直接用於下一步；¹H NMR (300 MHz, DMSO, 24°C) 1.43 (9H, s), 3.18-3.34 (4H, m), 3.36-3.55 (4H, m), 3.65-3.80 (6H, m), 4.32 (1H, s), 4.60 (2H, s), 6.54 (1H, d), 6.68 (1H, d) ; m/z : ES+ [M+H]⁺ 381.1 。

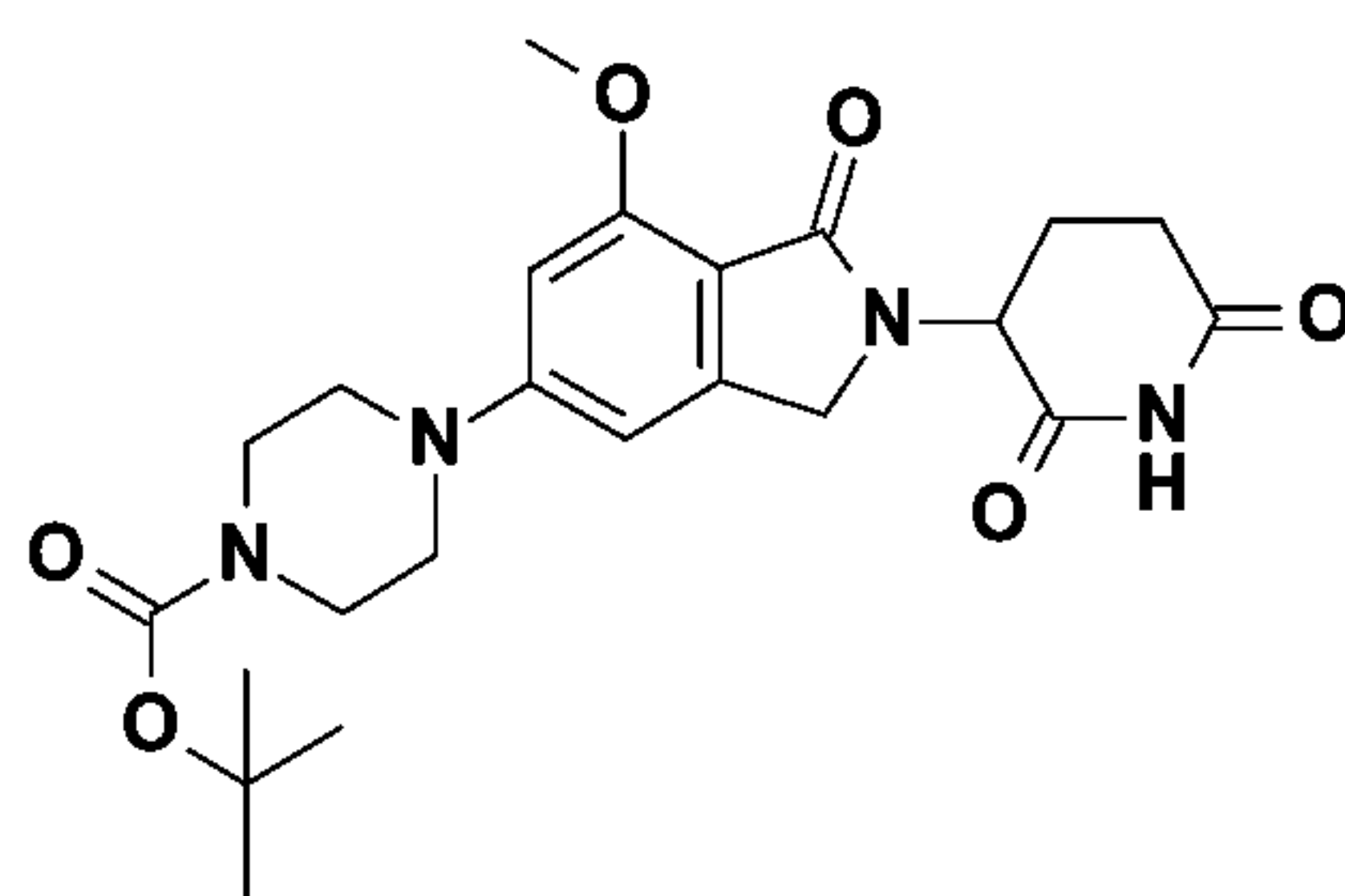
中間體 12e：三級丁基 4-(3-(溴甲基)-5-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸酯



【0381】 在25°C下，將三苯基膦（3.59 g，13.7 mmol）一次性添加至在THF（80 mL）中的三級丁基4-(3-(羥基甲基)-5-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸酯（4.00 g，10.5 mmol）和四溴化碳（4.53 g，13.7 mmol）中。將所得溶液在25°C

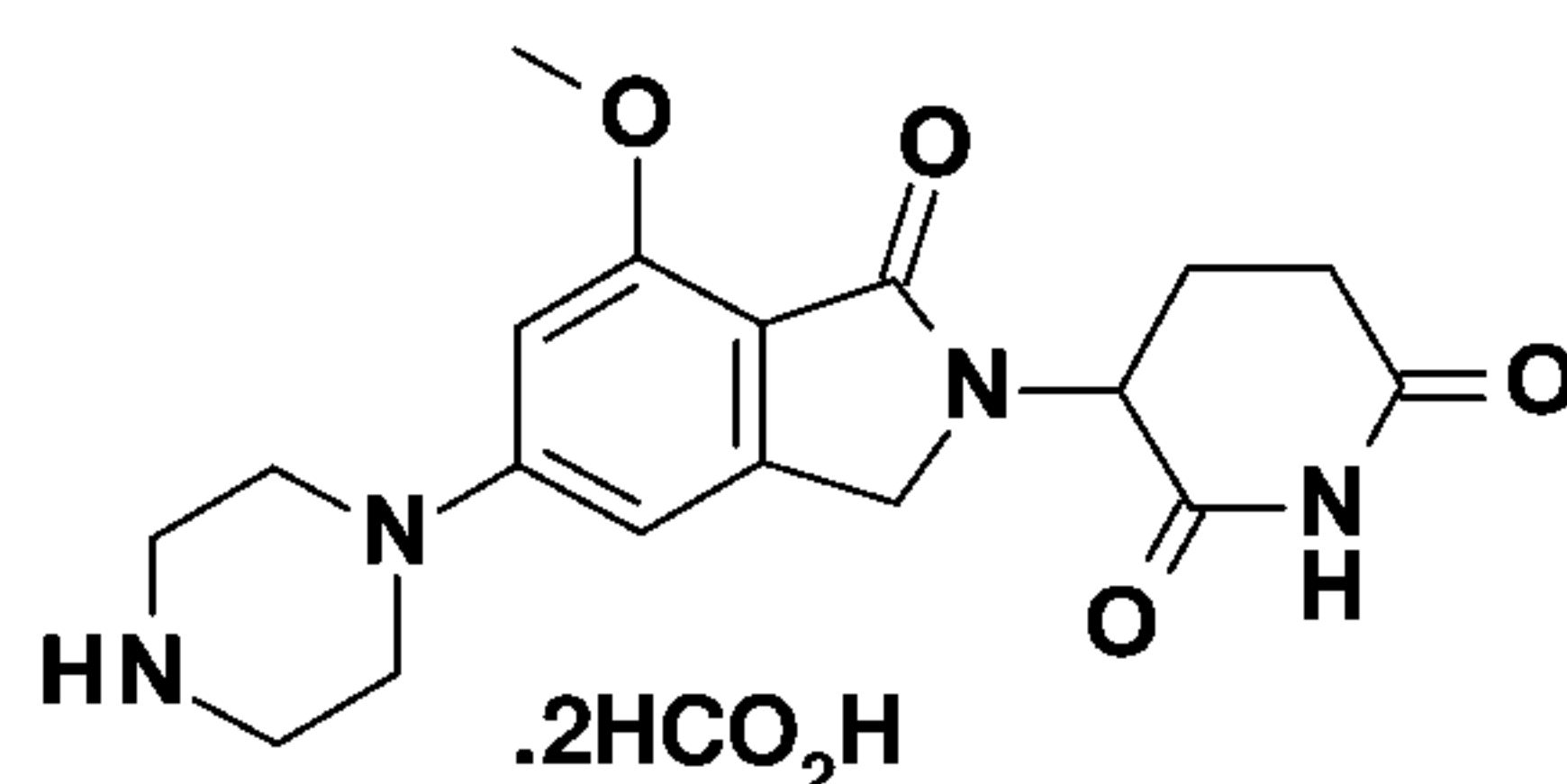
下攪拌16小時。將反應混合物過濾，並且將濾液濃縮並藉由快速二氧化矽層析法（洗脫梯度為石油醚中的0至8% EtOAc）進行純化，以提供呈白色固體之標題化合物（2.5 g，54%）； ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 24°C) 1.43 (9H, s), 3.20-3.32 (4H, m), 3.41-3.48 (4H, m), 3.65-4.00 (6H, m), 4.60 (2H, s), 6.54 (1H, d), 6.68 (1H, d)； m/z : ES+ [M+H]⁺ 443.0。

中間體 12f：三級丁基 4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-甲氧基-1-側氧基異吡啶啉-5-基)哌啶-1-甲酸酯



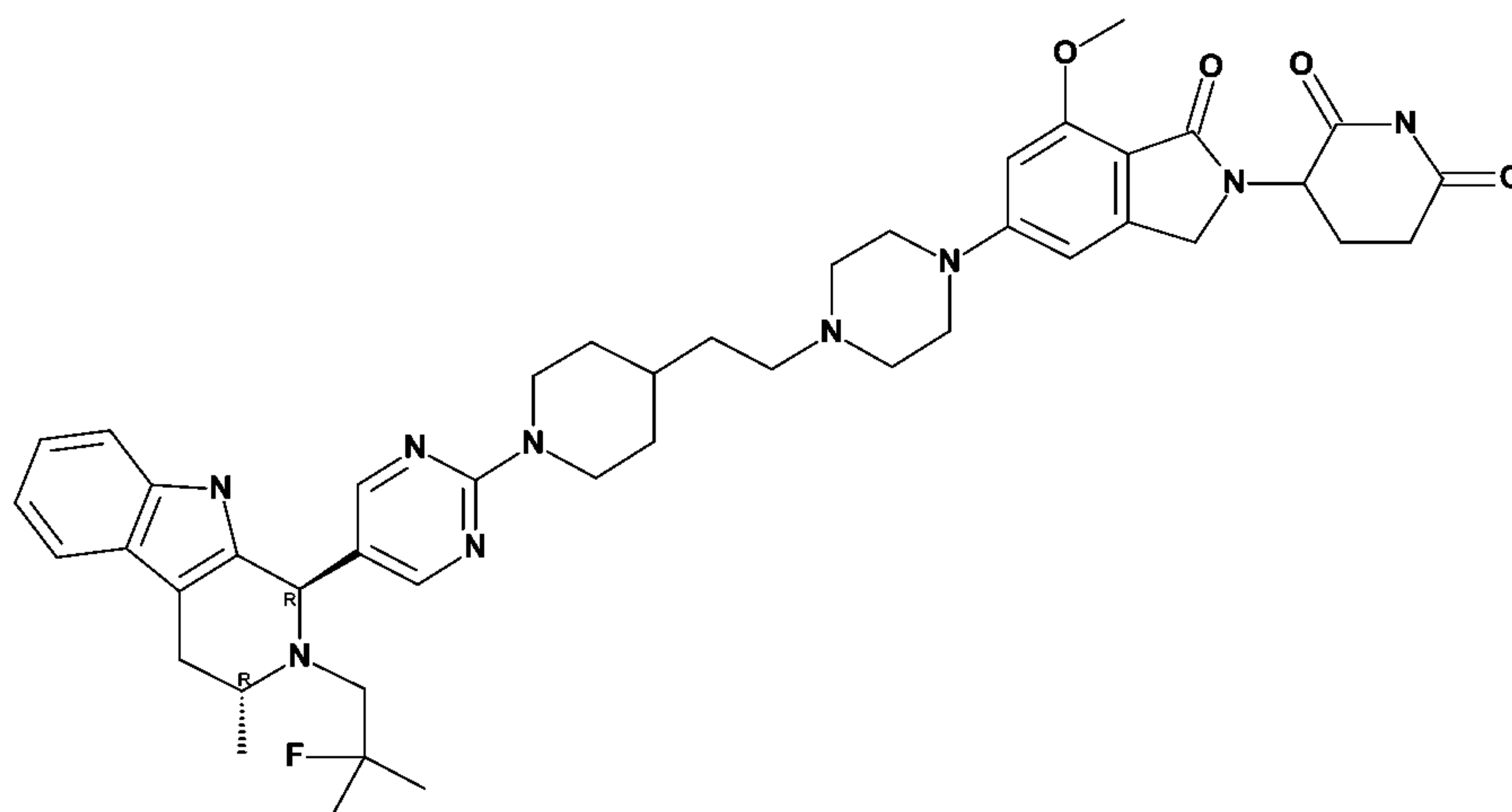
【0382】在 25°C 下，將 DIPEA（2.95 mL，16.9 mmol）一次性添加至在乙腈（2 mL）中的三級丁基 4-(3-(溴甲基)-5-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-甲酸酯（2.5 g，5.64 mmol）和 3-胺基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽（1.39 g，8.46 mmol）中。將所得溶液在 80°C 下攪拌 16 小時。將反應混合物通過玻璃纖維紙過濾，並將餅用 THF（3 x 20 mL）洗滌。將濾液濃縮並藉由快速二氧化矽層析法（洗脫梯度為 DCM 中的 0 至 50% EtOAc）進行純化，以提供呈白色固體之標題化合物（1.43 g，55%）； ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃, 24°C) 1.51 (9H, s), 2.11 - 2.25 (1H, m), 2.25 - 2.43 (1H, m), 2.74 - 2.96 (2H, m), 3.25-3.40 (4H, m), 3.60-3.72 (4H, m), 3.97 (3H, s), 4.23 (1H, d), 4.39 (1H, d), 5.10-5.22 (1H, m), 6.47 (1H, s), 6.55 (1H, s), 8.03 (1H, s)； m/z (ES+), [M+H]⁺ = 459.1。

中間體 12g：3-(7-甲氧基-1-側氧基-5-(哌啶-1-基)異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮雙甲酸鹽



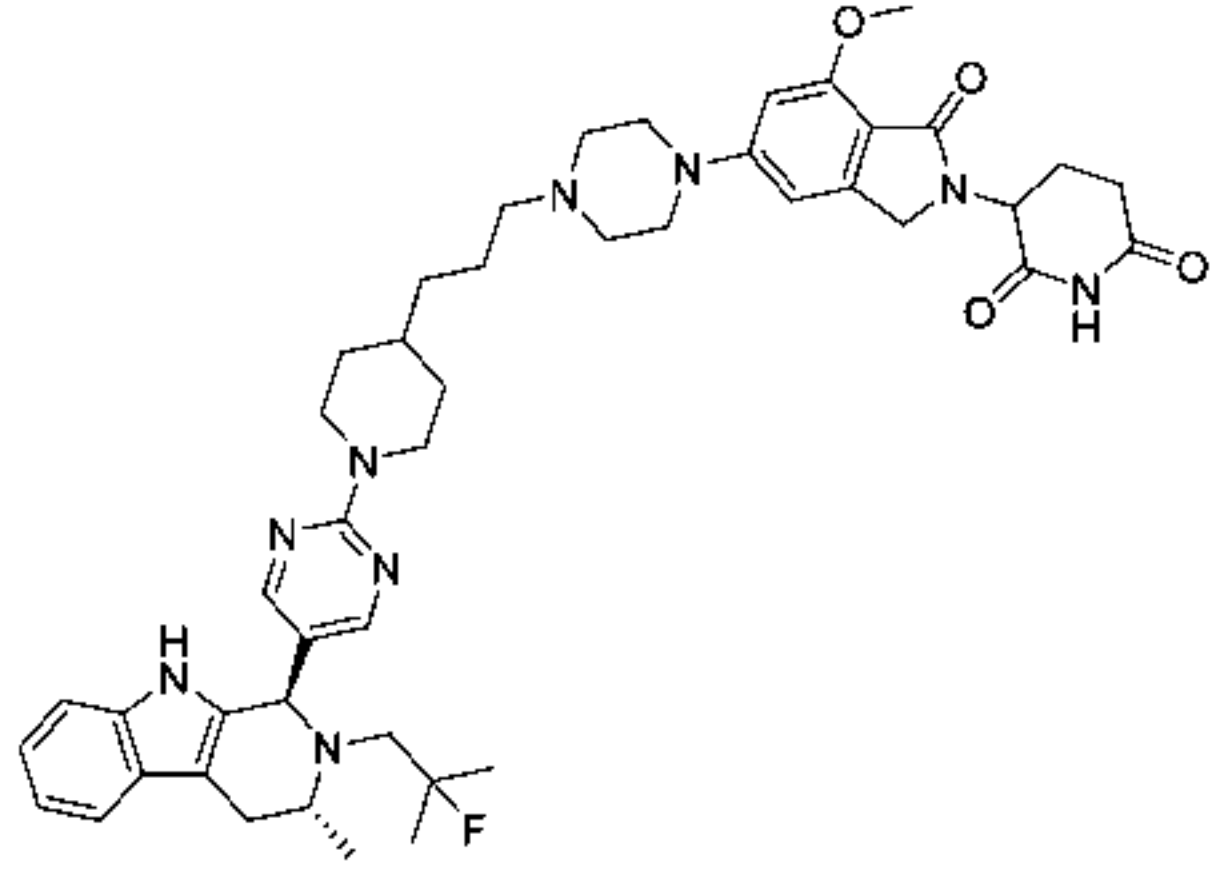
【0383】 將甲酸（1.43 g，31.2 mmol）添加至三級丁基4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-甲氧基-1-側氧基異吡啶啉-5-基)哌啶-1-甲酸酯（1.43 g，3.12 mmol）中。將所得溶液在RT下攪拌3小時。將反應混合物濃縮，並且將粗產物藉由快速C18-快速層析法（洗脫梯度為水（0.1%甲酸）中的0至30% MeCN）進行純化，以提供呈黑色固體之標題化合物（1.30 g，97%），其無需進一步純化即可用於下一步；¹H NMR (300 MHz, DMSO, 24°C) 1.85 - 1.99 (1H, m), 2.22 - 2.42 (1H, m), 2.51 - 2.65 (1H, m), 2.80 - 2.98 (1H, m), 3.10 - 3.26 (2H, m), 3.27 - 3.39 (1H, m), 3.40 - 3.57 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.06-4.18 (1H, m), 4.19 - 4.31 (1H, m), 4.91 - 5.03 (1H, m), 6.51-6.59 (1H, m), 6.61 - 6.69 (1H, m), 6.78 - 7.19 (4H, m), 8.19 (2H, d), 10.95 (1H, s)；*m/z*: ES+ [M+H]⁺ 359.1。

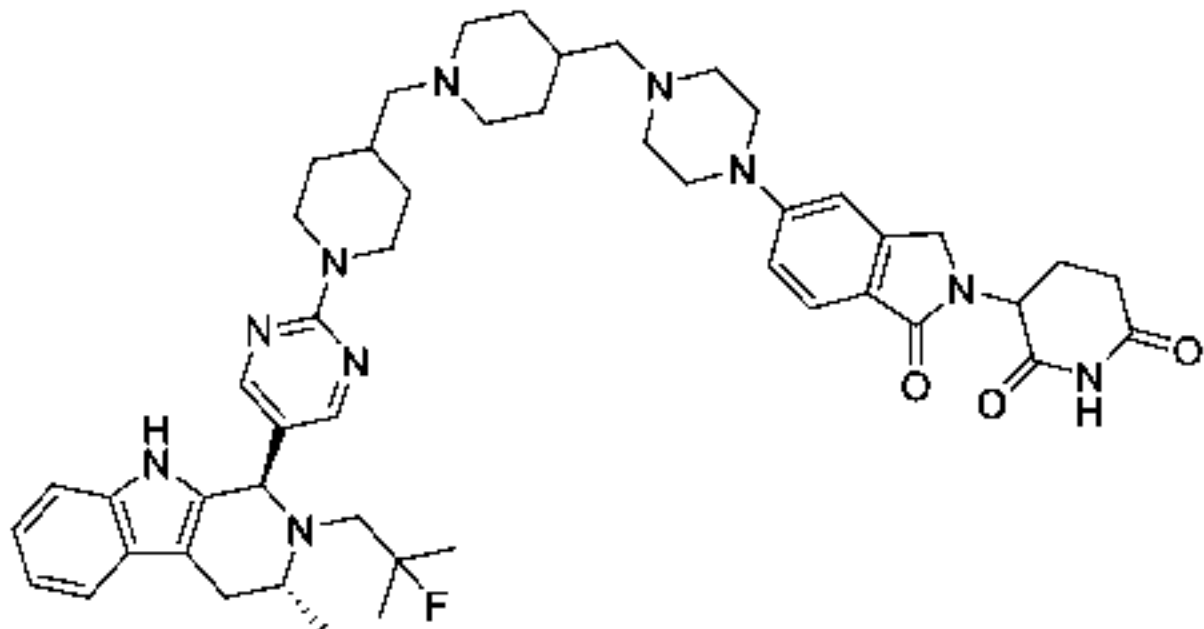
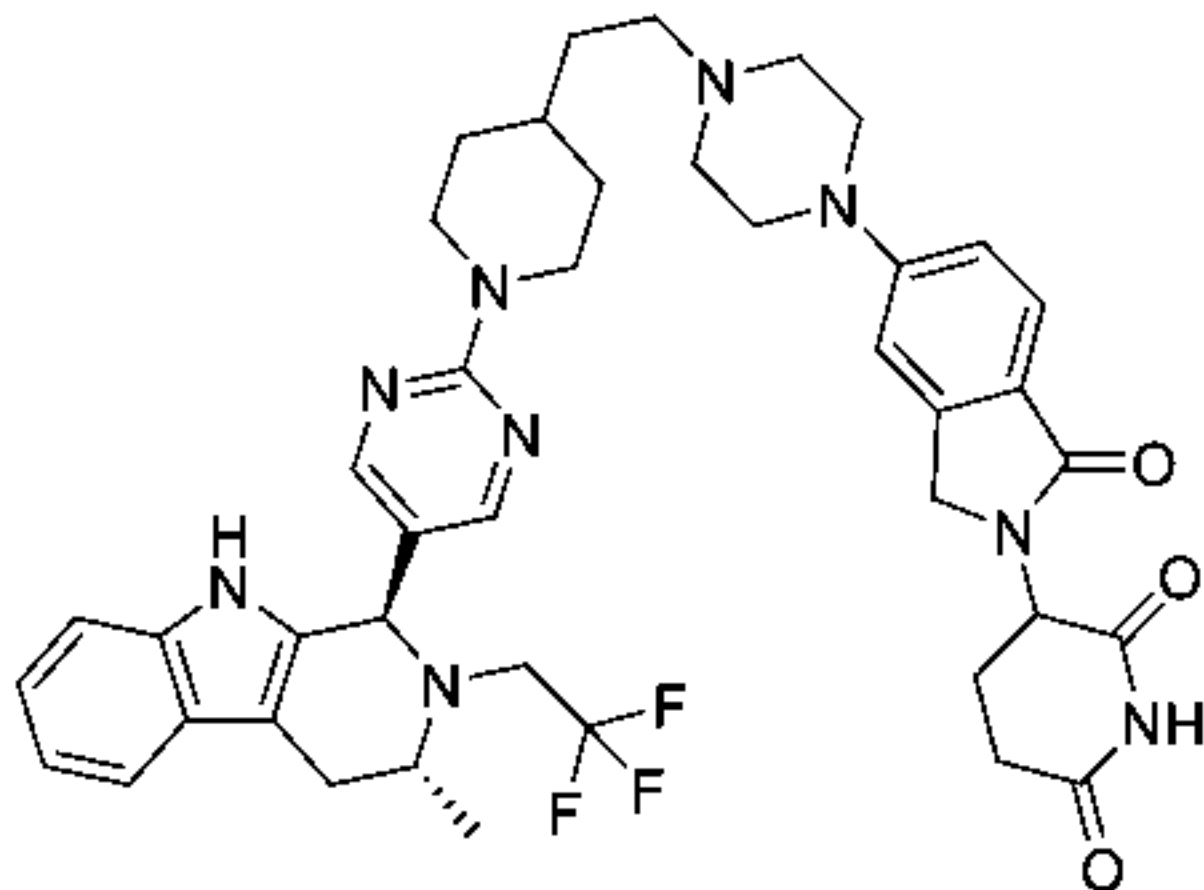
實例12：3-(5-{4-[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)乙基]哌啶-1-基}-7-甲氧基-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

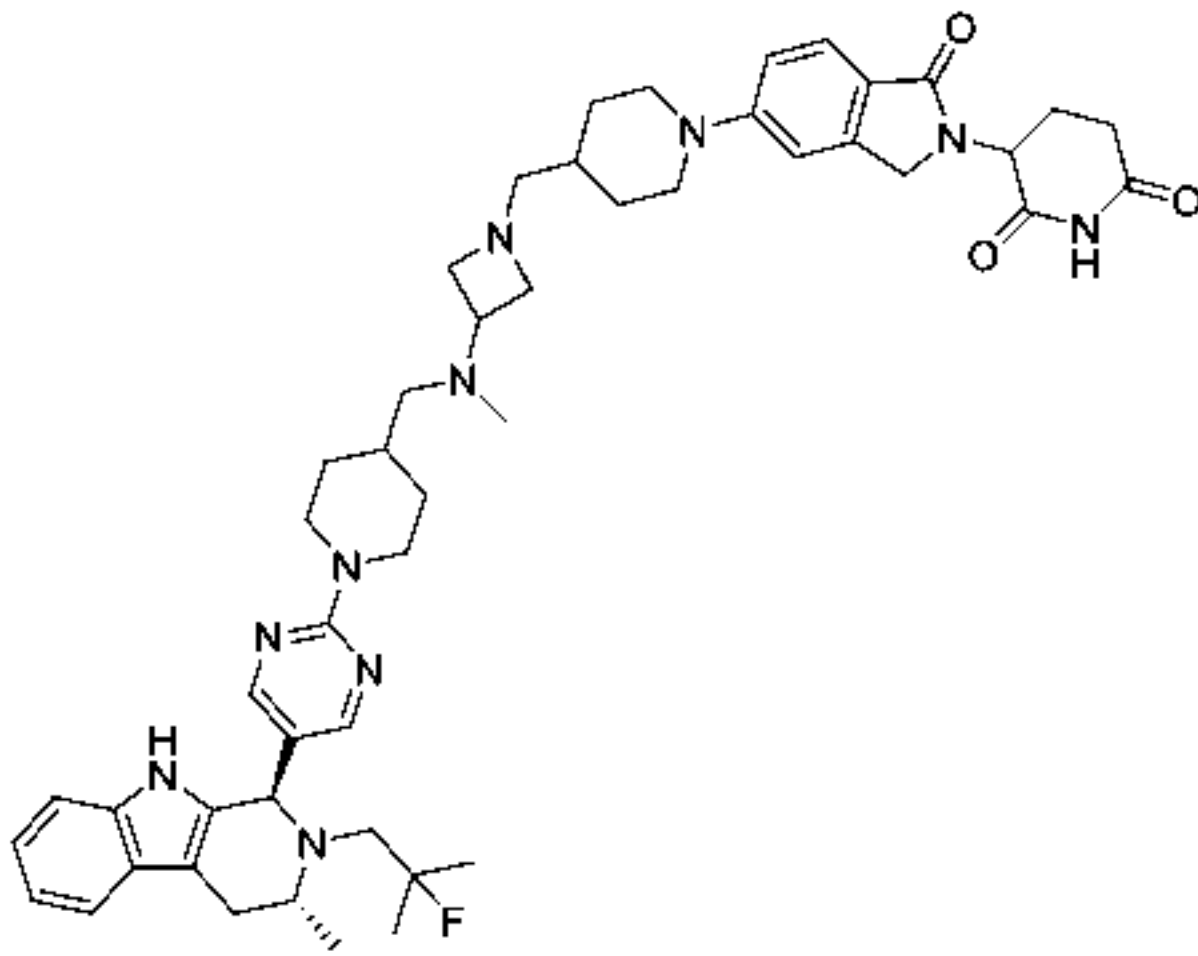
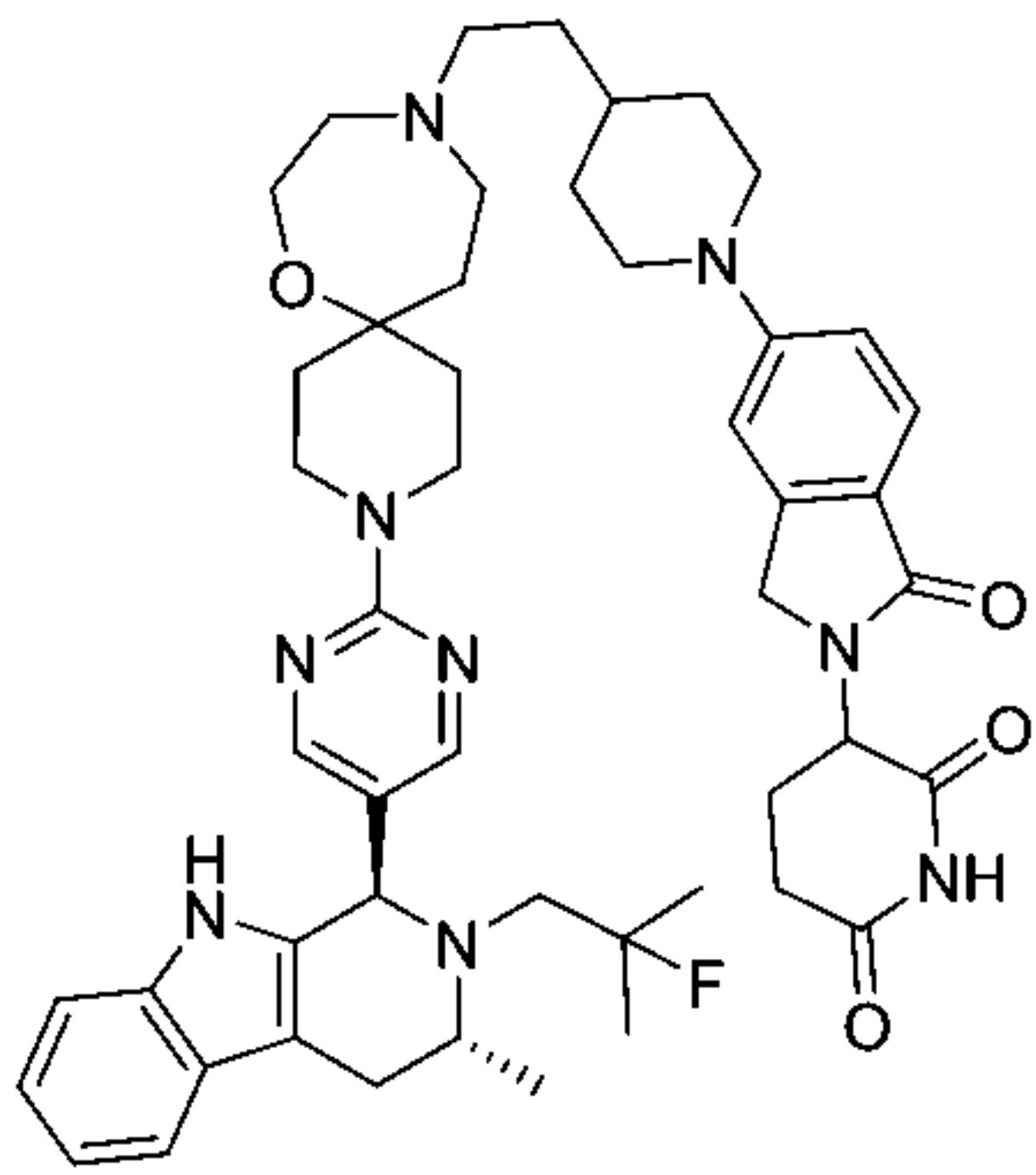


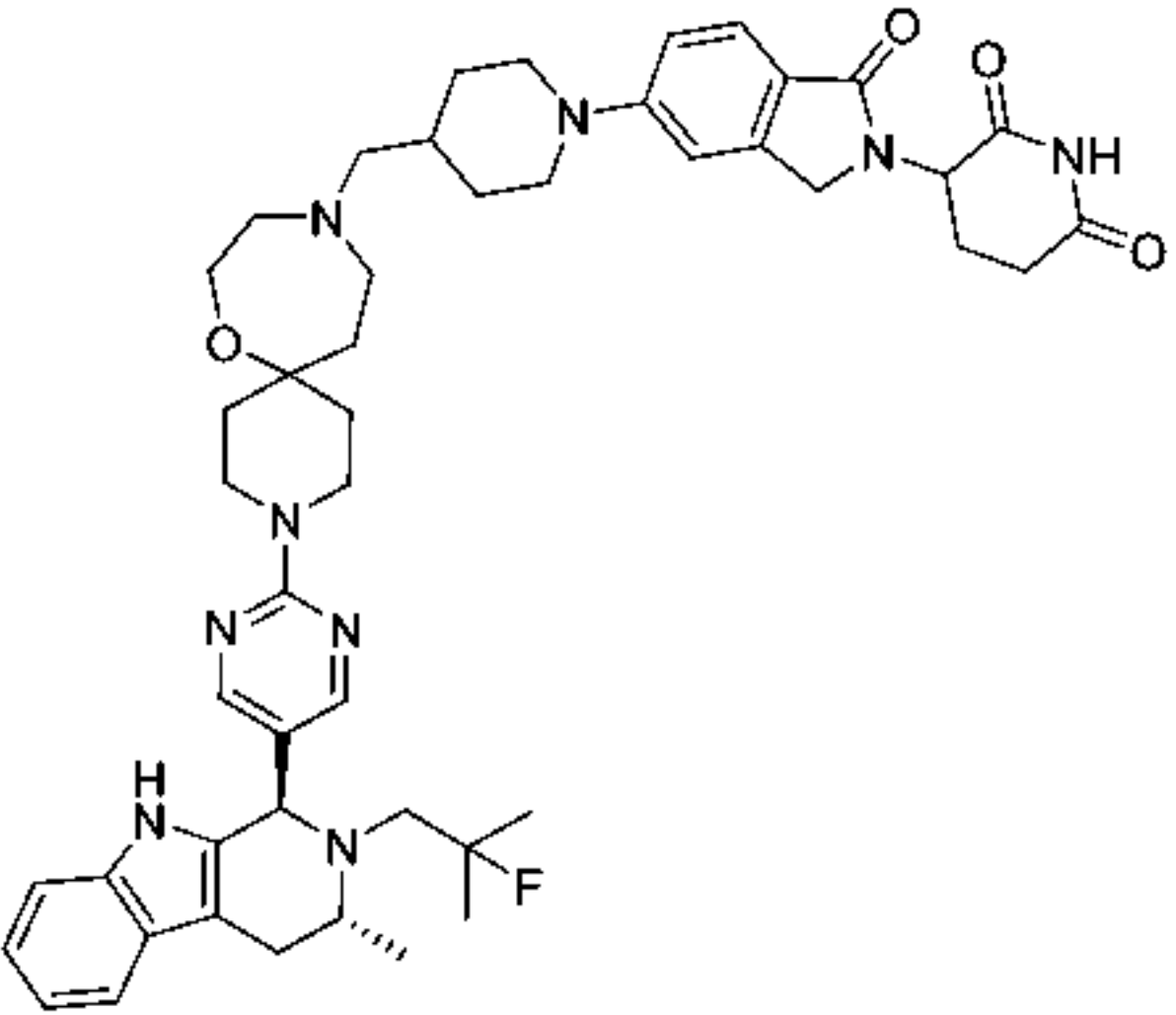
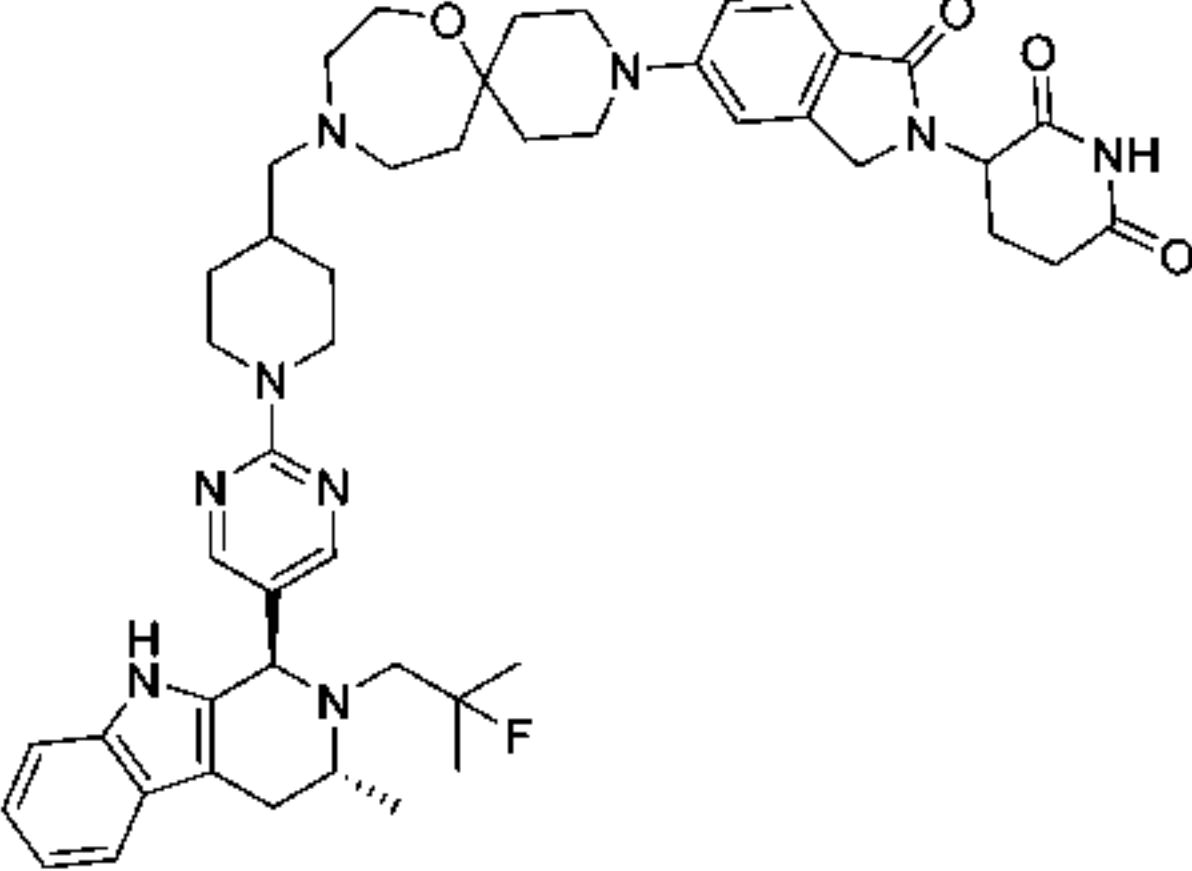
【0384】 在室溫在氮氣下，將粗製 3-(7-甲氧基-1-側氧基-5-(哌啶-1-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮雙甲酸鹽（ 190 mg ， 0.42 mmol ） 、 2-(1-(5-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)乙醛（ 100 mg ， 0.22 mmol ） 和乙酸鈉（ 53 mg ， 0.65 mmol ） 在 DCM（ 1.4 mL ） 和 MeOH（ 0.7 mL ） 中的溶液攪拌 2 小時。添加三乙醯氧基氫硼酸鈉（ 137 mg ， 0.65 mmol ），並將所得溶液在 20°C 下攪拌 10 min。將反應用鹽水（ 200 mL ） 稀釋，並用 DCM（ 3 x 50 mL ） 萃取。將合併的有機物經 MgSO₄ 乾燥，過濾並蒸發至乾。將粗產物藉由製備型 HPLC（沃特斯 XSelect CSH C18 ODB 柱，5 μ 二氧化矽，30 mm 直徑，100 mm 長度），使用水（含有（按體積計）1% NH₄OH（28%-30%在 H₂O 中））與 MeCN（50%-95%梯度）的極性遞減混合物作為洗脫劑進行純化。將含有所需化合物的級分冷蒸發，將所得混合物用鹽水（ 30 mL ） 稀釋，並用 DCM（ 3 x 20 mL ） 萃取。使合併的有機物穿過相分離柱，並在減壓下濃縮，以提供呈白色固體之標題化合物（ 70 mg ， 40% ） ； ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 1.09 (5H, d), 1.28 (4H, d), 1.37 - 1.5 (5H, m), 1.60 (1H, s), 1.74 (2H, d), 1.86 - 1.97 (1H, m), 2.21 - 2.44 (5H, m), 2.54 - 2.98 (7H, m), 3.08 - 3.21 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.11 (1H, d), 4.23 (1H, d), 4.61 (2H, d), 4.85 - 5.02 (2H, m), 6.48 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.92 - 7.1 (2H, m), 7.28 (1H, d), 7.44 (1H, d), 8.10 (2H, s), 10.71 (1H, s), 10.88 (1H, s)，6 個質子因 DMSO 和或水峰而模糊； *m/z*: ES+ [M+H]⁺ 806.4。

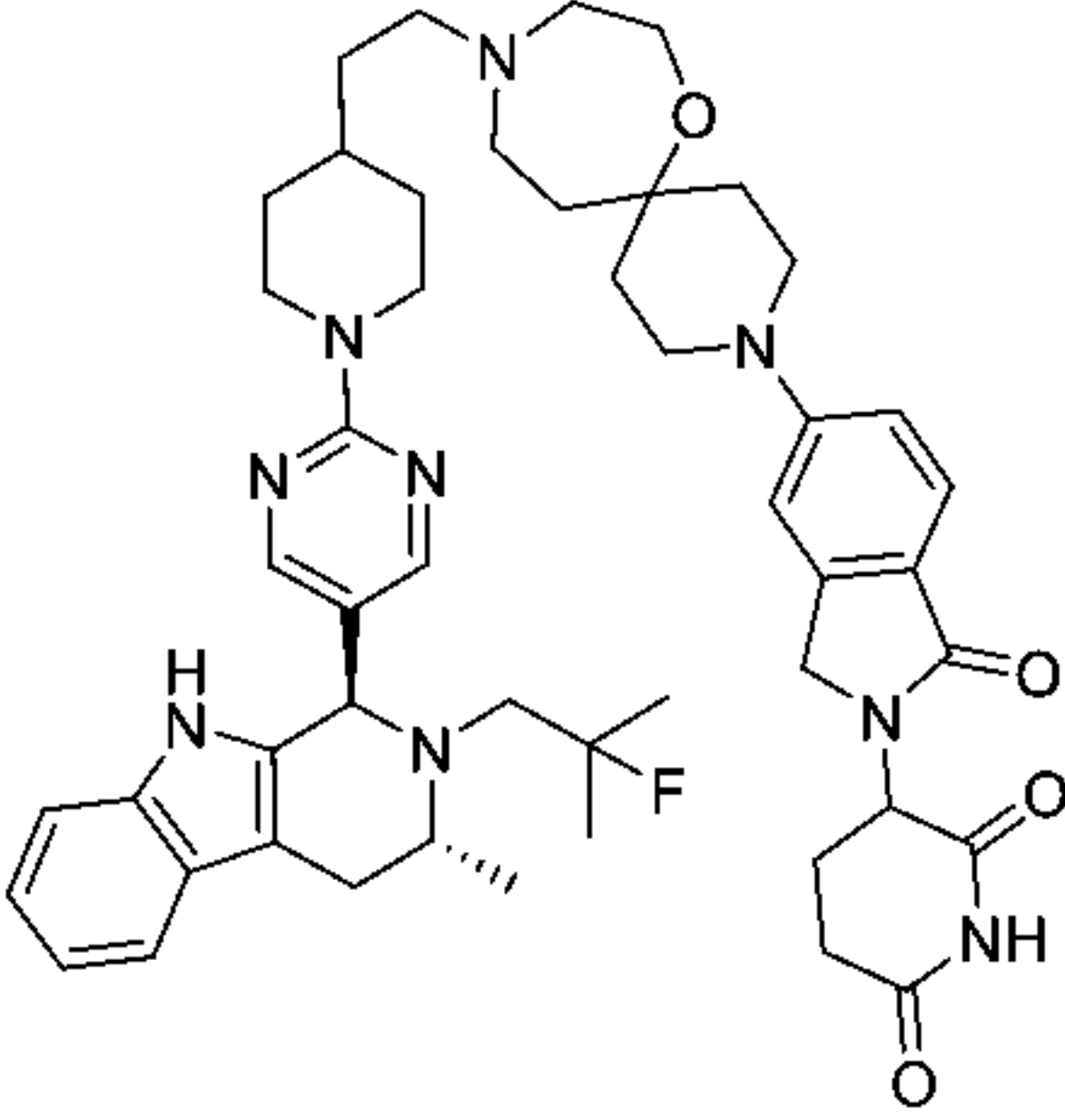
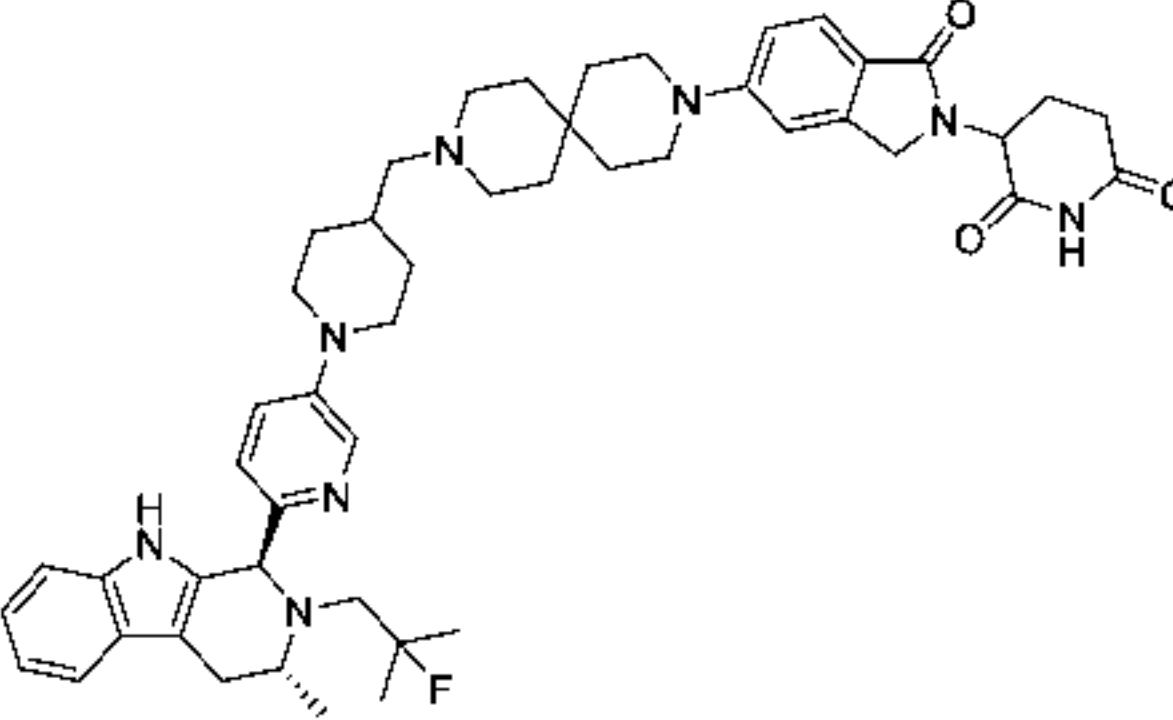
【0385】 使用與上述那些類似的合成方法製備實例13至41（下表）。

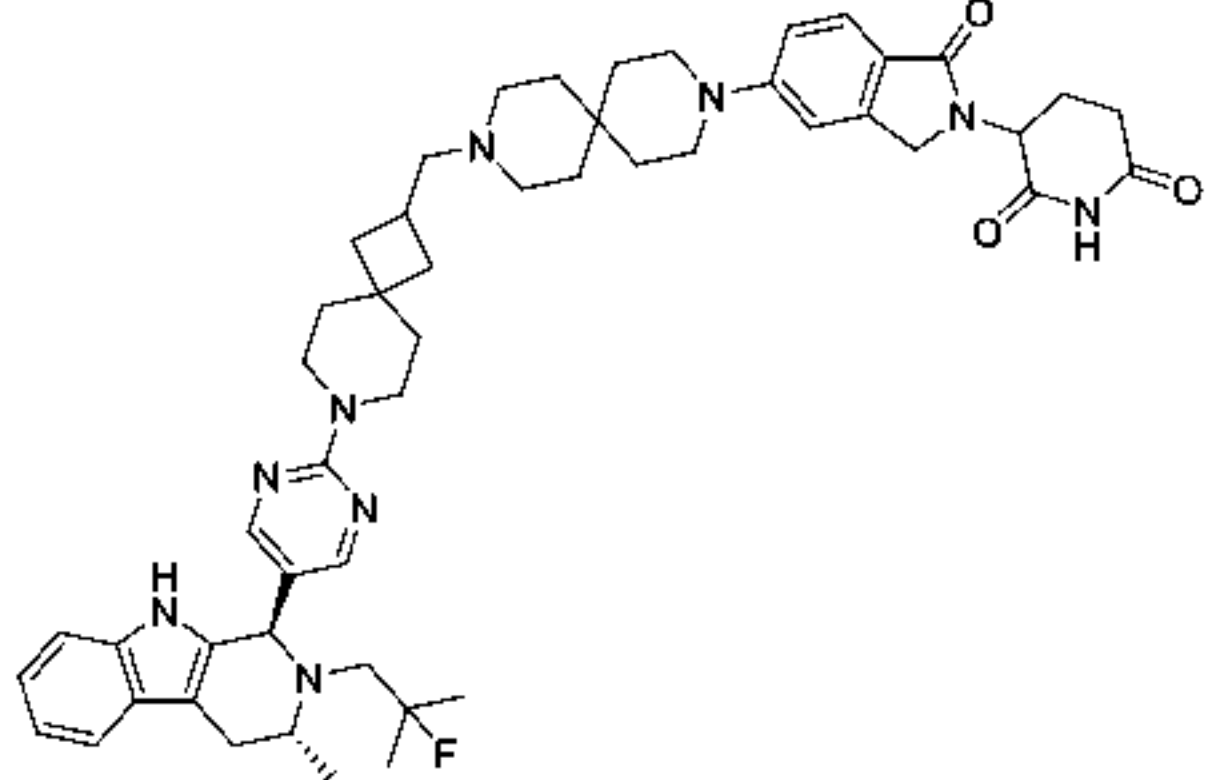
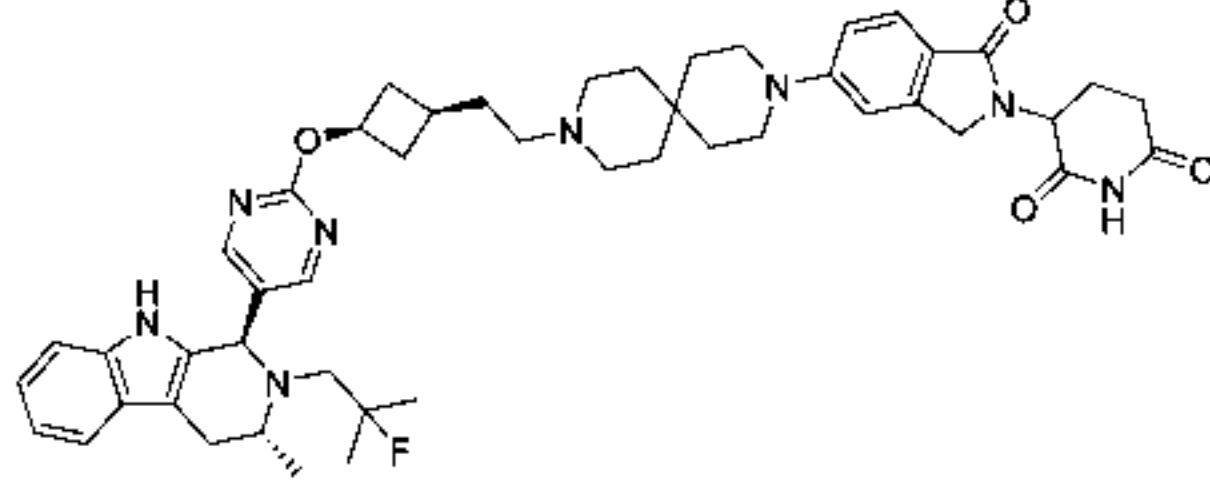
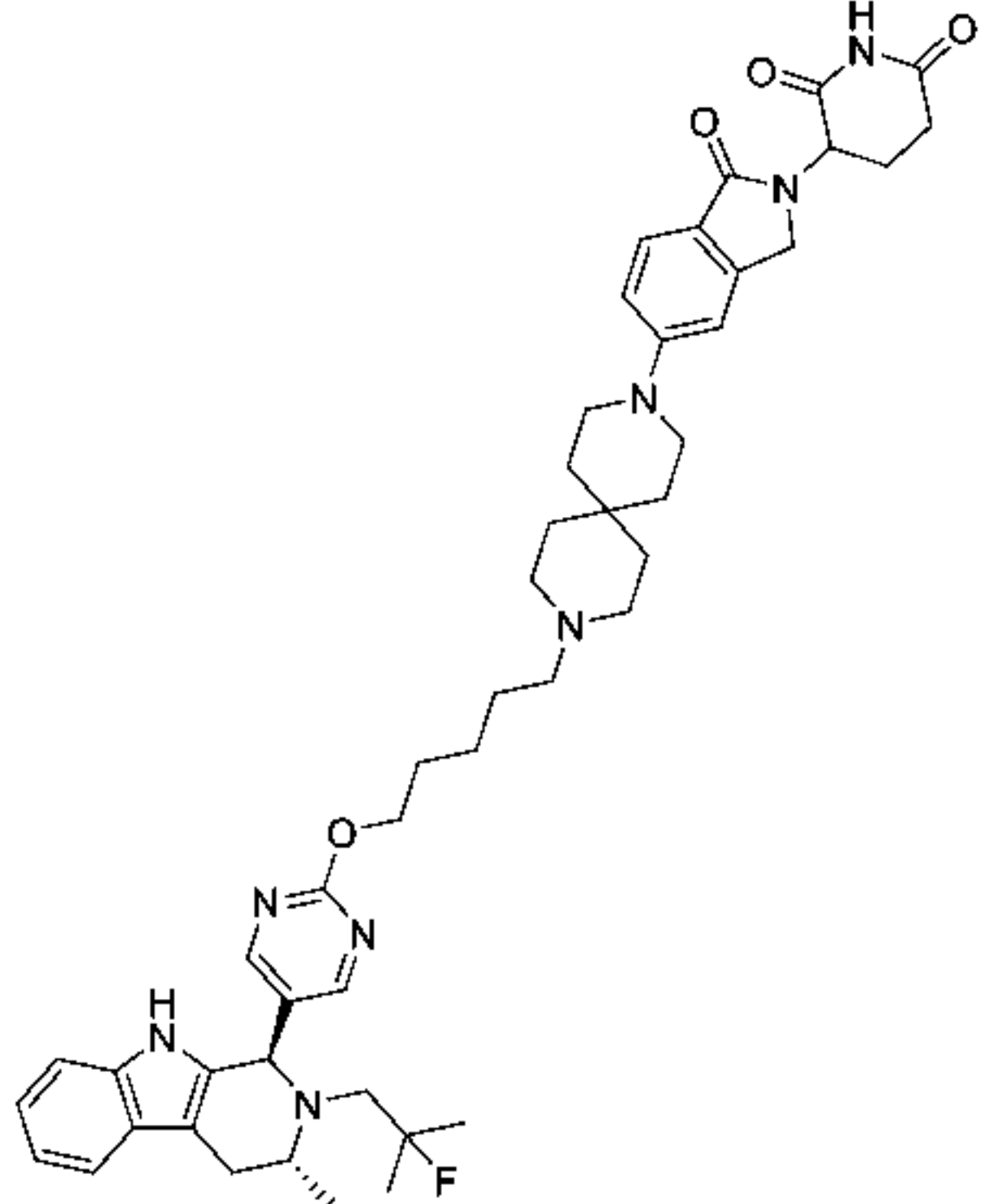
實例編號	結構	名稱	¹ H NMR	LCMS
13		3-(5-{4-[3-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶-1-	¹ H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 0.87 - 1.03 (2H, m), 1.08 (3H, d), 1.16 - 1.55 (12H, m), 1.68 (2H, d), 1.73 - 1.9 (2H, m), 1.9 - 2 (1H, m),	<i>m/z</i> : ES+ [M+H] ⁺ = 820.5

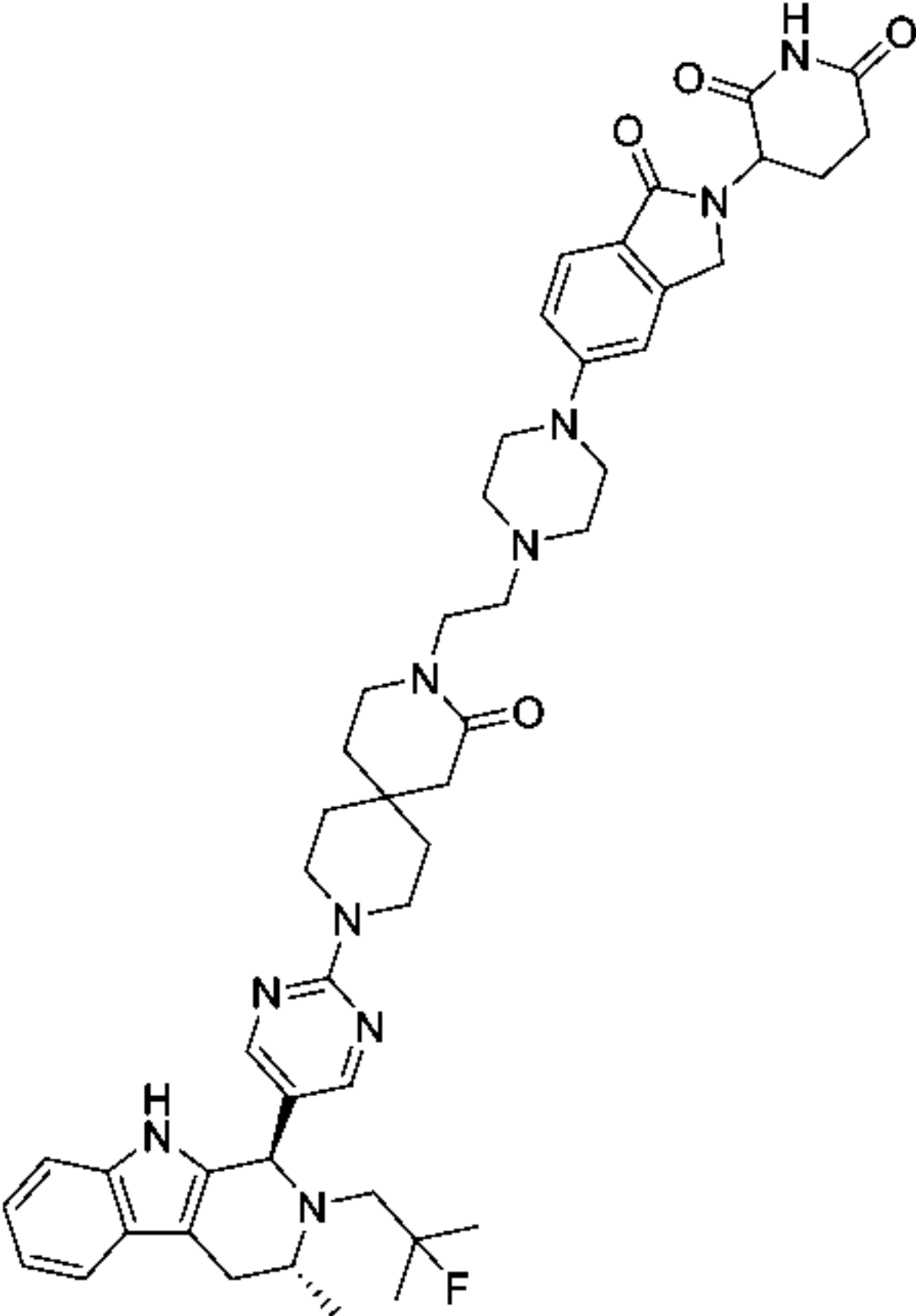
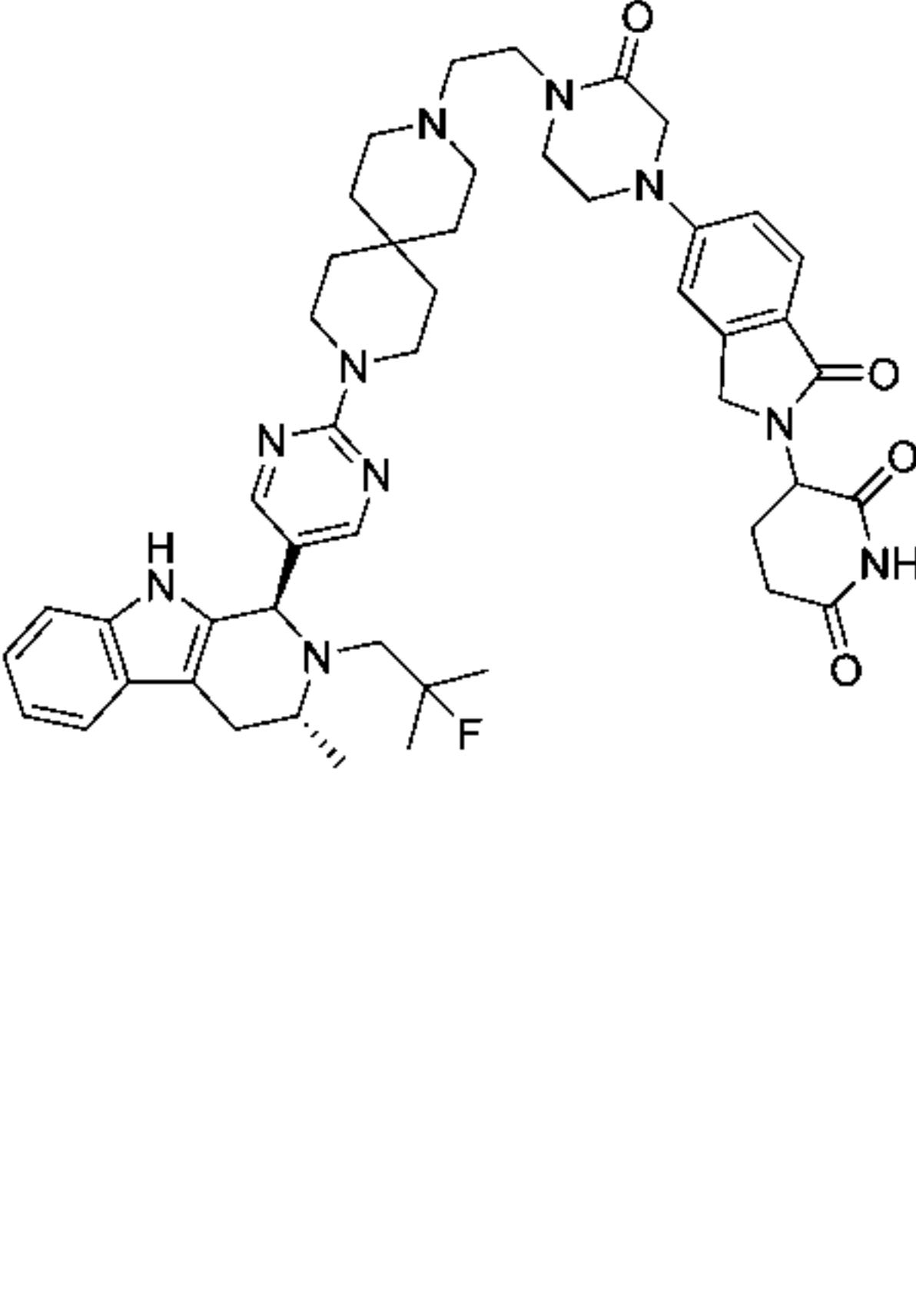
		基]嘧啶-2-基} 哌啶-4-基)丙 基]哌啶-1- 基}-7-甲氧基 -1-側氧基-1,3- 二氫-2H-異吲 哚-2-基)哌啶 -2,6-二酮	2.27 - 2.45 (5H, m), 2.56 - 2.96 (7H, m), 3.08 - 3.2 (1H, m), 3.23 (1H, d), 3.36 (1H, d), 3.55 (1H, s), 4.12 - 4.37 (2H, m), 4.41 (1H, s), 4.60 (2H, d), 4.91 (1H, s), 5.03 (1H, dd), 6.67 (2H, d), 6.91 - 7.02 (1H, m), 7.02 - 7.13 (1H, m), 7.27 (1H, d), 7.45 (2H, dd), 8.08 (2H, s), 10.70 (1H, s), 10.91 (1H, s) , 2 x 脂肪 族CH訊號因DMSO峰 而模糊	
14		3-{5-[4-({1-[(1- {5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙 基)-3-甲基 -2,3,4,9-四氫 -1H-β-咔啉-1- 基]嘧啶-2-基} 哌啶-4-基)甲 基]哌啶-4-基} 甲基)哌啶-1- 基]-1-側氧基 -1,3-二氫-2H- 異吲哚-2-基}哌 啶-2,6-二酮	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , 30°C) 1.09 (3H, d), 1.11 - 1.34 (10H, m), 1.46 (3H, d), 1.67 - 1.94 (7H, m), 2.11 - 2.26 (5H, m), 2.26 - 2.42 (1H, m), 2.46 - 2.74 (7H, m), 2.74 - 2.98 (6H, m), 3.19 - 3.37 (4H, m), 4.25 (1H, d), 4.41 (1H, d), 4.71 (2H, d), 4.99 (1H, s), 5.19 (1H, dd), 6.87 (1H, s), 6.93 - 7.02 (1H, m), 7.07 - 7.19 (2H, m), 7.26 - 7.31 (1H, m), 7.51 (1H, d), 7.64 (1H, s), 7.73 (1H, d), 7.77 - 7.98 (1H, m), 8.17 (2H, s)	<i>m/z</i> : ES+ [M+H] + = 859.7
15		3-(5-{4-[2-(1-{5 -[(1R,3R)-3-甲 基-2-(2,2,2-三 氟乙 基)-2,3,4,9-四 氫-1H-β-咔啉 -1-基]嘧啶-2- 基}哌啶-4-基) 乙基]哌啶-1-	¹ H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) 1.01 - 1.16 (5H, m), 1.35 - 1.49 (2H, m), 1.52 - 1.67 (1H, m), 1.74 (2H, d), 1.91 - 2.03 (1H, m), 2.26 - 2.42 (3H, m), 2.46 - 2.49 (2H, m), 2.52 - 2.64 (3H, m), 2.66 - 2.78 (1H, m), 2.78 - 2.95 (3H, m), 2.94 -	<i>m/z</i> (ES+), [M+H] + = 784.4

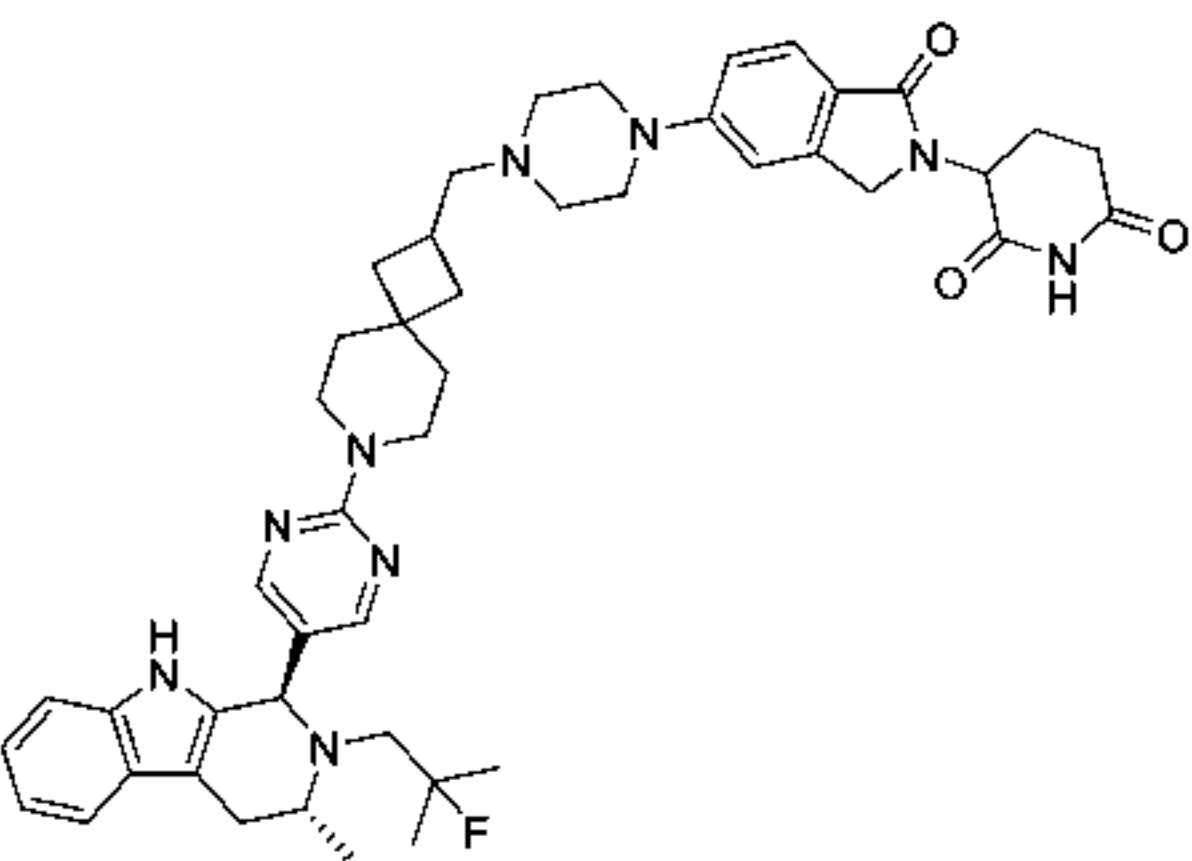
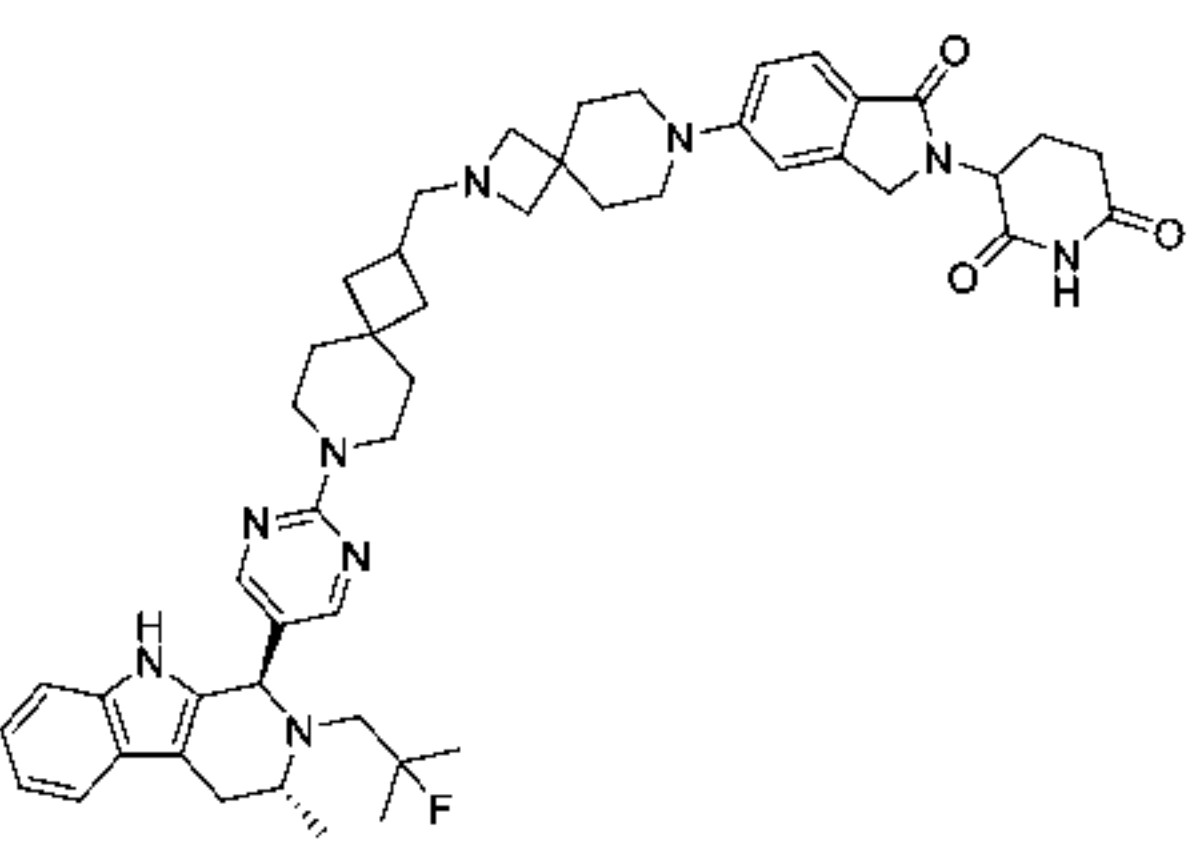
		基}-1-側氧基 -1,3-二氫-2H- 異吡啶-2-基)哌 啉-2,6-二酮	3.14 (1H, m), 3.18 (2H, d), 3.23 - 3.32 (4H, m), 3.44 - 3.62 (1H, m), 4.20 (1H, d), 4.33 (1H, d), 4.62 (2H, d), 4.89 (1H, s), 4.99 - 5.11 (1H, m), 6.94 - 7.13 (4H, m), 7.29 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.48 - 7.57 (1H, m), 8.06 (2H, s), 10.74 (1H, s), 10.95 (1H, s)	
16		3-(5-{4-[(3-{[(1 -5-[(1R,3R)-2- (2-氟-2-甲基丙 基)-3-甲基 -2,3,4,9-四氫 -1H-β-咔啉-1- 基]嘧啶-2-基} 哌啉-4-基)甲 基](甲基)胺基} 氮雜環丁烷-1- 基)甲基]哌啉 -1-基}-1-側氧 基-1,3-二氫 -2H-異吡啶-2- 基)哌啉-2,6-二 酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO, 25°C) 0.84 - 1.01 (3H, m), 1.08 (3H, d), 1.13 - 1.32 (6H, m), 1.34 - 1.51 (5H, m), 1.69 - 1.74 (5H, m), 1.97 (6H, d), 2.26 - 2.49 (3H, m), 2.53 - 2.97 (12H, m), 3.13 (1H, s), 3.83 (2H, d), 4.18 (1H, d), 4.30 (1H, d), 4.60 (2H, d), 4.91 (1H, s), 4.99 - 5.08 (1H, m), 6.93 - 7.09 (4H, m), 7.27 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.48 (1H, d), 8.09 (2H, s), 10.73 (1H, s), 10.94 (1H, s)	m/z (ES+), [M+H] + = 859.5
17		3-(5-{4-[2-(3-{5 -[(1R,3R)-2-(2- 氟-2-甲基丙 基)-3-甲基 -2,3,4,9-四氫 -1H-β-咔啉-1- 基]嘧啶-2- 基}-7-氧雜 -3,10-二氮雜螺 [5.6]十二烷-10- 基)乙基]哌啉 -1-基}-1-側氧 基-1,3-二氫	¹ H NMR (300 MHz, DMSO, 26°C) 1.08 (3H, d), 1.13 - 1.57 (15H, m), 1.65 - 1.83 (6H, m), 1.91 - 2.01 (1H, m), 2.29 - 2.47 (4H, m), 2.57 - 2.69 (2H, m), 2.70 - 3.00 (4H, m), 3.07 - 3.28 (3H, m), 3.33 (3H, s), 3.57 - 3.65 (2H, m), 3.85 (2H, d), 4.13 - 4.39 (4H, m), 4.92 (1H, s), 4.98 - 5.10 (1H, m), 6.92 - 7.11 (4H, m), 7.28 (1H, d), 7.40 - 7.54 (2H, m), 8.09 (2H, s),	m/z (ES+), [M+H] + = 860.5

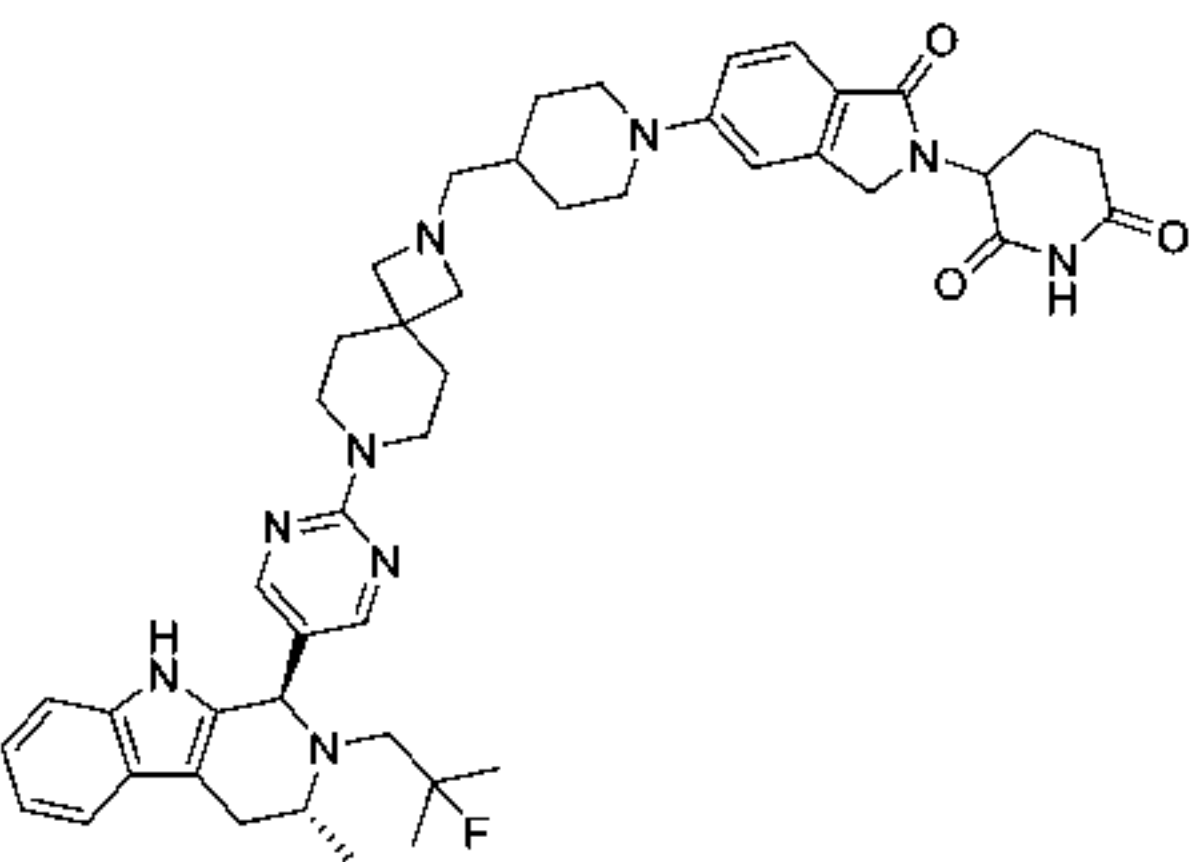
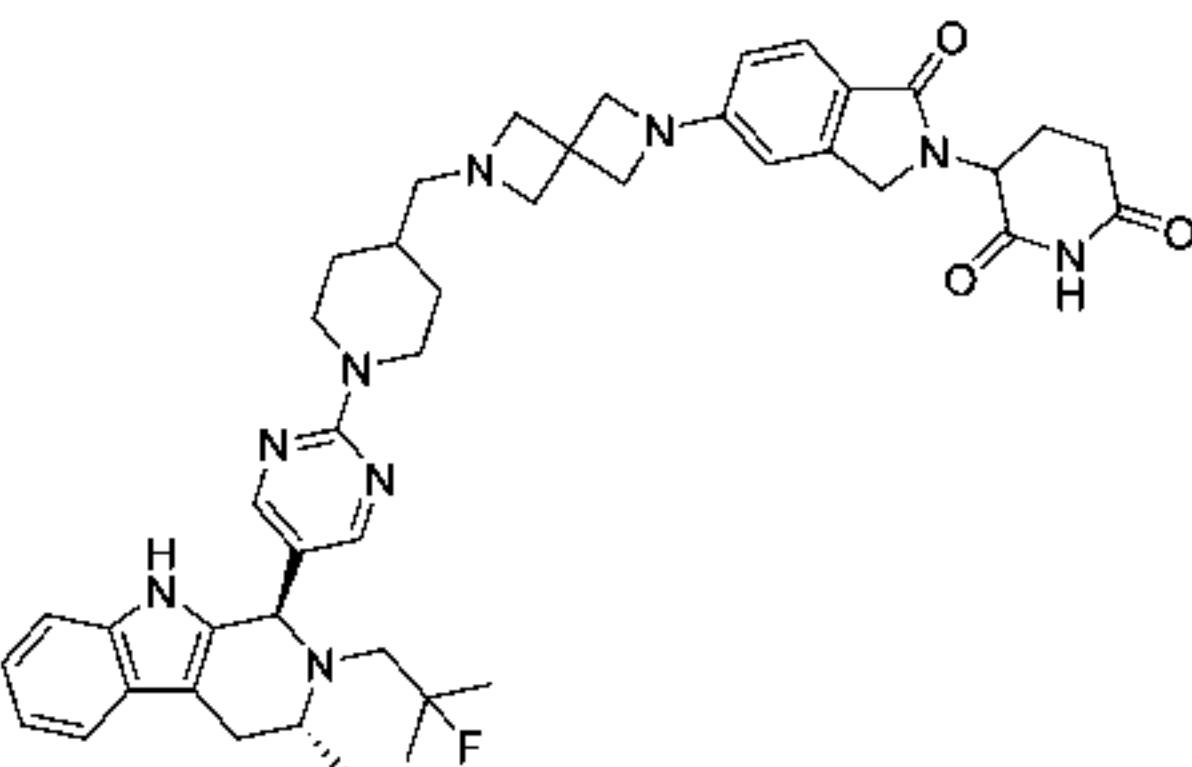
		-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮	10.73 (1H, s), 10.94 (1H, s)	
18		3-(5-{4-[(3-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-7-氧杂-3,10-二氮杂螺[5.6]十二烷-10-基)甲基]哌啶-1-基}-1-侧氧基-1,3-二氢-2H-异吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮	¹ H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) 1.05 - 1.49 (13H, m), 1.67 - 1.82 (7H, m), 1.88 - 2.02 (2H, m), 2.18 - 2.42 (4H, m), 2.53 - 2.70 (4H, m), 2.71 - 3.05 (5H, m), 3.09 - 3.19 (1H, m), 3.18 - 3.32 (3H, m), 3.59 - 3.65 (2H, m), 3.81 - 3.91 (2H, m), 4.13 - 4.38 (4H, m), 4.92 (1H, s), 4.99 - 5.11 (1H, m), 6.92 - 7.11 (4H, m), 7.28 (1H, d), 7.39 - 7.56 (2H, m), 8.10 (2H, s), 10.74 (1H, s), 10.95 (1H, s)	m/z (ES+), [M+H] ⁺ = 846.5
19		3-(5-{10-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-7-氧杂-3,10-二氮杂螺[5.6]十二烷-3-基}-1-侧氧基-1,3-二氢-2H-异吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮	¹ H (400 MHz, DMSO, 30°C) 0.93 - 1.03 (2H, m), 1.09 (3H, d), 1.28 (3H, d), 1.42 (3H, d), 1.46 - 1.54 (2H, m), 1.67 - 1.86 (7H, m), 1.91 - 2.01 (1H, m), 2.18 - 2.25 (2H, m), 2.36 - 2.42 (1H, m), 2.54 - 2.65 (3H, m), 2.7 - 2.97 (4H, m), 3.09 - 3.22 (3H, m), 3.5 - 3.58 (2H, m), 3.59 - 3.65 (2H, m), 4.19 (1H, d), 4.32 (1H, d), 4.61 (2H, d), 4.91 (1H, s), 5.03 (1H, dd), 6.94 - 7.11 (4H, m), 7.27 (1H, d), 7.46 (2H, dd), 8.09 (2H, s), 10.70 (1H, s), 10.91 (1H, s), 5 个质子因 DMSO 和/或水峰而模糊	m/z: ES+ [M+H] ⁺ = 846.5

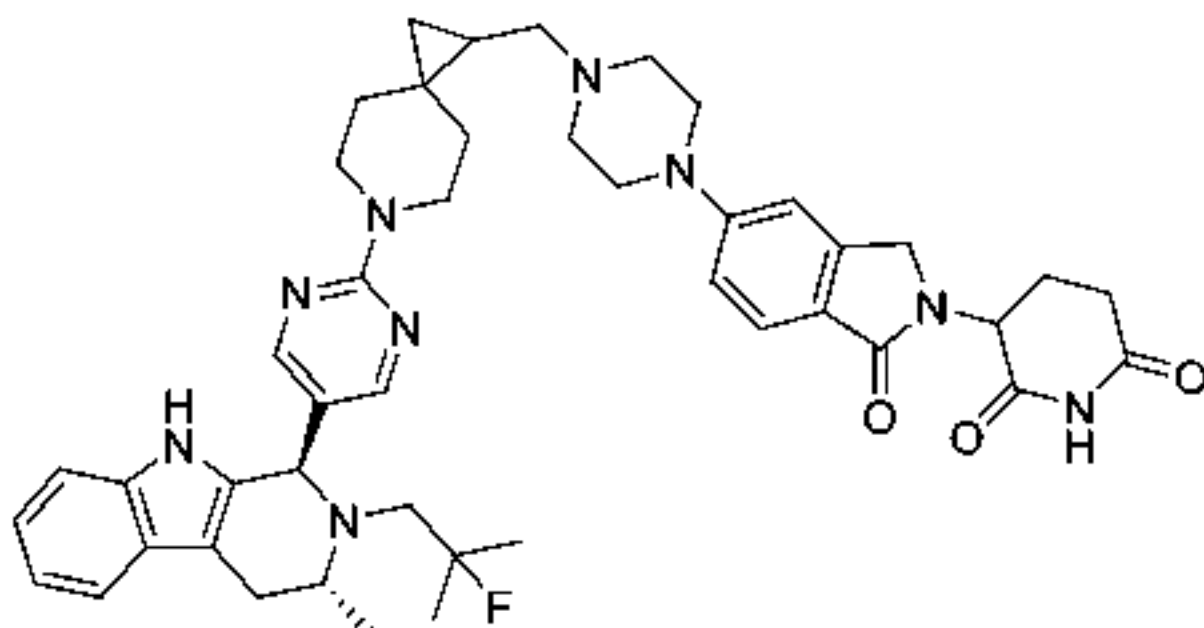
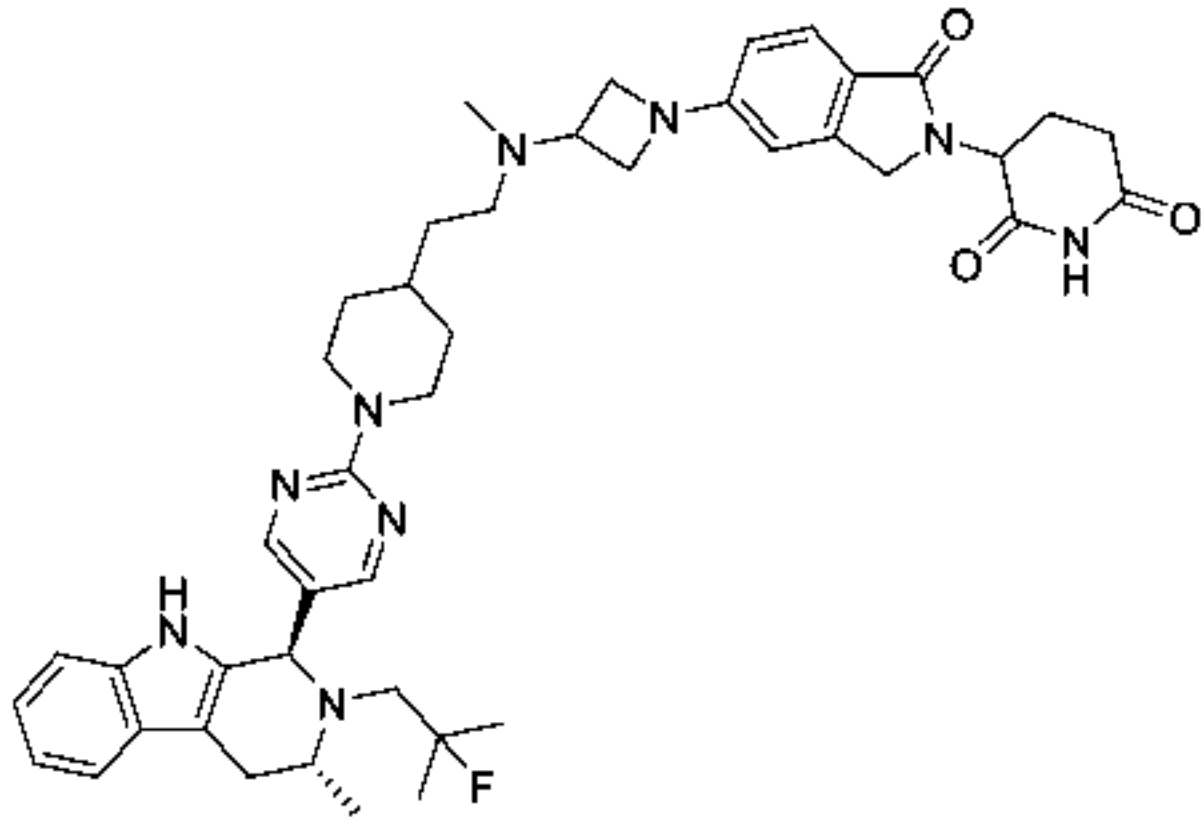
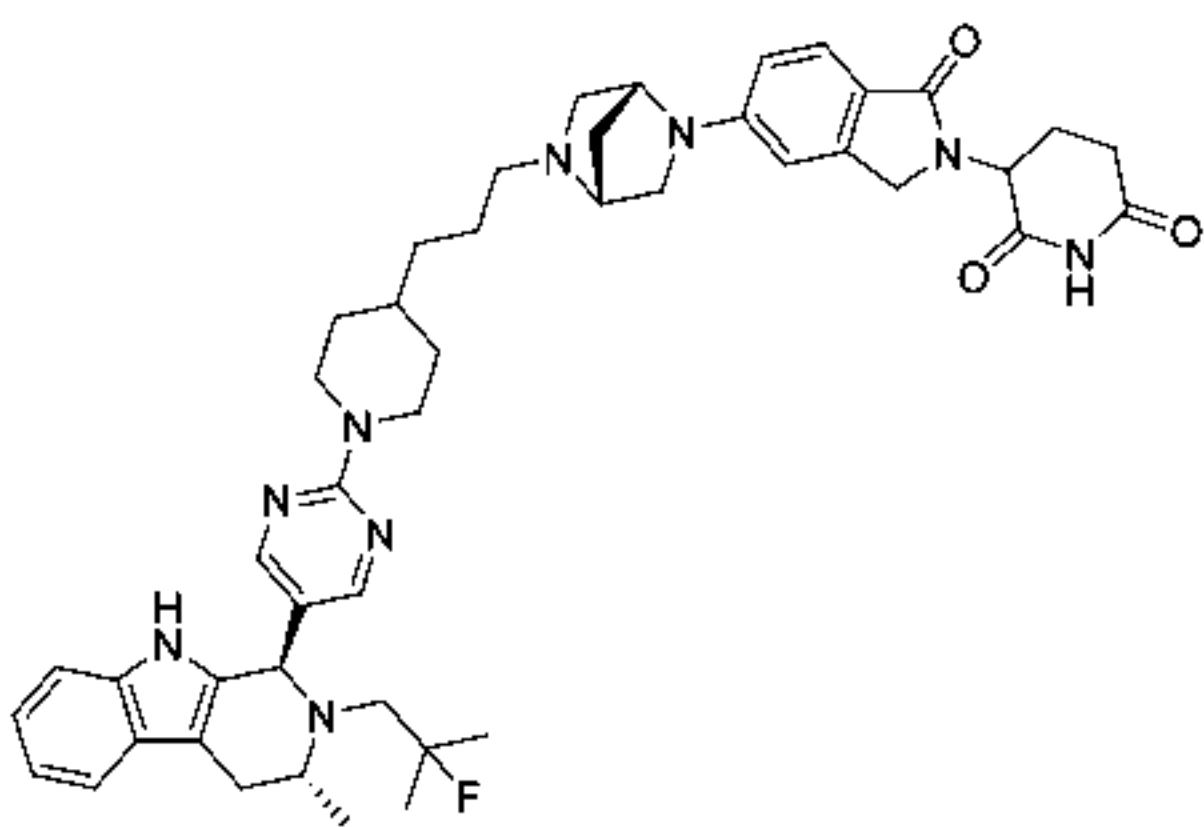
20		3-(5-{10-[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2- -氟-2-甲基丙 基)-3-甲基 -2,3,4,9-四氢 -1H-β-吡啶-1- 基]嘧啶-2-基} 哌啶-4-基)乙 基]-7-氧杂 -3,10-二氮杂螺 [5.6]十二烷-3- 基}-1-侧氧基 -1,3-二氢-2H- 异吡啶-2-基)哌 啶-2,6-二酮	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , 30°C) 1.10 (3H, d), 1.13 - 1.25 (3H, m), 1.30 (3H, d), 1.46 (7H, d), 1.71 - 1.79 (2H, m), 1.81 - 1.91 (4H, m), 2.15 - 2.23 (1H, m), 2.25 - 2.39 (1H, m), 2.43 - 2.73 (10H, m), 2.75 - 2.94 (4H, m), 3.19 - 3.32 (3H, m), 3.47 - 3.56 (2H, m), 3.66 - 3.73 (2H, m), 4.23 (1H, d), 4.39 (1H, d), 4.65 - 4.74 (2H, m), 4.99 (1H, s), 5.18 (1H, dd), 6.83 - 6.89 (1H, m), 6.94 - 7 (1H, m), 7.08 - 7.13 (1H, m), 7.14 - 7.19 (1H, m), 7.28 (1H, s), 7.48 - 7.54 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.70 (1H, d), 7.88 (1H, s), 8.17 (2H, s)	m/z: ES+ [M+H] + = 860.6
21		3-(5-{9-[(1-{6-[(1S,3R)-2-(2-氟 -2-甲基丙基)-3- 甲基-2,3,4,9-四 氢-1H-β-吡啶 -1-基]吡啶-3- 基}哌啶-4-基) 甲基]-3,9-二氮 杂螺[5.5]十一 烷-3-基}-1-侧 氧基-1,3-二氢 -2H-异吡啶-2- 基)哌啶-2,6-二 酮	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , 30°C) 1.19 - 1.44 (9H, m), 1.51 - 1.72 (11H, m), 1.86 (2H, d), 2.11 - 2.45 (8H, m), 2.54 - 2.99 (8H, m), 3.22 - 3.34 (4H, m), 3.32 - 3.48 (1H, m), 3.57 - 3.71 (2H, m), 4.23 (1H, d), 4.40 (1H, d), 5.03 (1H, s), 5.18 (1H, dd), 6.86 (1H, s), 6.97 (1H, dd), 7.05 (1H, td), 7.11 (1H, td), 7.19 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.22 (1H, d), 8.51 (1H, s)	m/z: ES+ [M+H] + = 829.6

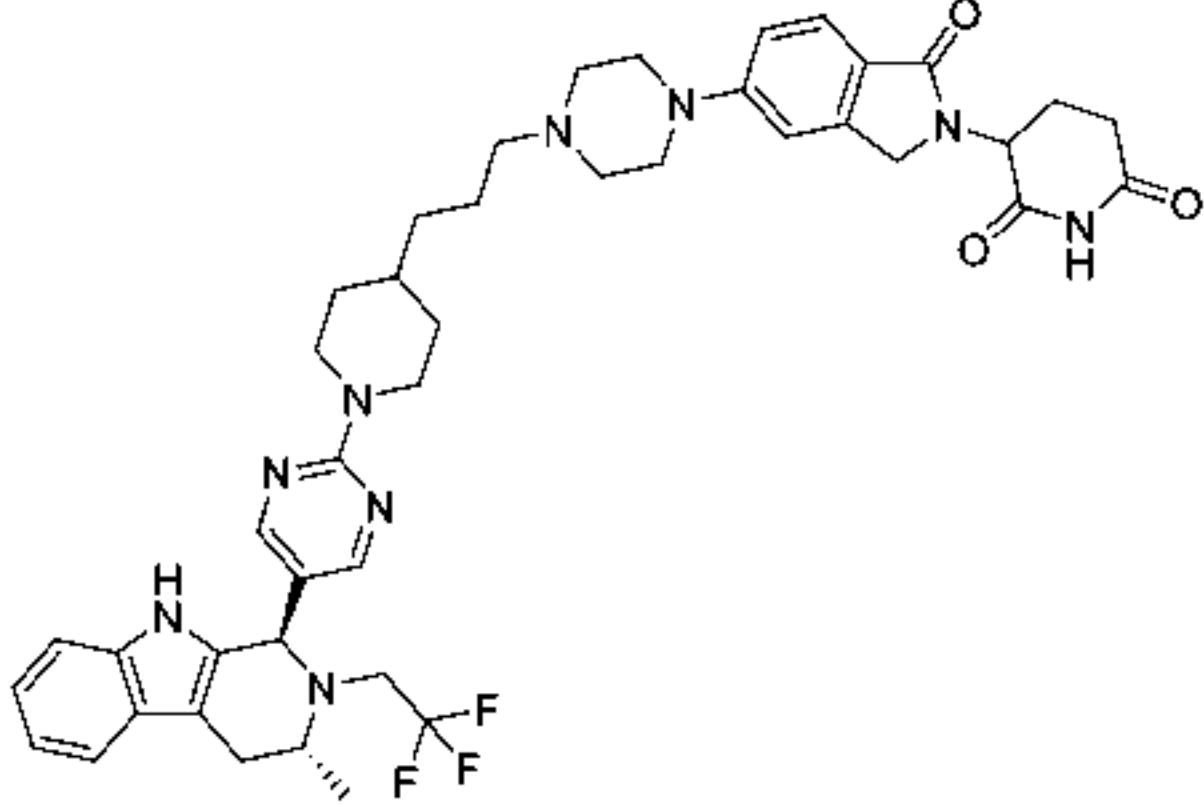
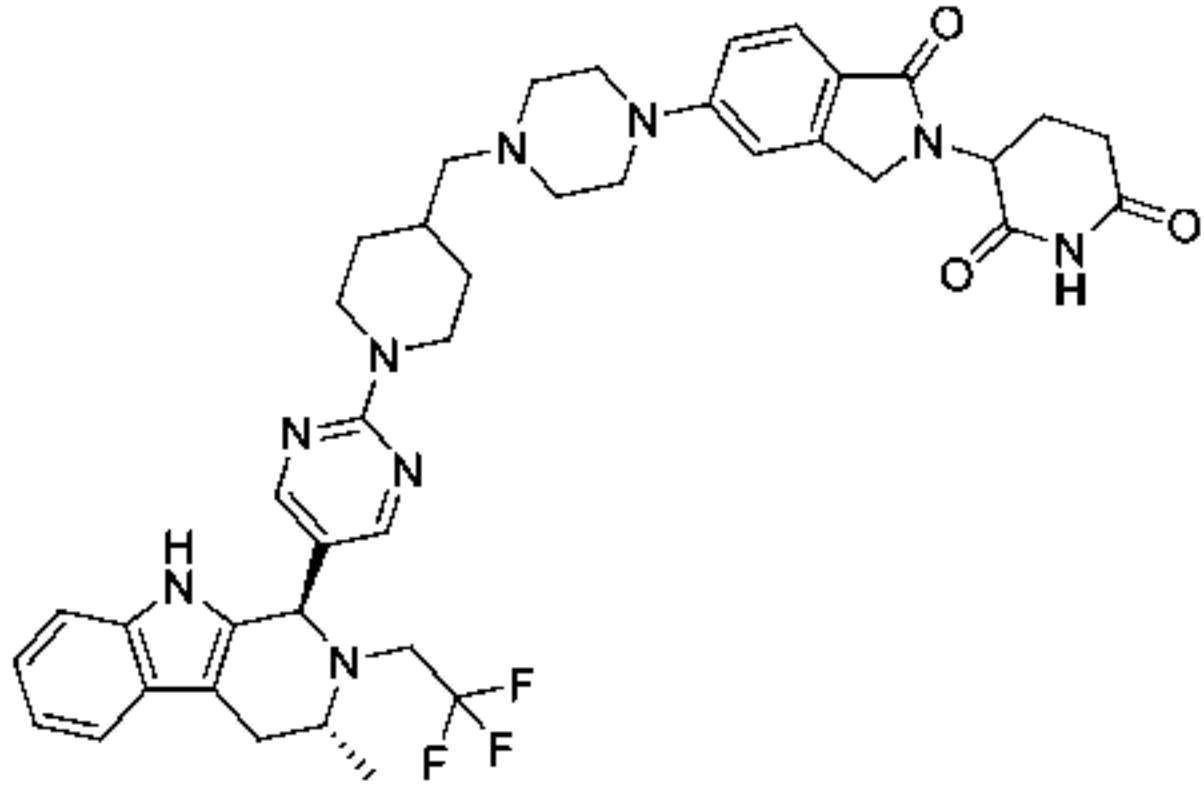
22		3-(5-{9-[(7-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲基]-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異呔啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	¹ H NMR (300 MHz, DMSO, 23°C) 1.08 (3H, d), 1.18 - 1.64 (22H, m), 1.88 - 2.00 (3H, m), 2.31 - 2.47 (7H, m), 2.55 - 2.70 (3H, m), 2.74 - 3.00 (2H, m), 3.13 (1H, s), 3.25 - 3.35 (4H, m), 3.55 - 3.73 (4H, m), 4.19 (1H, d), 4.32 (1H, d), 4.91 (1H, s), 4.98 - 5.11 (1H, m), 6.92 - 7.11 (4H, m), 7.27 (1H, d), 7.39 - 7.54 (2H, m), 8.08 (2H, s), 10.74 (1H, s), 10.95 (1H, s)	m/z (ES+), [M+H] ⁺ = 870.6
23		3-[5-(9-{2-[(1S,3r)-3-({5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}氧基)環丁基]乙基}-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異呔啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	¹ H NMR (300 MHz, DMSO, 26°C) 1.09 (3H, d), 1.18 - 1.29 (3H, m), 1.31 - 1.36 (2H, m), 1.38 - 1.42 (1H, m), 1.44 - 1.54 (9H, m), 1.56 - 1.76 (4H, m), 1.82 - 2.01 (2H, m), 2.25 - 2.38 (3H, m), 2.36 - 2.47 (6H, m), 2.52 - 2.58 (6H, m), 2.59 - 3.11 (3H, m), 4.14 - 4.38 (2H, m), 4.87 - 5.13 (3H, m), 6.94 - 7.13 (4H, m), 7.30 (1H, d), 7.41 - 7.54 (2H, m), 8.24 (1H, s), 8.34 (2H, s), 10.80 (1H, s), 10.94 (1H, s)	m/z (ES+), [M+H] ⁺ = 831.5
24		3-(5-{9-[5-({5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}氧基)戊基]-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , 30°C) 1.11 (3H, d), 1.31 (3H, d), 1.42 - 1.74 (14H, m), 1.82 (2H, p), 2.18 (1H, dtd), 2.25 - 2.47 (7H, m), 2.5 - 2.74 (4H, m), 2.75 - 2.94 (2H, m), 3.1 - 3.23 (1H, m), 3.25 - 3.35 (4H, m), 4.24 (1H, d), 4.33 (2H, t),	m/z: ES+ [M+H] ⁺ = 819.5

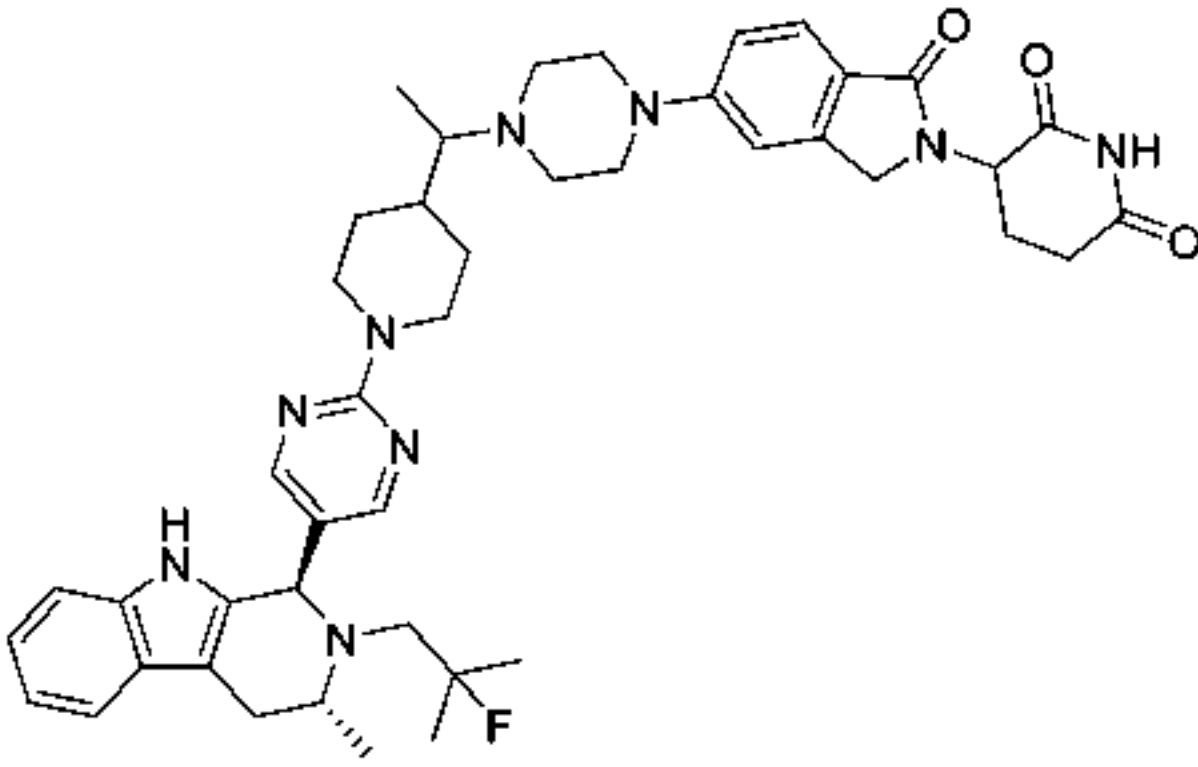
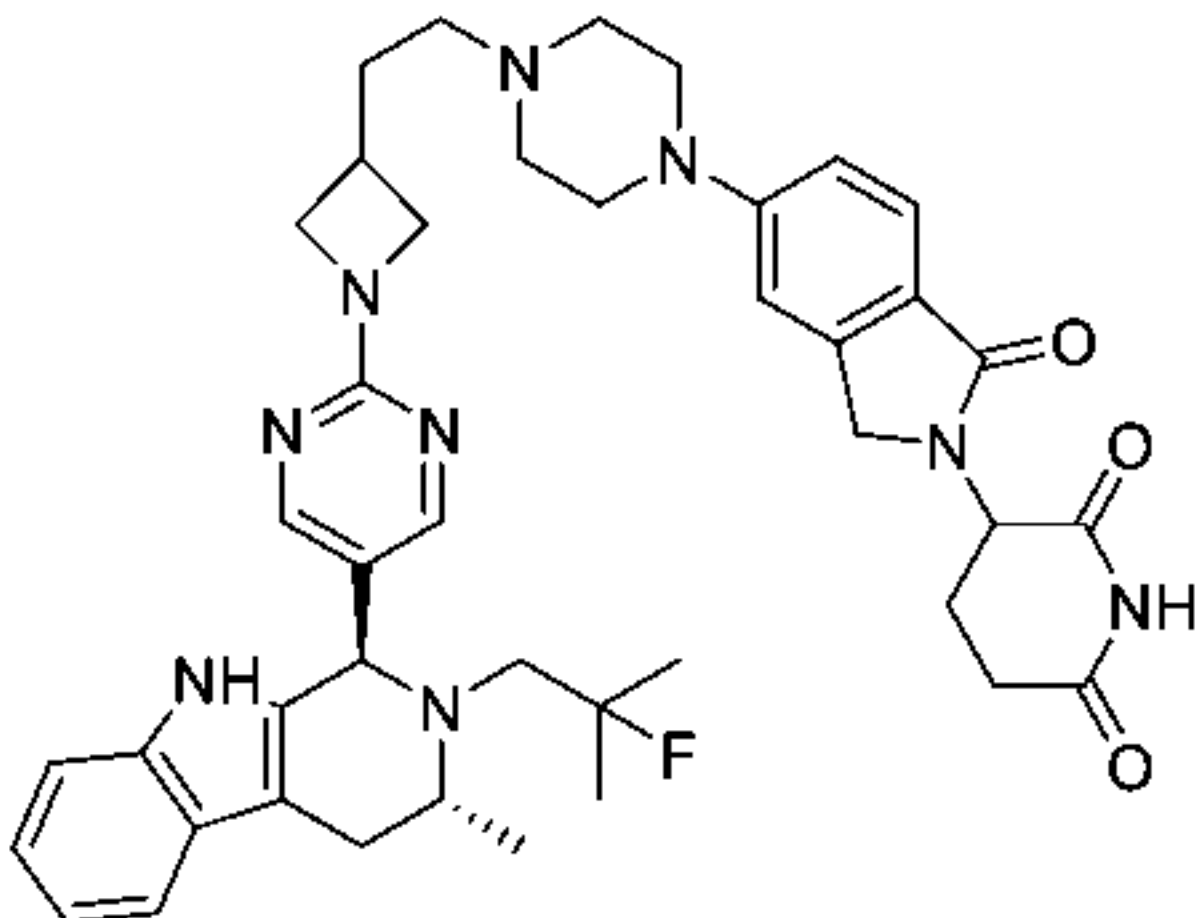
		-3-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮	4.39 (1H, d), 5.1 - 5.24 (2H, m), 6.85 (1H, d), 6.97 (1H, dd), 7.13 (1H, td), 7.19 (1H, td), 7.28 - 7.37 (2H, m), 7.54 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.84 (1H, s), 7.9 - 8.07 (1H, m), 8.38 (2H, s)	
25		3-(5-{4-[2-(9-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-2-側氧基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)乙基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 1.08 (3H, d), 1.28 (3H, d), 1.34 - 1.51 (7H, m), 1.73 (2H, t), 1.87 - 2.01 (1H, m), 2.19 (2H, s), 2.3 - 2.42 (2H, m), 2.41 - 2.49 (4H, m), 2.54 - 2.66 (5H, m), 2.68 - 2.81 (1H, m), 2.83 - 2.97 (1H, m), 3.14 (1H, s), 3.21 - 3.28 (4H, m), 3.36 (2H, t), 3.45 (2H, t), 3.65 - 3.82 (4H, m), 4.21 (1H, d), 4.33 (1H, d), 4.91 (1H, s), 5.04 (1H, dd), 6.95 - 7.02 (1H, m), 7.02 - 7.09 (3H, m), 7.27 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.52 (1H, d), 8.10 (2H, s), 10.70 (1H, s), 10.92 (1H, s)	m/z: ES+ [M+H] ⁺ = 859.6
26		3-(5-{4-[2-(9-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)乙基]-3-側氧基哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-	¹ H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 1.08 (3H, d), 1.28 (4H, d), 1.51 - 1.32 (m, 11H), 1.87 - 2.02 (1H, m), 2.28 - 2.41 (5H, m), 2.46 (3H, t), 2.54 - 2.65 (2H, m), 2.75 (1H, dd), 2.82 - 2.94 (1H, m), 3.15 (1H, s), 3.47 (2H, t), 3.51 - 3.57 (2H, m), 3.61 (2H, d), 3.65 - 3.73 (4H, m), 3.92 (2H, s), 4.23 (1H, d), 4.33 (1H, d), 4.91 (1H, s), 5.02 (1H, dd), 6.92 -	m/z: ES+ [M+H] ⁺ = 859.7

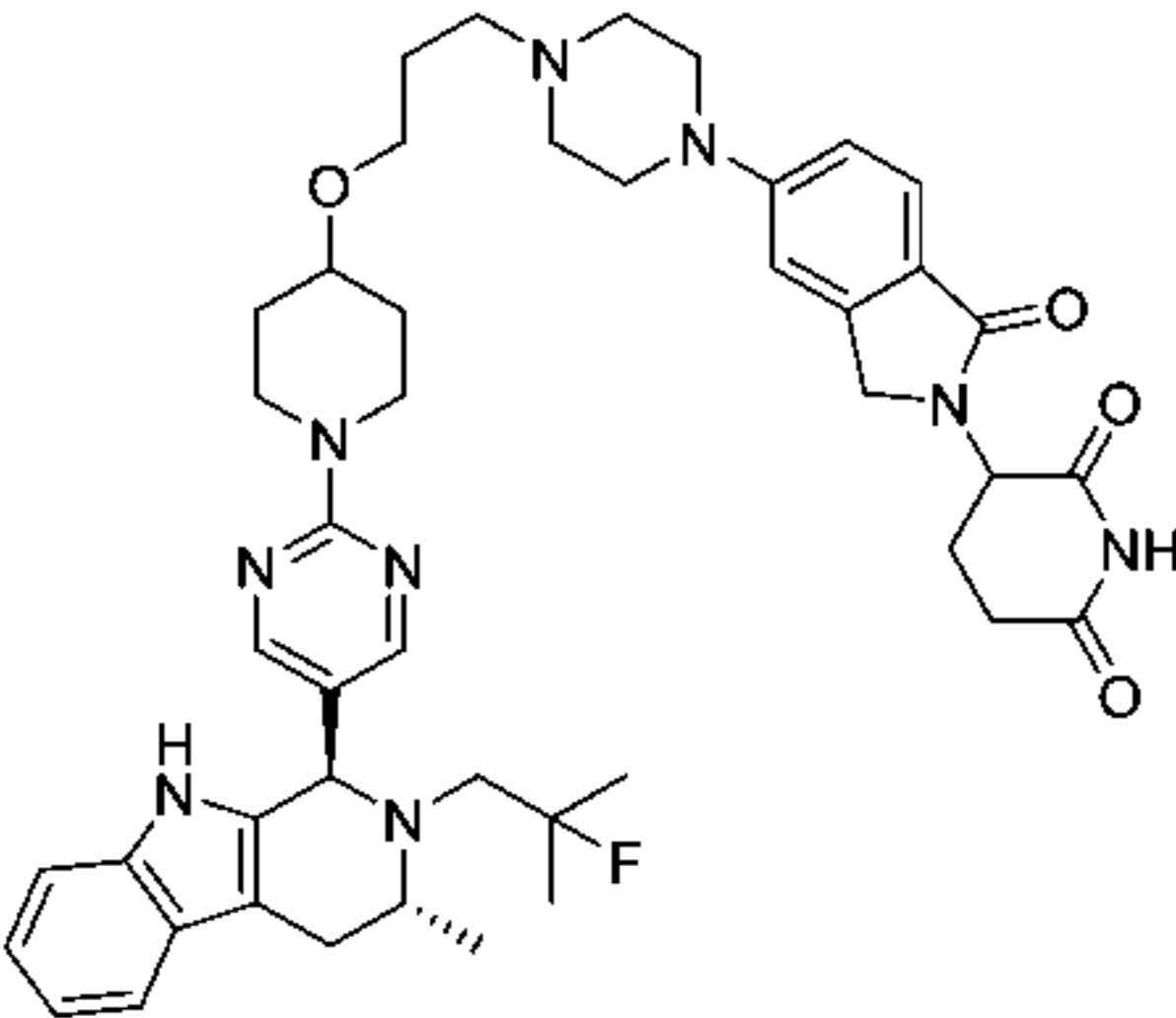
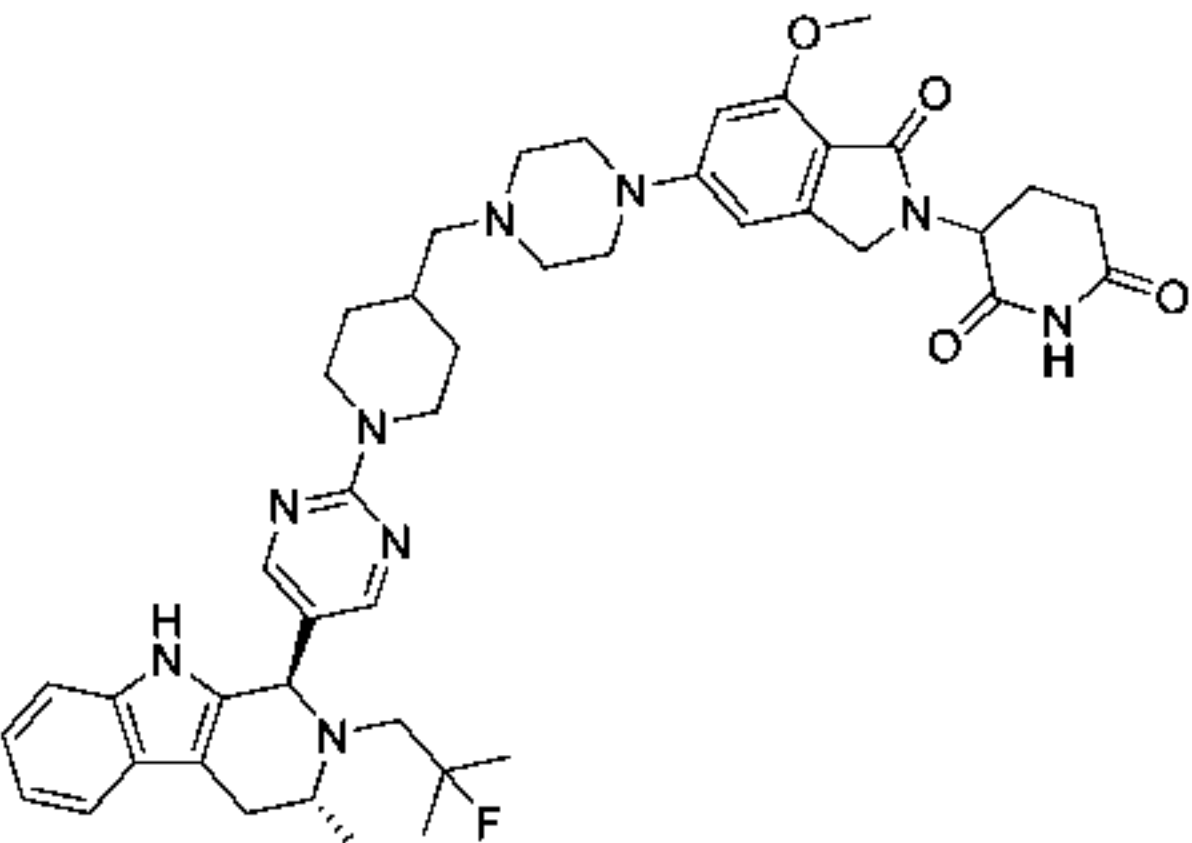
		異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮	7.01 (1H, m), 7 - 7.08 (3H, m), 7.28 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.55 (1H, d), 8.09 (2H, s), 10.71 (1H, s), 10.90 (1H, s).)	
27		3-(5-{4-[(7-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲基]哌啶-1-基}-1-侧氧基-1,3-二氢-2H-异吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , 30°C) 1.10 (3H, d), 1.40 - 1.25 (6H, m), 1.58 - 1.74 (8H, m), 2.17 - 2.27 (3H, m), 2.34 (1H, dd), 2.47 - 2.73 (4H, m), 2.74 - 2.98 (4H, m), 3 - 3.13 (3H, m), 3.18 - 3.3 (1H, m), 3.62 - 3.88 (8H, m), 4.24 - 4.46 (2H, m), 5.00 (1H, s), 5.18 (1H, dd), 6.88 - 6.92 (1H, m), 6.97 - 7.02 (1H, m), 7.08 - 7.19 (2H, m), 7.27 - 7.3 (1H, m), 7.49 - 7.54 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.86 (1H, s), 8.18 (2H, s)	<i>m/z</i> : ES+ [M+H] ⁺ = 803.0
28		3-(5-{2-[(7-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-	¹ H NMR (300 MHz, DMSO, 23°C) 1.08 (3H, d), 1.24 - 1.48 (10H, m), 1.48 - 1.60 (2H, m), 1.71 - 1.77 (3H, m), 1.82 - 2.00 (3H, m), 2.19 - 2.40 (2H, m), 2.41 - 2.49 (4H, m), 2.56 - 2.69 (2H, m), 2.71 - 3.03 (6H, m), 3.09 - 3.16 (1H, m), 3.24 - 3.30 (4H, m), 3.54 - 3.74	<i>m/z</i> (ES+), [M+H] ⁺ = 842.5

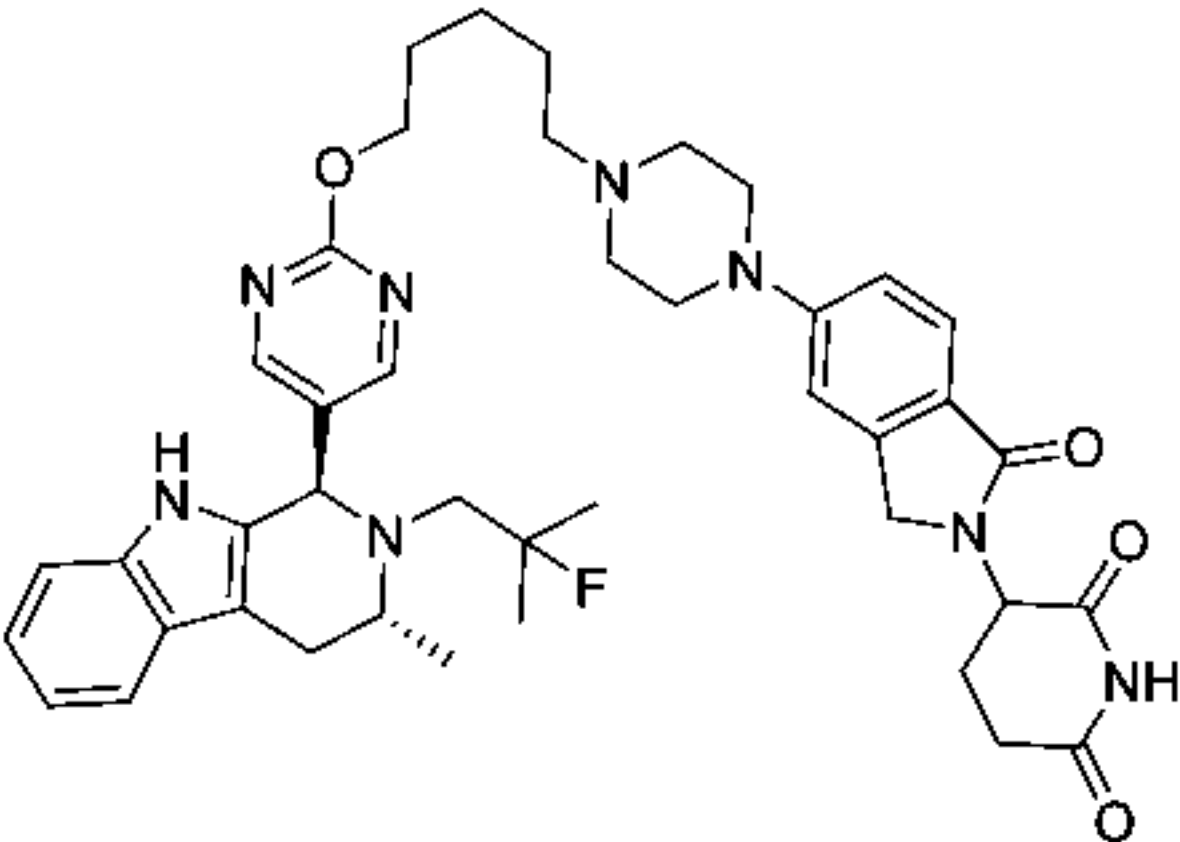
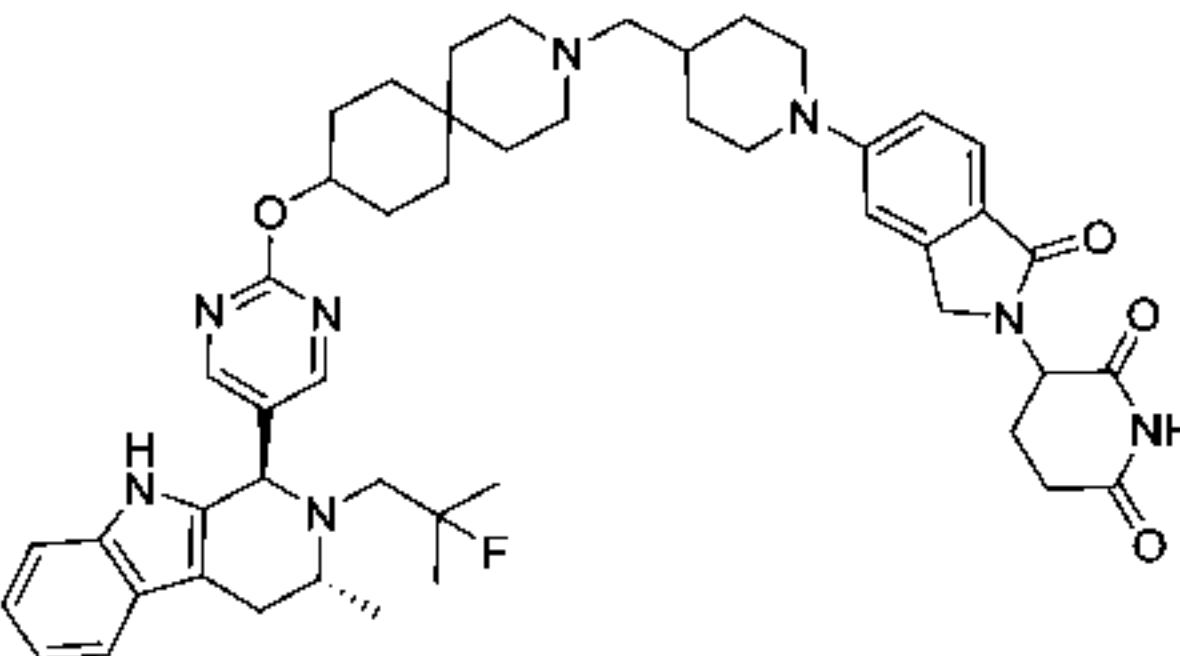
		基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮	(4H, m), 4.11 - 4.40 (2H, m), 4.91 (1H, s), 4.98 - 5.10 (1H, m), 6.92 - 7.11 (4H, m), 7.23 - 7.32 (1H, m), 7.39 - 7.54 (2H, m), 8.08 (2H, s), 10.74 (1H, s), 10.96 (1H, s)	
29		3-(5-{4-[(7-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶-1-基]咪啶-2-基}-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , 30°C) 1.08 (3H, d), 1.23 - 1.52 (8H, m), 1.65-1.85 (2H, m), 1.97 (2H, d), 2.04 - 2.22 (4H, m), 2.24 - 2.39 (1H, m), 2.46 - 2.7 (4H, m), 2.75 - 2.92 (4H, m), 3.02 (2H, d), 3.10-3.25 (1H, m), 3.45 - 3.59 (2H, m), 3.63 - 3.85 (6H, m), 4.17 - 4.4 (4H, m), 5.01 (1H, s), 5.13 (1H, dd), 6.82 (1H, s), 6.90 (1H, d), 7.10-7.25 (2H, m), 7.30 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.65 (1H, dd), 8.17 (2H, s), 8.22 - 8.28 (1H, m), 8.28 - 8.34 (1H, m), 12.72 (1H, s)；甲酸鹽	<i>m/z</i> : ES+ [M+H] ⁺ = 802.5
30		3-(5-{6-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶-1-基]咪啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ , 26°C) 1.08 - 1.39 (6H, m), 1.49 (3H, d), 1.64 (2H, d), 1.78 (2H, d), 2.15 - 2.45 (5H, m), 2.49 - 2.70 (4H, m), 2.73 - 2.91 (4H, m), 3.26 (1H, s), 3.48 (4H, s), 4.03 (4H, s), 4.23 (1H, d), 4.38 (1H, d), 4.72 (2H, d), 5.00 (1H, s), 5.13 - 5.25 (1H, m), 6.38 (1H, s), 6.40 - 6.50 (1H, m), 7.07 - 7.23 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.53 (1H, d), 7.69 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.18 (2H, s), 8.43	<i>m/z</i> (ES+), [M+H] ⁺ = 774.4

			(1H, s)	
31		3-(5-{4-[(6-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)甲基]哌啶-1-基}-1-侧氧基-1,3-二氢-2H-异咪唑-2-基)哌啶-2,6-二酮	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , 30°C) 0.50 - 0.64 (1H, m), 0.78 - 0.92 (1H, m), 1.08 (3H, d), 1.19 - 1.52 (10H, m), 1.59 - 1.74 (2H, m), 2.06 - 2.35 (2H, m), 2.46 - 2.71 (4H, m), 2.75-3.00 (3H, m), 3.00-3.50 (6H, m), 3.52-3.60 (5H, m), 4.14 - 4.4 (4H, m), 5.00 (1H, s), 5.04 - 5.17 (1H, m), 6.73 - 6.96 (2H, m), 7.03 - 7.18 (2H, m), 7.27 - 7.35 (1H, m), 7.50 (1H, d), 7.57 - 7.71 (1H, m), 8.17 (2H, s), 8.27 - 8.44 (1H, m), 8.60 - 8.78 (1H, m)	<i>m/z</i> : ES+ [M+H] ⁺ = 789.0
32		3-[5-(3-{[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)乙基](甲基)胺基}氮杂环丁烷-1-基)-1-侧氧基-1,3-二氢-2H-异咪唑-2-基]哌啶-2,6-二酮	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , 30°C) 1.09 (3H, d), 1.14 - 1.35 (6H, m), 1.39 - 1.51 (5H, m), 1.75 (2H, d), 2.14 - 2.23 (4H, m), 2.23 - 2.42 (3H, m), 2.47 - 2.74 (4H, m), 2.75 - 2.98 (4H, m), 3.18 - 3.34 (1H, m), 3.42 (1H, p), 3.75 (2H, t), 4.03 (2H, t), 4.22 (1H, d), 4.38 (1H, d), 4.70 (2H, d), 4.99 (1H, s), 5.17 (1H, dd), 6.38 (1H, s), 6.46 (1H, dd), 7.11 (1H, td), 7.16 (1H, td), 7.25 - 7.32 (1H, m), 7.48 - 7.54 (1H, m), 7.61 - 7.72 (2H, m), 7.79 - 8.00 (1H, m), 8.17 (2H, s)	<i>m/z</i> : ES+ [M+H] ⁺ = 776.5
33		3-(5-{(1R,4R)-5-[3-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)丙基]哌啶-1-基}-1-侧氧基-1,3-二氢-2H-异咪唑-2-基)哌啶-2,6-二酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 0.87 - 1.03 (2H, m), 1.08 (3H, d), 1.16 - 1.55 (12H, m), 1.68 (2H, d), 1.73 - 1.9	<i>m/z</i> : ES+ [M+H] ⁺ = 802.4

		-2,3,4,9-四氫 -1H-β-咔啉-1- 基]嘧啶-2-基} 哌啶-4-基)丙 基]-2,5-二氮雜 雙環[2.2.1]庚 -2-基}-1-側氧 基-1,3-二氫 -2H-異吲哚-2- 基)哌啶-2,6-二 酮	(2H, m), 1.9 - 2.0 (1H, m), 2.27 - 2.45 (5H, m), 2.56 - 2.96 (7H, m), 3.08 - 3.2 (1H, m), 3.23 (1H, d), 3.36 (1H, d), 3.55 (1H, s), 4.12 - 4.37 (2H, m), 4.41 (1H, s), 4.60 (2H, d), 4.91 (1H, s), 5.03 (1H, dd), 6.67 (2H, d), 6.91 - 7.02 (1H, m), 7.02 - 7.13 (1H, m), 7.27 (1H, d), 7.45 (2H, dd), 8.08 (2H, s), 10.70 (1H, s), 10.91 (1H, s)	
34		3-(5-{4-[3-(1-{5 -[(1R,3R)-3-甲 基-2-(2,2,2-三 氟乙 基)-2,3,4,9-四 氫-1H-β-咔啉 -1-基]嘧啶-2- 基}哌啶-4-基) 丙基]哌啶-1- 基}-1-側氧基 -1,3-二氫-2H- 異吲哚-2-基)哌 啶-2,6-二酮	¹ H (400 MHz, DMSO, 30°C) 0.87 - 1.09 (2H, m), 1.13 (3H, d), 1.19 - 1.3 (3H, m), 1.41 - 1.62 (3H, m), 1.66 - 1.8 (2H, m), 1.89 - 2.04 (1H, m), 2.21 - 2.45 (4H, m), 2.55 - 2.79 (4H, m), 2.79 - 2.98 (3H, m), 2.98 - 3.14 (1H, m), 3.14 - 3.22 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.44 - 3.65 (1H, m), 4.21 (1H, d), 4.33 (1H, d), 4.64 (2H, d), 4.88 (1H, s), 5.04 (1H, dd), 6.93 - 7.03 (1H, m), 7.03 - 7.12 (3H, m), 7.29 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.52 (1H, d), 8.06 (2H, s), 10.71 (1H, s), 10.92 (1H, s) , 2 x脂肪族CH訊號因 DMSO或水峰而模糊	m/z: ES+ [M+H] + = 798.5
35		3-(5-{4-[(1-{5-[(1R,3R)-3-甲基 -2-(2,2,2-三氟 乙基)-2,3,4,9- 四氫-1H-β-咔 啉-1-基]嘧啶-2- 基}哌啶-4-基)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 0.93 - 1.08 (2H, m), 1.13 (3H, d), 1.23 (1H, d), 1.72 - 2.02 (4H, m), 2.20 (2H, d), 2.27 - 2.44 (2H, m), 2.52 - 2.77 (5H, m), 2.8 -	m/z: ES+ [M+H] + = 770.4

		甲基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	2.97 (3H, m), 2.97 - 3.24 (2H, m), 3.45 - 3.66 (1H, m), 4.21 (1H, d), 4.33 (1H, d), 4.64 (2H, d), 4.89 (1H, s), 5.05 (1H, dd), 6.88 - 7.03 (1H, m), 7.03 - 7.16 (3H, m), 7.29 (1H, d), 7.49 (2H, dd), 8.07 (2H, s), 10.71 (1H, s), 10.92 (1H, s) , 4 x質子因DMSO和/或水峰而模糊	
36		3-(5-{4-[1-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)乙基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 0.91 (3H, d), 0.97 - 1.06 (2H, m), 1.08 (3H, d), 1.22 - 1.32 (4H, m), 1.41 (3H, d), 1.57 - 1.77 (2H, m), 1.91 - 2.01 (1H, m), 2.07 (1H, s), 2.19 - 2.48 (6H, m), 2.52 - 2.96 (8H, m), 3.08 - 3.28 (4H, m), 4.20 (1H, d), 4.32 (1H, d), 4.65 (2H, s), 4.91 (1H, s), 5.04 (1H, dd), 6.93 - 7 (1H, m), 7.01 - 7.09 (3H, m), 7.27 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.51 (1H, d), 8.09 (2H, s), 10.70 (1H, s), 10.91 (1H, s)	m/z: ES+ [M+H] + = 776.5
37		3-(5-{4-[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}氮雜環丁烷-3-基)乙基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , 30°C) 1.09 (3H, d), 1.26-1.32 (4H, m), 1.46 (3H, d), 1.89 (2H, q), 2.20 (1H, ddq), 2.25 - 2.38 (1H, m), 2.38 - 2.45 (2H, m), 2.53 (1H, dd), 2.57 - 2.63 (4H, m), 2.65 (1H, s), 2.69 (1H, d), 2.78 (1H, dd), 2.84 (1H, dd), 2.90 (1H, ddd), 3.24 (1H, s), 3.29 - 3.34 (4H, m), 3.75 - 3.81 (2H, m),	m/z: ES+ [M+H] + = 748.4

		基)哌啶-2,6-二 酮	4.2 - 4.28 (3H, m), 4.41 (1H, d), 5.00 (1H, s), 5.19 (1H, dd), 6.87 (1H, s), 6.98 (1H, dd), 7.11 (1H, td), 7.16 (1H, td), 7.28 (1H, d), 7.42 - 7.55 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.73 (1H, d), 7.86 (1H, s), 8.20 (2H, s) 。	
38		3-[5-(4-{3-[(1-{ 5-[(1R,3R)-2-(2 -氟-2-甲基丙 基)-3-甲基 -2,3,4,9-四氢 -1H-β-咔啉-1- 基]嘧啶-2-基} 哌啶-4-基)氧 基]丙基}哌啶 -1-基)-1-侧氧基 -1,3-二氢-2H- 异吲哚-2-基]哌 啶-2,6-二酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 1.09 (3H, d), 1.28 (3H, d), 1.41 (5H, m), 1.63 - 1.76 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.91 - 2.03 (1H, m), 2.28 - 2.44 (4H, m), 2.55 (4H, m), 2.55 - 2.59 (1H, m), 2.59 - 2.71 (3H, m), 2.72 - 2.83 (1H, m), 2.84 - 2.97 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.27 (3H, m), 3.32 - 3.41 (2H, m), 3.51 (3H, m), 4.1 - 4.37 (4H, m), 4.92 (1H, s), 5.04 (1H, dd), 6.94 - 7.02 (1H, m), 7.02 - 7.11 (3H, m), 7.28 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.52 (1H, d), 8.11 (2H, s), 10.71 (1H, s), 10.92 (1H, s)	m/z: ES+ [M+H] + = 806.4
39		3-(5-{4-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟 -2-甲基丙基)-3- 甲基-2,3,4,9-四 氢-1H-β-咔啉 -1-基]嘧啶-2- 基}哌啶-4-基) 甲基]哌啶-1- 基}-7-甲氧基 -1-侧氧基-1,3- 二氢-2H-异吲 哚-2-基)哌啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO, 26°C) 0.82 - 1.14 (6H, m), 1.20 - 1.35 (4H, m), 1.41 (3H, d), 1.74 - 1.96 (4H, m), 2.18 (2H, d), 2.24 - 2.39 (1H, m), 2.49-2.51 (4H, m), 2.53 - 2.72 (2H, m), 2.67 - 2.96 (4H, m), 3.14 (1H, s), 3.30-3.34 (4H, m), 3.83 (3H, s), 4.10 (1H, d), 4.23 (1H, d), 4.63 (2H, d), 4.86 - 5.11 (2H, m), 6.45 - 6.50 (1H, m),	m/z (ES+), [M+H] + = 792.5

		-2,6-二酮	6.60 (1H, s), 6.93 - 7.01 (1H, m), 7.01 - 7.09 (1H, m), 7.27 (1H, d), 7.43 (1H, d), 8.10 (2H, s), 10.72 (1H, s), 10.89 (1H, s)	
40		3-(5-{4-[5-({5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}氧基)戊基]吡啶-1-基}-1-侧氧基-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , 30°C) 1.10 (3H, d), 1.2 - 1.37 (9H, m), 1.41 - 1.57 (2H, m), 1.75 - 1.97 (3H, m), 2.11 - 2.38 (2H, m), 2.51 - 2.73 (4H, m), 2.77 - 3.02 (4H, m), 3.1 - 3.35 (4H, m), 3.58 - 3.72 (3H, m), 4.16 - 4.43 (4H, m), 5.07 - 5.2 (2H, m), 6.83 - 6.98 (2H, m), 7.04 - 7.18 (2H, m), 7.33 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.67 (1H, d), 8.38 (2H, s), 8.48 - 8.77 (2H, m)	<i>m/z</i> : ES+ [M+H] ⁺ = 751.4
41		3-[5-(4-{[9-({5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}氧基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]甲基}哌啶-1-基)-1-侧氧基-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , 30°C) 1.11 (3H, d), 1.22 - 1.38 (5H, m), 1.41 - 1.8 (14H, m), 1.82 - 1.94 (4H, m), 2.15 - 2.23 (3H, m), 2.24 - 2.41 (5H, m), 2.49 - 2.73 (4H, m), 2.76 - 2.96 (4H, m), 3.1 - 3.24 (1H, m), 3.82 (2H, d), 4.23 (1H, d), 4.39 (1H, d), 4.88 - 5.05 (1H, m), 5.1 - 5.23 (2H, m), 6.86 (1H, d), 6.98 (1H, dd), 7.13 (1H, td), 7.19 (1H, td), 7.32 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.78 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.36 (2H, s)	<i>m/z</i> : ES+ [M+H] ⁺ = 845.6

【0386】說明性實施方式的以上描述僅旨在使本領域其他技術人員認識申請人的說明書、其原理和其實際應用，使得本領域其他技術人員可以按其許多形式改編和應用本說明書，因為它們可能最適合特定用途的要求。本說明書和它的特定實例，儘管表明了本說明書的實施方式，但是僅旨在用於說明的目的。因此本說明書並不限於在本說明書中描述的說明性實施方式，並且可以被不同地修改。此外，應理解的是，為清楚起見，還可以將在分開的實施方式的上下文中描述的本說明書的不同特徵進行組合，以形成單個的實施方式。相反地，為簡潔起見，還可以將在單個實施方式的上下文中描述的本說明書的不同特徵進行組合，以形成它們的子組合。

【符號說明】

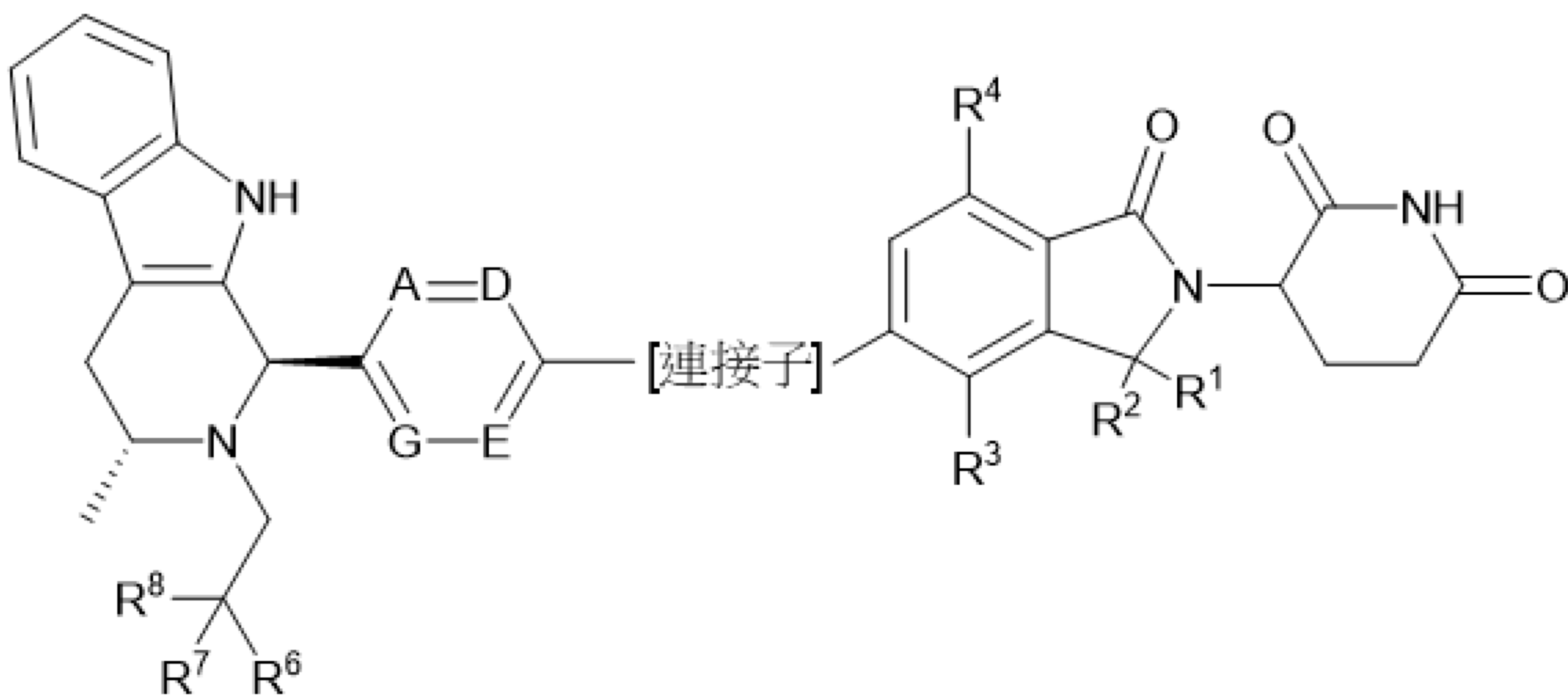
【0387】 無

【生物材料寄存】

【0388】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種具有式 (I) 之化合物：



(I)

或其藥學上可接受的鹽，其中：

A和G獨立地是CR⁵或N；

D和E獨立地是CH或N；

R¹係H；

R²係H；

或者R¹和R²連同它們所附接的碳一起形成羰基；

R³係H或OMe；

R⁴係H或OMe；

R⁵獨立地選自H、F、Cl、CN、Me或OMe；

R⁶係H、Me或F；

R⁷係H、Me或F；

或者R⁶和R⁷連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基環或氧雜環丁烷基環；

R⁸係H、Me、F、CH₂F、CHF₂、CF₃、CN、CH₂CN、CH₂OMe、CH₂OH、C(O)OH、

C(O)OMe或SO₂Me；

連接子係視需要取代的连接部分，該连接部分包含長度為6至15個碳原子的支鏈或非支鏈、環狀或非環狀、飽和或不飽和鏈，其中該等碳原子中的1至6個視需要被獨立地選自O、N和S之雜原子替代。

【請求項2】 如申請專利範圍第1項所述之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中該连接子係C₃₋₁₄伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈中的一至四個-CH₂-單元可獨立地視需要被選自-O-、-NH-、-NMe-、環烷基、雜環烷基、芳基和雜芳基的基團替代。

【請求項3】 如前述申請專利範圍中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中該连接子係C₃₋₁₄伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈中的一至四個-CH₂-單元視需要被獨立地選自-O-、-NMe-、環烷基和雜環烷基的基團替代。

【請求項4】 如前述申請專利範圍中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中连接子由-X-[W]_p-Het¹-部分表示，其中：

X選自由-Het²-C₁₋₆伸烷基-、-C(O)-Het²-C₁₋₆伸烷基-、-Het²-C(O)-C₁₋₆伸烷基-、-C₁₋₆伸烯基-、-O-Het²-C₁₋₆伸烷基-、-C₁₋₆伸烷基-和-O-Cyc-C₁₋₆伸烷基組成之群組，其中該伸烷基鏈中的一個或兩個-CH₂-單元獨立地被-O-、-NH-或-NMe-替代；

W選自-Het³-C₁₋₆伸烷基-；

Het¹係含氮的單環或雙環雜環烷基基團；

Het²係含氮的單環或雙環雜環烷基基團；

Het³係含氮的單環或雙環雜環烷基基團；

Cyc係C₃₋₆環烷基；

p係0或1；

其中雜環烷基視需要被1個或2個側氧基取代基取代。

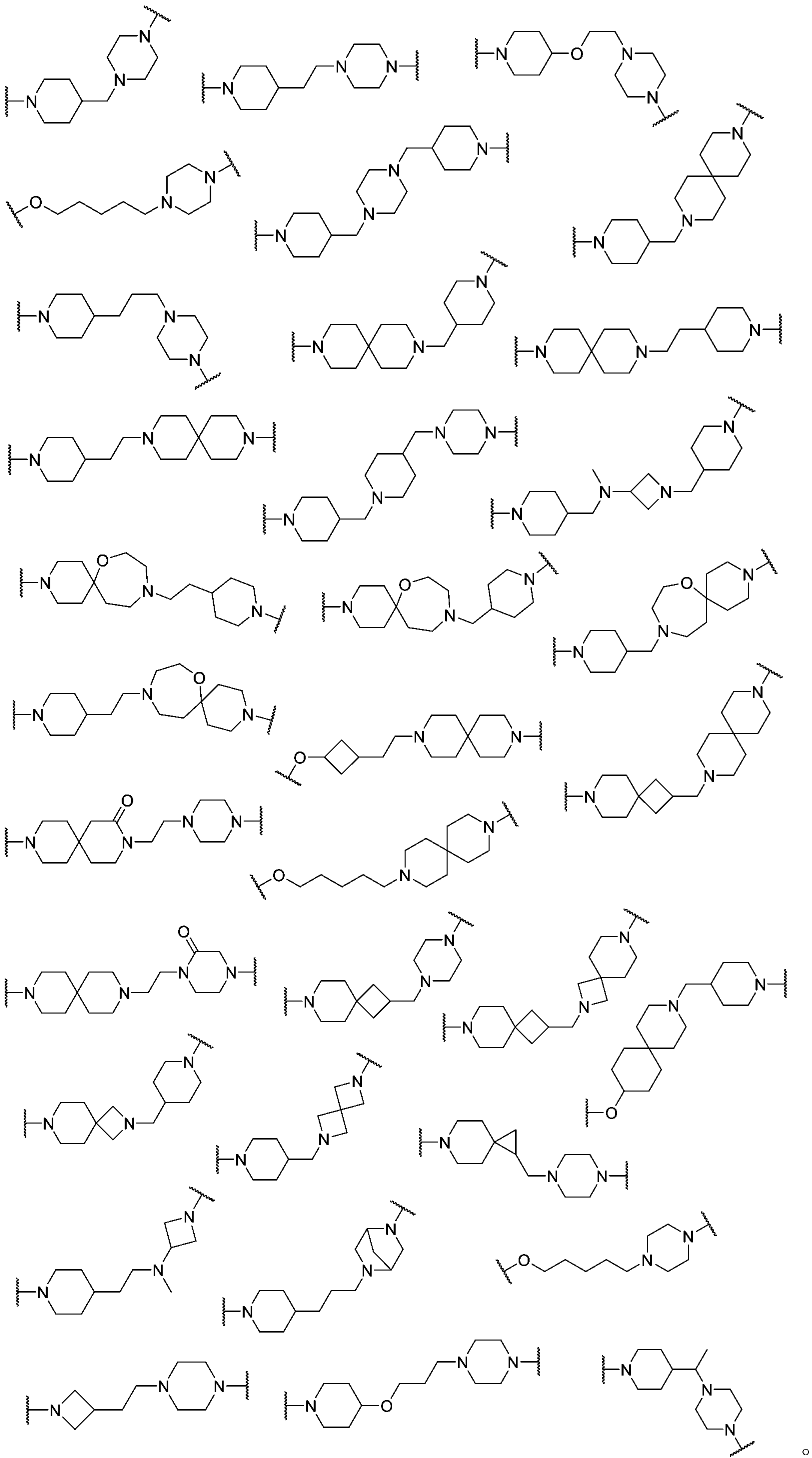
【請求項5】 如申請專利範圍第4項所述之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中Het¹選自由哌啶-1-基、哌啶-1-基、3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基、7-氧雜-3,10-二氮雜螺[5.6]十二烷-3-基、3-側氧基哌啶-1-基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基、氮雜環丁烷-1-基和2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基組成之群組。

【請求項6】 如申請專利範圍第4項或申請專利範圍第5項所述之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中Het²選自由哌啶-4-基、3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基、7-氧雜-3,10-二氮雜螺[5.6]十二烷-10-基、7-氮雜螺[3.5]壬-2-基、2-側氧基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基、6-氮雜螺[2.5]辛-1-基、氮雜環丁烷-3-基和3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基組成之群組。

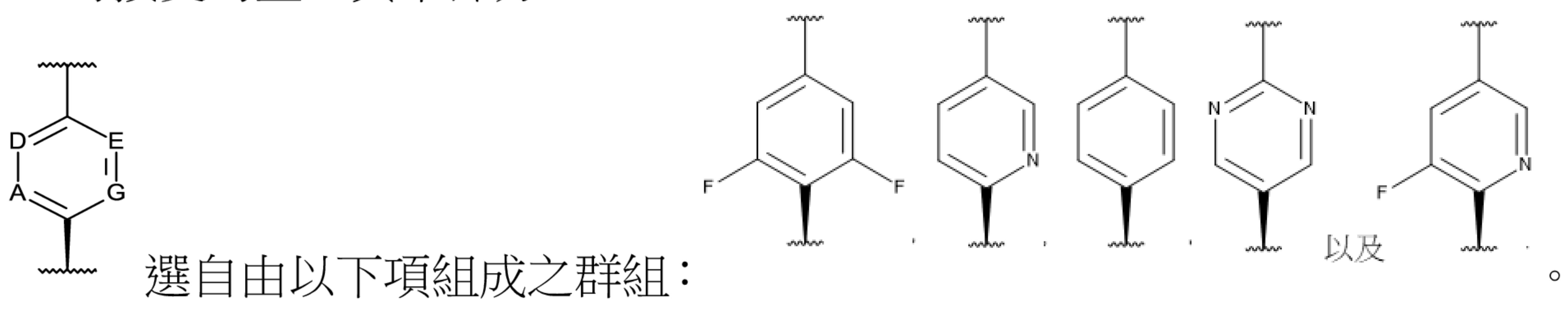
【請求項7】 如申請專利範圍第4至6項中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中Het³選自由哌啶-4-基、哌啶-1-基和氮雜環丁烷-1基組成之群組。

【請求項8】 如申請專利範圍第4至7項中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中Cyc係環丁基。

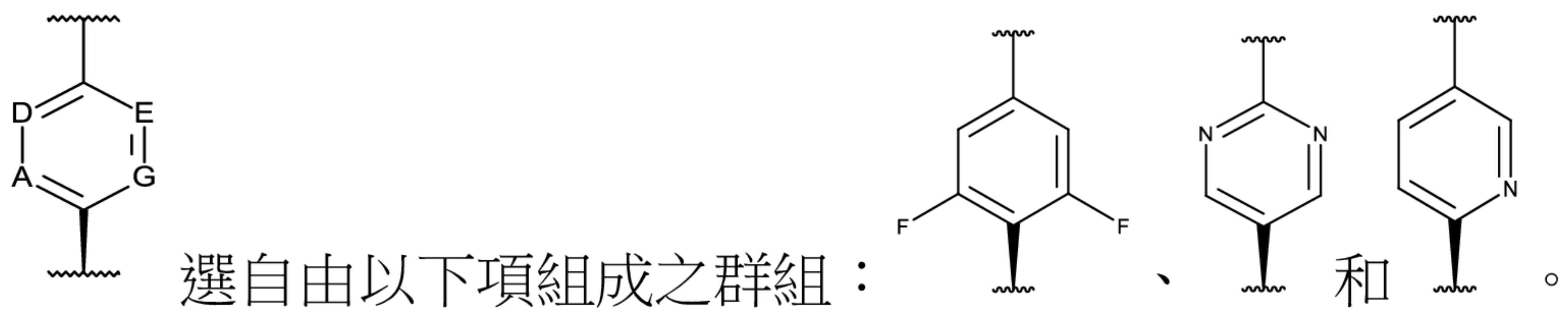
【請求項9】 如前述申請專利範圍中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中連接子選自由以下項組成之群組：



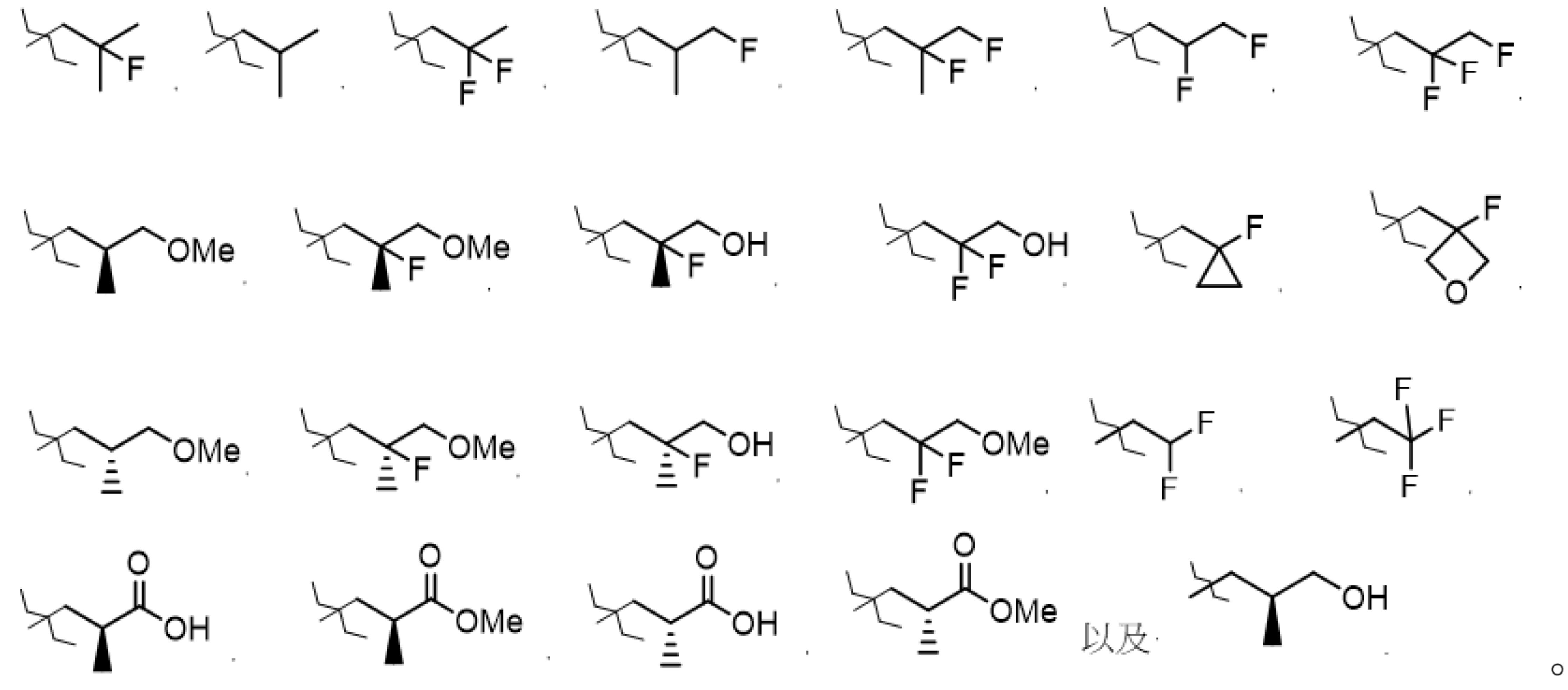
【請求項10】 如前述申請專利範圍中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中部分：



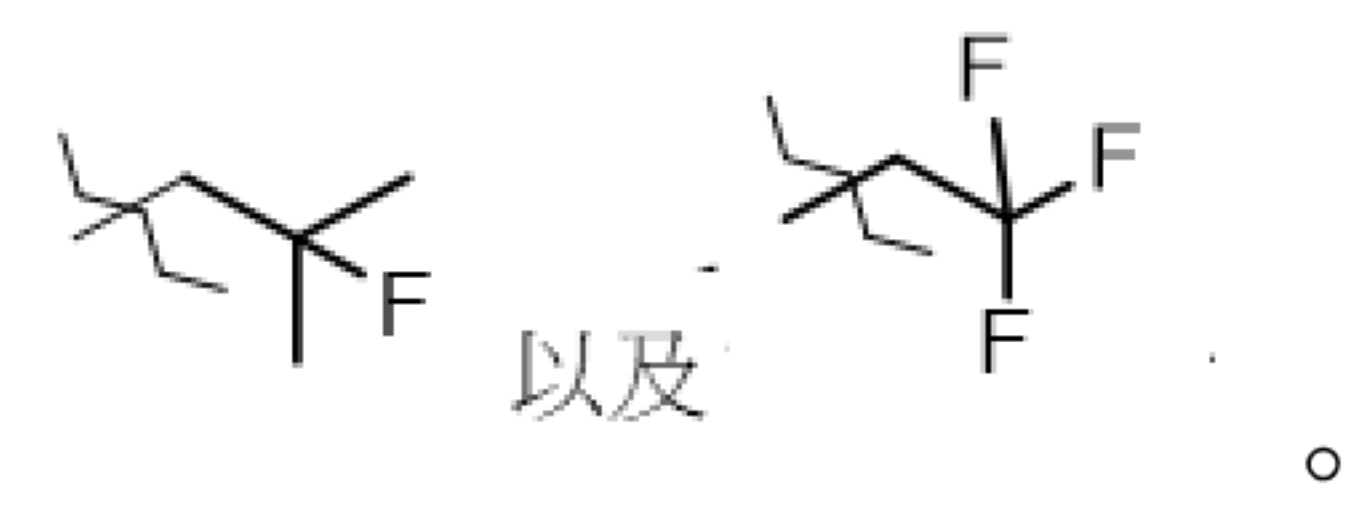
【請求項11】 如前述申請專利範圍中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中部分：



【請求項12】 如前述申請專利範圍中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中基團-CH₂-C(R⁶)(R⁷)(R⁸)選自由以下項組成之群組：



【請求項13】 如前述申請專利範圍中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中基團-CH₂-C(R⁶)(R⁷)(R⁸)選自由以下組成的組：



【請求項14】 如前述申請專利範圍中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^3 和 R^4 都是H或者 R^3 或 R^4 中的一個係OMe且另一個係H。

【請求項15】 如前述申請專利範圍中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^1 和 R^2 都是H。

【請求項16】 如申請專利範圍第1項所述之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物選自由以下項組成之群組：

3-[5-[4-[[1-[5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基]嘧啶-2-基]-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；

3-[5-[4-[2-[1-[5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基]嘧啶-2-基]-4-哌啶基]乙基]哌啶-1-基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；

2-[2,6-二側氧基3-哌啶基]-5-[4-[[1-[5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基]嘧啶-2-基]-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-基]異吡啶啉-1,3-二酮甲酸酯；

3-[5-[4-[2-[[1-[5-[(1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基]嘧啶-2-基]-4-哌啶基]氧基]乙基]哌啶-1-基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；

3-[5-[4-[5-[3,5-二氟-4-[(1*R*,3*R*)-2-(2-氟-2-甲基-丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基]苯氧基]戊基]哌啶-1-基]-1-側氧基-異吡啶啉-2-基]哌啶-2,6-二酮；

3-{5-[4-({4-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}甲基)哌啶-1-基]-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基}哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{9-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[3-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)丙基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[(9-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)甲基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[2-(9-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)乙基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{9-[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)乙基]-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)乙基]哌啶-1-基}-7-甲氧基-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[3-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)丙基]哌啶-1-基}-7-甲氧基-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異呋喃-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-{5-[4-({1-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-1-基]-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異呋喃-2-基}哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[2-(1-{5-[(1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)乙基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異呋喃-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[(3-{[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)甲基](甲基)胺基}氮雜環丁烷-1-基)甲基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異呋喃-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[2-(3-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-7-氧雜-3,10-二氮雜螺[5.6]十二烷-10-基)乙基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異呋喃-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[(3-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-7-氧雜-3,10-二氮雜螺[5.6]十二烷-10-基)甲基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異呋喃-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{10-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-7-氧雜-3,10-二氮雜螺[5.6]十二烷-3-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異呋喃-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{10-[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)乙基]-7-氧雜-3,10-二氮雜螺[5.6]十二烷-3-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{9-[(1-{6-[(1S,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]吡啶-3-基}哌啶-4-基)甲基]-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{9-[(7-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲基]-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-[5-(9-{2-[(1S,3r)-3-({5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}氧基)環丁基]乙基}-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{9-[5-({5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}氧基)戊基]-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[2-(9-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-2-側氧基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)乙基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[2-(9-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)乙基]-3-側氧基哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[(7-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{2-[(7-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[(7-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{6-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[(6-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}-6-氮雜螺[2.5]辛-1-基)甲基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-[5-(3-{[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)乙基](甲基)胺基}氮雜環丁烷-1-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{(1R,4R)-5-[3-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)丙基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[3-(1-{5-[(1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)丙基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[(1-{5-[(1R,3R)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[1-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)乙基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[2-(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}氮雜環丁烷-3-基)乙基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-[5-(4-{3-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)氧基]丙基}哌啶-1-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[(1-{5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}-7-甲氧基-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；

3-(5-{4-[5-({5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}氧基)戊基]哌啶-1-基}-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮；以及

3-[5-(4-{[9-({5-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-基]嘧啶-2-基}氧基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基]甲基}哌啶-1-基)-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮。

【請求項17】一種藥物組成物，該藥物組成物包含如前述申請專利範圍中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，以及至少一種藥學上可接受的賦形劑。

【請求項18】如申請專利範圍第1至16項中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於在療法中使用。

【請求項19】如申請專利範圍第1至16項中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，用於在治療癌症中使用。

【請求項20】如申請專利範圍第1至16項中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽用於製造治療癌症的藥物之用途。

【請求項21】一種用於在需要這種治療的溫血動物中治療癌症之方法，其中該方法包括向所述溫血動物投與治療有效量的如申請專利範圍第1至16項中任一項所述之具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【請求項22】如申請專利範圍第19至21項中任一項所述之用於使用的化合物、用途或方法，其中該癌症選自乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌和子宮頸癌。