



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202523657 A

(43)公開日：中華民國 114 (2025) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：113131211

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 05 月 29 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/04 (2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61P35/02 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61K31/16 (2006.01)

(30)優先權：2019/05/31

美國

62/855,619

(71)申請人：美商西建公司 (美國) CELGENE CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：巴庫里 法蘭斯 BACULI, FRANS (US)；諾斯克特 凱薩琳 NORTHCOTE, KATHERINE (US)；寇瑞亞 馬修 D CORREA, MATTHEW D. (US)；漢森 約書亞 HANSEN, JOSHUA (US)；勒布倫 羅莉 A LEBRUN, LAURIE A. (US)；盧錦淳 LU, CHIN-CHUN (TW)；盧 剛 LU, GANG (US)；納吉 馬克 A NAGY, MARK A. (US)；彭 曉暉 PENG, SOPHIE (US)；佩林 寧科維奇 蘇菲 PERRIN-NINKOVIC, SOPHIE (US)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹；張雅雯

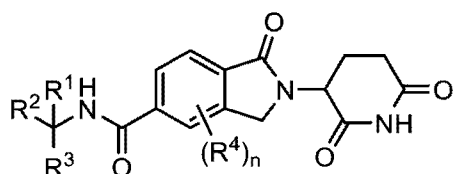
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：43 項 圖式數：0 共 160 頁

(54)名稱

經取代 1-氧代-異吲哚啉-5-羧醯胺化合物，其組成物，及以此治療之方法

(57)摘要

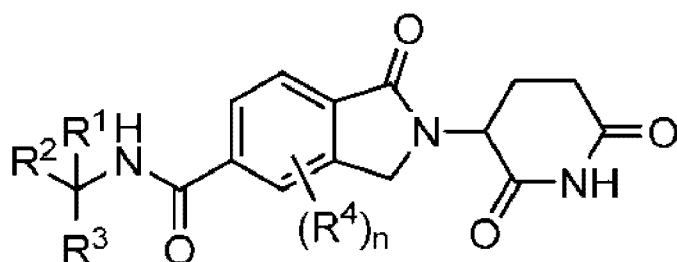
本文提供具有下列結構之 1-氧代-異吲哚啉-5-羧醯胺化合物：



(I)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 n 係如本文定義，包含有效量之 1-氧代-異吲哚啉-5-羧醯胺化合物之組成物，及用於治療或預防病症之方法。

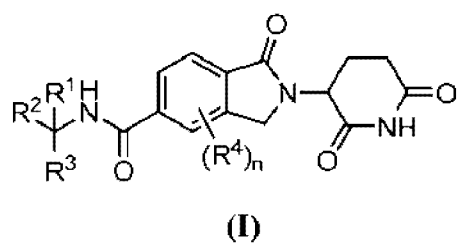
Provided herein are 1-oxo-isindoline-5-carboxamide compounds having the following structure:



(I)

wherein R ¹, R ², R ³, R ⁴and n are as defined herein, compositions comprising an effective amount of a 1-oxo-isindoline-5-carboxamide compound, and methods for treating or preventing disorders.

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

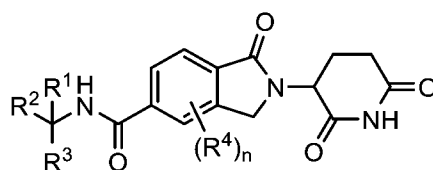
經取代1-氧代-異吲哚啉-5-羧醯胺化合物，其組成物，及以此治療之方法

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED 1-OXO-ISOINDOLINE-5-CARBOXAMIDE COMPOUNDS, COMPOSITIONS THEREOF, AND METHODS OF TREATMENT THEREWITH

【中文】

本文提供具有下列結構之1-氧代-異吲哚啉-5-羧醯胺化合物：

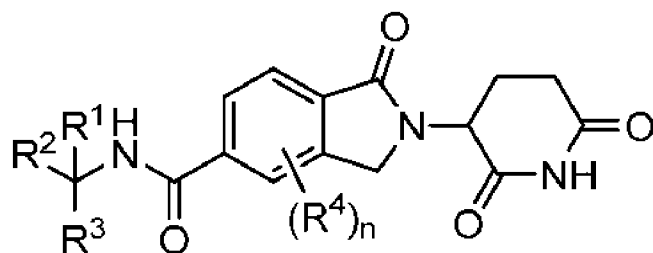


(I)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 n 係如本文定義，包含有效量之1-氧代-異吲哚啉-5-羧醯胺化合物之組成物，及用於治療或預防病症之方法。

【英文】

Provided herein are 1-oxo-isoindoline-5-carboxamide compounds having the following structure:



(I)

wherein R¹, R², R³, R⁴ and n are as defined herein, compositions comprising an effective amount of a 1-oxo-isoindoline-5-carboxamide compound, and methods for treating or preventing disorders.

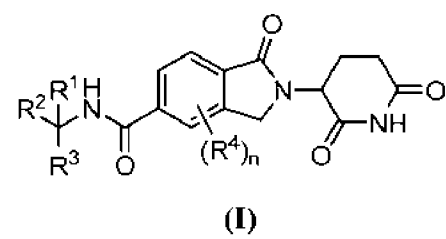
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

經取代1-氧代-異吲哚啉-5-羧醯胺化合物，其組成物，及以此治療之方法

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED 1-OXO-ISOINDOLINE-5-CARBOXAMIDE
COMPOUNDS, COMPOSITIONS THEREOF, AND METHODS OF
TREATMENT THEREWITH

【技術領域】

【0001】 本文提供某些1-氧代-異吲哚啉-5-羧醯胺化合物，包含有效量之此等化合物之組成物，及用於治療或預防急性骨髓性白血病(AML)之方法，其等包括向有此需要之個體投與有效量之此等1-氧代-異吲哚啉-5-羧醯胺化合物。此外，本文提供此等1-氧代-異吲哚啉-5-羧醯胺化合物及包含有效量之此等化合物以用於該等方法中之組成物。

【先前技術】

【0002】 急性骨髓性白血病係美國(US)成人中最常報告之急性白血病類型。基於美國癌症協會之估計，2015年美國約20,830人將經診斷患有AML及10,460名病患將死於該疾病(American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2015)。診斷時之中值年齡係約67歲。

【0003】 急性骨髓性白血病可初發，繼發於先前之細胞毒性化療或通過現有骨髓增生異常之轉化而發生。暴露於環境毒素、細胞毒性藥物或輻射引起之療法相關AML目前約佔所有AML病例之5%至10% (Leone等

人，Haematologica 1999;84(10):937-945)。據估計，35%至40%之患有骨髓增生異常症候群之病患將繼續發展AML，及該疾病通常對當前療法而言係難治的(Silverman等人，Cancer Medicine，第5版，Hamilton, Canada: BC Decker; 2000，第1931至1946頁)。先前存在之骨髓增生異常或骨髓增生性病症在老年AML病患中很常見，發生於24%至40%之病例中(Gajewski等人，J Clin Oncol 1989;7:1637-1645)。相較於彼等患有初發疾病者，患有由於先前血液疾病導致之繼發性AML之病患對療法之反應較小。

【0004】 AML之一般治療分為兩個階段：緩解之誘導及鞏固療法。30多年來，阿糖胞苷及蒽環黴素之組合已為誘導緩解治療之支柱(Lowenberg等人，N Engl J Med 1999;341:1051-1062；Tallman, Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005:143-150)。白血病中之誘導緩解療法係經設計以產生正常骨髓功能之快速恢復。常見誘導方案由以下構成：阿糖胞苷7天組合柔紅黴素3天，通常稱為「7 + 3方案」。以阿糖胞苷及柔紅黴素或其等類似物之組合，可在年齡< 60歲之患有初發AML之成人之多達70%至80%中達成CR，CR通常在形態學上由骨髓中存在<5%胚泡定義以及外周血絕對中性粒細胞及血小板計數之恢復來定義(Lowenberg等人，N Engl J Med 1999;341:1051-1062；Tallman, Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005:143-150)。若達成CR，則針對緩解後療法存在3種基本治療選擇：額外之化療、來自供體之幹細胞移植(同種異體幹細胞移植)或使用病患自身之幹細胞進行幹細胞移植(自體幹細胞移植)。就緩解後化療而言，通常將用於誘導緩解之相同化療方案或阿糖胞苷之更高劑量方案重複一或多個週期，稱為鞏固化療。當

給定幾個鞏固療程時，則就已達成CR之年輕至中年成人而言，2至3年時之存活率為35%至50% (Milligan等人，B J Hem 2006;135:450至474)。然而，尚未證明對老年AML病患進行鞏固或緩解後化療係有益的。

【0005】鑒於老年AML病患之總體預後較差且與治療相關之死亡率較高，因此一些醫師不採用積極之誘導療法，而選擇不太積極之療法。對選擇不接受強化化療之病患或被醫師認為不適合(不適)接受強化化療而言，治療選擇很少。用於此等病患之治療選擇包括低強度療法，諸如低劑量阿糖胞苷或僅支持護理。

【0006】由於涉及AML病患樣本之定序之大量工作，已發現與AML相關聯之突變譜，其已導致臨床護理中之例行綜合定序及靶向療法之發展(Pollyea, Hematology 2018;45-50, 2018；Michaelis, Hematology 2018;51-62)。最近，針對AML之數種新治療已收到FDA批准。2017年，FDA批准恩西地平(enasidenib) (Idhifa®)用於治療具有IDH2突變之復發性/難治性AML。2018年，FDA批准依維替尼(ivosidenib) (Tibsovo®)用於治療具有IDH1突變之復發性/難治性AML。2018年，FDA批准吉爾替尼(gilteritinib) (Xospata®)用於治療針對FLT3基因突變AML測試呈陽性之病患，及格拉吉布(glasdegib) (Daurismo™)及維奈克拉(venetoclax) (Venclexta®)用於治療年齡75或以上患有新診斷之AML之病患，或患有無法以標準強化化療治療之慢性健康病症或疾病之病患。所有均為靶向療法，且除吉爾替尼外，均指示用於組合治療(格拉吉布及低劑量阿糖胞苷及維奈克拉及阿紮胞苷(azacitidine)或地西他濱(decitabine)或低劑量阿糖胞苷)中。儘管此等近期進展，但經此等藥劑治療之大多數病患將復發或變得難治。

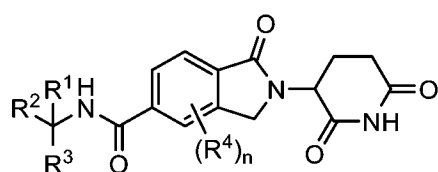
【0007】 酪蛋白激酶-1 α (CK1 α)(亦稱為Csnk1a1)係絲胺酸-蘇胺酸激酶，且係對正常及惡性幹細胞生物學而言至關重要之多種途徑之中央調節物，該等途徑包括 β 鏈蛋白及p53途徑(Liu等人，Cell 2002; 108:837-847；Wang等人，Science 2010; 327:1650-1653；Zhao等人，Genes Dev. 2010; 24:1389-1402；Elyada等人，Nature 2011;470:409-413；Luis等人，Cell Stem Cell 2011; 9:345-356)。另外，已顯示CK1 α 在AML之生物學中發揮關鍵作用(Järås M等人，J Exp Med. 2014; 211(4):605-612)。已報導CK1 α 抑制劑，然而，無任何一者已批准用於治療AML。

【0008】 仍顯著需要對治療、預防及處理AML，尤其針對標準治療諸如手術、放射療法、化療及生物療法而言難治之AML，同時減少或避免與習知療法相關聯之毒性及/或副作用之安全且有效之方法。

【0009】 本申請案之此部分中對任何參考文獻之引用或認同均不應視為承認該參考文獻為本申請案之先前技術。

【發明內容】

【0010】 本文提供具有下式(I)之化合物：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體(isotopolog)或立體異構體，其中R¹、R²、R³、R⁴及n係如本文定義。

【0011】 式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體(在本文中各稱為「異吲哚啉酮羧醯胺化合物」)適用於降低CK1 α 蛋白濃度及治療或預防AML。

【0012】 在一項態樣中，本文提供如本發明中描述，諸如，例如，表1中描述之異吡啶啉酮羧醯胺化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體及立體異構體。在一項態樣中，本文提供如表1中描述之異吡啶啉酮羧醯胺化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一項態樣中，本文提供如表1中描述之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。

【0013】 在一項態樣中，本文提供包含有效量之如本文描述之異吡啶啉酮羧醯胺化合物及醫藥上可接受之載劑、賦形劑或媒劑之醫藥組成物。在一些實施例中，該醫藥組成物適用於經口、非經腸、經黏膜、經皮或局部投與。

【0014】 在一項態樣中，本文提供用於治療或預防AML之方法，其等包括向有此需要之個體投與有效量之如本文描述之異吡啶啉酮羧醯胺化合物；及醫藥上可接受之載劑、賦形劑或媒劑。在一項態樣中，本文提供用於降低CK1 α 蛋白濃度之方法，其等包括向有此需要之個體投與有效量之如本文描述之異吡啶啉酮羧醯胺化合物；及醫藥上可接受之載劑、賦形劑或媒劑。在另一態樣中，本文提供用於治療AML之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在另一態樣中，本文提供用於降低CK1 α 蛋白濃度之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。

【0015】 在另一態樣中，本文提供用於製備如本文描述之異吡啶啉酮羧醯胺化合物之方法。

【0016】 本文實施例可藉由參考實施方式及實例更充分地瞭解，該等參考實施方式及實例意欲例示非限制性實施例。

【實施方式】

相關應用

【0017】 本申請案主張2019年5月31日申請之美國臨時申請案第

62/855,619號之權益，該案之揭示內容係以全文引用之方式併入本文中。

定義

【0018】如本文使用，術語「或」應解釋為包含性「或」，意謂任何一者或任何組合。因此，「A、B或C」意謂下列中之任何一者：「A；B；C；A及B；A及C；B及C；A、B及C」。僅當元素、功能、步驟或作用之組合在一定程度上固有地互相排他性時才出現此定義之例外情況。

【0019】如本文使用且除非本文另有規定，否則「烷基」係飽和、部分飽和或不飽和直鏈或分支鏈非環形烴，其具有1至10個碳原子，通常1至8個碳，或在一些實施例中，1至6、1至4或2至6或碳原子。典型之烷基包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基及-正己基；而飽和分支鏈烷基包括-異丙基、-第二丁基、-異丁基、-第三丁基、-異戊基、-新戊基、第三戊基、-2-甲基戊基、-3-甲基戊基、-4-甲基戊基、-2,3-二甲基丁基及類似物。「烯基」係含有一或多個碳-碳雙鍵之烷基。「炔基」係含有一或多個碳-碳三鍵之烷基。不飽和烷基之實例包括(但不限於)乙烯基、烯丙基、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 及 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等等。烷基可係經取代或未經取代的。當本文描述之烷基據說「經取代」時，其等可經任何取代基或如彼等本文揭示之例示性化合物及實施例中發現之取代基取代，及鹵素；羥基；烷氧基；環烷氧基、芳氧基、雜環氧基、雜芳氧基、雜環烷氧基、環烷基烷氧基、芳烷氧基、雜環基烷氧基、雜芳基烷氧基、雜環烷基烷氧基；氧代(=O)；胺基、烷基胺基、環烷基胺基、芳基胺基、雜環基胺基、雜芳基胺基、雜環烷基胺基、環烷基烷基

胺基、芳烷基胺基、雜環基烷基胺基、雜芳烷基胺基、雜環烷基烷基胺基；亞胺基；醯亞胺基；甲脞基；胍基；烯胺基；醯基胺基；磺醯基胺基；脲、硝脲；肟；羥基胺基；烷氧基胺基；芳烷氧基胺基；胍基；醯胍基；亞胍基；疊氮基；硝基；巯基(-SH)，烷基巯基；=S；亞磺醯基；磺醯基；胺基磺醯基；膦酸酯；膦基；醯基；甲醯基；羧基；酯；胺甲酸酯；醯胺基；氰基；異氰酸根；異硫氰酸根；氰酸根；硫酸根；或-B(OH)₂。

【0020】如本文使用且除非本文另有規定，否則「環烷基」係3至10個碳原子之飽和或部分飽和環烷基，其具有單環形環或可視需要經取代之多個稠環或橋環。在一些實施例中，該環烷基具有3至8個環成員，而在其他實施例中，環碳原子之數量在3至5、3至6或3至7之範圍內變化。此等環烷基包括(以實例說明之)單環結構諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、1-甲基環丙基、2-甲基環戊基、2-甲基環辛基及類似物，或多環或橋環結構諸如1-雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基、金剛烷基及類似物。不飽和環烷基之實例包括環己烯基、環戊烯基、環己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基等等。環烷基可係經取代或未經取代的。此等經取代之環烷基包括(以實例說明之)環己醇及類似物。

【0021】如本文使用且除非本文另有規定，否則「芳基」係6至14個碳原子之芳族碳環基，其具有單環(例如，苯基)或多個稠環(例如，萘基或蒽基)。在一些實施例中，芳基在該等基團之環部分中含有6至14個碳，及在其他實施例中6至12或甚至6至10個碳原子。特定之芳基包括苯基、聯苯、萘基及類似物。芳基可係經取代或未經取代的。片語「芳基」

亦包括含有稠環之基團諸如稠合芳族-脂族環系統(例如，二氫茚基、四氫萘基及類似物)。

【0022】 如本文使用且除非本文另有規定，否則「雜芳基」係具有一至四個雜原子作為雜芳族環系統中之環原子之芳族環系統，其中該等原子中之剩餘部分為碳原子。在一些實施例中，雜芳基在該等基團之環部分中含有3至6個環原子，及在其他實施例中6至9或甚至6至10個原子。合適之雜原子包括氧、硫及氮。在某些實施例中，該雜芳基環系統係單環或雙環的。非限制性實例包括(但不限於)諸如以下之基團：吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、苯并異噁唑基(例如，苯并[d]異噁唑基)、噻唑基、吡咯基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基(例如，吲哚-2-酮基)、異吲哚-1-酮基、氮雜吲哚基、吡咯并吡啶基(例如，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、吲唑基、苯并咪唑基(例如，1H-苯并[d]咪唑基)、氮雜苯并咪唑基、咪唑并吡啶基(例如，1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基(例如，1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并噁唑基(例如，苯并[d]噁唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、異噁唑并吡啶基、噻萘基、嘌呤基、黃嘌呤基、腺嘌呤基、胍基、喹啉基、異喹啉基、3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮基、四氫喹啉基、喹喔啉基及喹唑啉基。雜芳基可係經取代或未經取代的。

【0023】 如本文使用且除非本文另有規定，否則「雜環基」係芳族環系統(亦稱為雜芳基)或非芳族環烷基(亦稱為雜環烷基)，其中環碳原子中之一至四個係獨立地經雜原子置換。合適之雜原子包括氧、硫及氮。在一些實施例中，雜環基包括3至10個環成員，而其他此等基團具有3至5、

3至6或3至8個環成員。雜環基亦可於任何環原子處(即，於該雜環之任何碳原子或雜原子處)結合至其他基團。雜環基可係經取代或未經取代的。雜環基包含不飽和、部分飽和及飽和環系統，諸如，例如，咪唑基、咪唑啉基及咪唑啟基(例如，咪唑啟-4-酮基或咪唑啟-2,4-二酮基)。片語雜環基包括稠環種類，包括彼等包含稠合芳族及非芳族基團者，諸如，例如，1-及2-胺基四氫化萘、苯并三唑基(例如，1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并咪唑基(例如，1H-苯并[d]咪唑基)、2,3-二氫苯并[1,4]二氧雜環己烯基及苯并[1,3]二氧雜環戊烯基。該片語亦包括含有雜原子之橋接多環環系統，諸如，但不限於，奎寧環基。雜環基之典型實例包括(但不限於)氮雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、吡咯啟基、咪唑啟基(例如，咪唑啟-4-酮基或咪唑啟-2,4-二酮基)、吡唑啟基、噻唑啟基、四氫噻吩基、四氫呋喃基、二氧雜環戊烯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、苯并異噁唑基(例如，苯并[d]異噁唑基)、噻唑基、噻唑啉基、異噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、哌啟基、哌嗪基(例如，哌嗪-2-酮基)、嗎啉基、硫基嗎啉基、四氫哌喃基(例如，四氫-2H-哌喃基)、四氫硫基哌喃基、氧硫雜環己烷基、二氧基、二噻烷基、哌喃基、吡啟基、嘧啟基、噻嗪基、吡嗪基、三嗪基、二氫吡啟基、二氫二吡基、二氫二硫酮基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷基、高哌嗪基、奎寧環基、吲哚基(例如，吲哚-2-酮基)、異吲哚-1-酮基、吲哚啉基、異吲哚基、異吲哚啉基、氮雜吲哚基、吡咯并吡啟基(例如，1H-吡咯并[2,3-b]吡啟基)、吲唑基、吲哚嗪基、苯并三唑基(例如，1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并咪唑基(例如，1H-苯并[d]咪唑基或1H-苯并[d]咪唑并1-2(3H)-酮基)、苯

并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噁嗪基、苯并二噻吩基、苯并噁噻吩基、苯并噻嗪基、苯并噁唑基(例如，苯并[d]噁唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[1,3]二氧雜環戊烯基、吡唑并吡啶基(例如，1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基)、氮雜苯并咪唑基、咪唑并吡啶基(例如，1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、三唑并吡啶基、異噁唑并吡啶基、嘌呤基、黃嘌呤基、腺嘌呤基、胍基、喹啉基、異喹啉基、3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮基、喹啉嗪基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、茶啶基、蝶啶基、噻茶基、二氫苯并噻嗪基、二氫苯并呋喃基、二氫吲哚基、二氫苯并二氧雜環己烯基、四氫吲哚基、四氫吲唑基、四氫苯并咪唑基、四氫苯并三唑基、四氫吡咯并吡啶基、四氫吡唑并吡啶基、四氫咪唑并吡啶基、四氫三唑并吡啶基、四氫嘧啶-2(1H)-酮及四氫喹啉基。典型之非芳族雜環基不包括稠環種類，其等包含稠合芳族基團。非芳族雜環基之實例包括氮雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、吡咯啶基、咪唑啶基(例如，咪唑啶-4-酮基或咪唑啶-2,4-二酮基)、吡唑啶基、噻唑啶基、四氫噻吩基、四氫呋喃基、哌啶基、哌嗪基(例如，哌嗪-2-酮基)、嗎啉基、硫基嗎啉基、四氫哌喃基(例如，四氫-2H-哌喃基)、四氫硫基哌喃基、氧硫雜環己烷基、二噻烷基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷基、高哌嗪基、奎寧環基或四氫嘧啶-2(1H)-酮。典型之經取代之雜環基可經單取代或經取代超過一次，諸如，但不限於，吡啶基或嗎啉基，其等係2-、3-、4-、5-或6-取代的，或經諸如彼等下文列舉者之各種取代基雙取代。

【0024】 如本文使用且除非本文另有規定，否則「環烷基烷基」係下式基團：-烷基-環烷基，其中烷基及環烷基係經上文定義。經取代之環

烷基烷基可於該基團之烷基、環烷基或烷基及環烷基部分處經取代。典型之環烷基烷基包括(但不限於)環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、環丙基乙基、環丁基乙基、環戊基乙基、環己基乙基、環戊基丙基、環己基丙基及類似物。

【0025】 如本文使用且除非本文另有規定，否則「芳烷基」係下式基團：-烷基-芳基，其中烷基及芳基係經上文定義。經取代之芳烷基可於該基團之烷基、芳基或烷基及芳基部分兩者處經取代。典型之芳烷基包括(但不限於)苯甲基及苯乙基及芳烷基，其中該芳基稠合至環烷基，諸如二氫茚-4-基乙基。

【0026】 如本文使用且除非本文另有規定，否則「雜環基烷基」係下式基團：-烷基-雜環基，其中烷基及雜環基係經上文定義。「雜芳基烷基」係下式基團：-烷基-雜芳基，其中烷基及雜芳基係經上文定義。「雜環烷基烷基」係下式基團：-烷基-雜環烷基，其中烷基及雜環烷基係經上文定義。經取代之雜環基烷基可於該基團之烷基、雜環基或烷基及雜環基部分兩者處經取代。典型之雜環基烷基包括(但不限於)嗎啉-4-基乙基、嗎啉-4-基丙基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、四氫呋喃-2-基乙基及吡啶-2-基丙基。

【0027】 如本文使用且除非本文另有規定，否則「鹵素」係氟、氯、溴或碘。

【0028】 如本文使用且除非本文另有規定，否則「羥基烷基」係經一或多個羥基取代之如上文描述之烷基。

【0029】 如本文使用且除非本文另有規定，否則「烷氧基」係-O-(烷基)，其中烷基係經上文定義。「烷基硫基」係-S-(烷基)，其中烷基係

經上文定義。

【0030】如本文使用且除非本文另有規定，否則「烷基氧基烷基」係-(烷基)-O-(烷基)，其中烷基係經上文定義。

【0031】如本文使用且除非本文另有規定，否則「環烷基氧基」係-O-(環烷基)，其中環烷基係經上文定義。

【0032】如本文使用且除非本文另有規定，否則「芳氧基」係-O-(芳基)，其中芳基係經上文定義。

【0033】如本文使用且除非本文另有規定，否則「雜環氧基」係-O-(雜環基)，其中雜環基係經上文定義。「雜芳氧基」係-O-(雜芳基)，其中雜芳基係經上文定義。「雜環烷基氧基」係-O-(雜環烷基)，其中雜環烷基係經上文定義。

【0034】如本文使用且除非本文另有規定，否則「胺基」係下式基團： $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\#)_2$ ，其中各 $\text{R}^\#$ 獨立地係上文定義之烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基(例如，雜芳基或雜環烷基)、或雜環基烷基(例如，雜芳基烷基或雜環烷基烷基)，其等中之各者獨立地係經取代或未經取代。

【0035】在一項實施例中，「胺基」係「烷基胺基」，其係下式基團： $-\text{NH}$ -烷基或 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ ，其中各烷基係獨立地經上文定義。術語「環烷基胺基」、「芳基胺基」、「雜環基胺基」、「雜芳基胺基」、「雜環烷基胺基」或類似物，反映上文針對「烷基胺基」之描述，其中術語「烷基」分別係經「環烷基」、「芳基」、「雜環基」、「雜芳基」、「雜環烷基」或類似物置換。

【0036】如本文使用且除非本文另有規定，否則「羧基」係下式基

團： $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。

【0037】如本文使用且除非本文另有規定，否則「醯基」係下式基團： $-\text{C}(\text{O})(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ，其中 $\text{R}^\#$ 係經上文定義。「甲醯基」係下式基團： $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 。

【0038】如本文使用且除非本文另有規定，否則「醯胺基」係下式基團： $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\#)-\text{C}(\text{O})-(\text{R}^\#)$ ，其中各 $\text{R}^\#$ 係獨立地經上文定義。

【0039】在一項實施例中，「醯胺基」係「胺基羰基」，其係下式基團： $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^\#)_2$ ，其中各 $\text{R}^\#$ 係獨立地經上文定義。

【0040】在一項實施例中，「醯胺基」係「醯基胺基」，其係下式基團： $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\#)-\text{C}(\text{O})-(\text{R}^\#)$ ，其中各 $\text{R}^\#$ 係獨立地經上文定義。

【0041】如本文使用且除非本文另有規定，否則「磺醯基胺基」係下式基團： $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{SO}_2(\text{R}^\#)$ ，其中各 $\text{R}^\#$ 係經上文定義。

【0042】如本文使用且除非本文另有規定，否則「酯基」係下式基團： $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{R}^\#)$ ，其中 $\text{R}^\#$ 係經上文定義。

【0043】在一項實施例中，「酯基」係「烷氧基羰基」，其係下式基團： $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{烷基})$ ，其中烷基係經上文定義。術語「環烷氧基羰基」、「芳氧基羰基」、「雜環氧基羰基」、「雜芳氧基羰基」、「雜環烷氧基羰基」或類似物，反映上文針對「烷氧基羰基」之描述，其中術語「烷氧基」分別係經「環烷氧基」、「芳氧基」、「雜環氧基」、「雜芳氧基」、「雜環烷氧基」。

基」或類似物置換。

【0044】如本文使用且除非本文另有規定，否則「胺甲酸酯」係下式基團： $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\#)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{R}^\#)$ ，其中各 $\text{R}^\#$ 係獨立地經上文定義。

【0045】如本文使用且除非本文另有規定，否則「脲」係下式基團： $-\text{NH}(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ ，其中各 $\text{R}^\#$ 係獨立地經上文定義。

【0046】如本文使用且除非本文另有規定，否則「亞磺醯基」係下式基團： $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\#$ ，其中 $\text{R}^\#$ 係經上文定義。

【0047】如本文使用且除非本文另有規定，否則「磺醯基」係下式基團： $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\#$ ，其中 $\text{R}^\#$ 係經上文定義。

【0048】如本文使用且除非本文另有規定，否則「胺基磺醯基」係下式基團： $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^\#)_2$ ，其中各 $\text{R}^\#$ 係獨立地經上文定義。

【0049】當據說本文描述之基團(除烷基外)係「經取代」時，其等可經任何適當之取代基取代。取代基之說明性實例係彼等於本文揭示之例示性化合物及實施例中發現者，及鹵素；烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜環基、雜芳基、雜環烷基、環烷基烷基、芳烷基、雜環基烷基、雜芳基烷基、雜環烷基烷基，視需要經進一步取代；羥基；烷氧基；環烷氧基、芳氧基、雜環氧基、雜芳氧基、雜環烷基氧基、環烷基烷基氧基、芳烷基、雜環基烷基氧基、雜芳基烷基氧基、雜環烷基烷基氧基；氧代(=O)；氧化物(例如，經氧化物取代之氮原子被稱為N-氧化物)；胺基、烷基胺基、環

烷基胺基、芳基胺基、雜環基胺基、雜芳基胺基、雜環烷基胺基、環烷基
 烷基胺基、芳烷基胺基、雜環基烷基胺基、雜芳烷基胺基、雜環烷基烷基
 胺基；亞胺基；醯亞胺基；甲脞基；胍基；烯胺基；醯基胺基；磺醯基胺
 基；脲、硝脲；脛；羥基胺基；烷氧基胺基；芳烷氧基胺基；胍基；醯胍
 基；亞胍基；疊氮基；硝基；巯基(-SH)，烷基巯基；=S；亞磺醯基；磺
 醯基；胺基磺醯基；膦酸酯；膦基；醯基；甲醯基；羧基；酯；胺甲酸
 酯；醯胺基；氰基；異氰酸根；異硫氰酸根；氰酸根；硫氰酸根；或-
 $B(OH)_2$ 。

【0050】 如本文使用，術語「異吡啶啉酮羧醯胺化合物」係指式(I)
 化合物，諸如式(II)至(XI)，及本文提供之其他實施例。在一項實施例
 中，「異吡啶啉酮羧醯胺化合物」係表1中列舉之化合物。術語「異吡啶啉
 酮羧醯胺化合物」包括本文提供之化合物之醫藥上可接受之鹽、互變異構
 體、同位素體及立體異構體。

【0051】 如本文使用，術語「醫藥上可接受之鹽」係指自醫藥上可
 接受之無毒酸或鹼(包括無機酸及鹼及有機酸及鹼)製備之鹽。合適之式(I)
 化合物之醫藥上可接受之鹼加成鹽包括(但不限於)自以下製得之金屬鹽：
 鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅，或自以下製得之有機鹽：離胺酸、N,N'-
 二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲
 基-葡萄糖胺)及普魯卡因。合適之無毒酸包括(但不限於)無機及有機酸，
 諸如乙酸、海藻酸、鄰胺苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、
 乙磺酸、甲酸、富馬酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、麩
 胺酸、乙醇酸、氫溴酸、鹽酸、異乙酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、扁桃
 酸、甲磺酸、黏液酸、硝酸、撲酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水楊

酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸及對甲苯磺酸。特定之無毒酸包括鹽酸、氫溴酸、馬來酸、磷酸、硫酸及甲磺酸。因此，特定之鹽之實例包括鹽酸鹽及甲磺酸鹽。其他為此項技術中熟知的，例如參見，Remington's Pharmaceutical Sciences，第 18 版，Mack Publishing, Easton PA (1990)或Remington: The Science及Practice of Pharmacy，第 19 版，Mack Publishing, Easton PA (1995)。

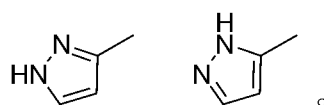
【0052】 如本文使用且除非本文另有指示，否則術語「立體異構體」或「立體異構純」意謂異吡啶啉酮羧醯胺化合物之一種立體異構體而大體上不含該化合物之其他立體異構體。例如，具有一個對掌性中心之立體異構純化合物將大體上不含該化合物之相反對映體。具有兩個對掌性中心之立體異構純化合物將大體上不含該化合物之其他非對映體。典型之立體異構純化合物包含大於約80重量%之該化合物之一種立體異構體及小於約20重量%之該化合物之其他立體異構體，大於約90重量%之該化合物之一種立體異構體及小於約10重量%之該化合物之其他立體異構體，大於約95重量%之該化合物之一種立體異構體及小於約5重量%之該化合物之其他立體異構體或大於約97重量%之該化合物之一種立體異構體及小於約3重量%之該化合物之其他立體異構體。該等異吡啶啉酮羧醯胺化合物可具有對掌性中心且可作為外消旋物、個別對映體或非對映體及其混合物出現。所有此等異構形式均包括於本文揭示之實施例中，包括其混合物。

【0053】 此等異吡啶啉酮羧醯胺化合物之立體異構純形式之用途及彼等形式之混合物之用途均由本文揭示之實施例包含。例如，包含等量或不等量之特定異吡啶啉酮羧醯胺化合物之對映體之混合物可用於本文揭示之方法及組成物中。此等異構體可使用標準技術諸如對掌性管柱或對掌性

光學解析劑進行不對稱地合成或解析。參見，例如，Jacques, J., 等人，*Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981)；Wilensky, S. H 等人，*Tetrahedron* 33:2725 (1977)；Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)；Wilensky, S. H，*Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel 編，Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)；Todd, M., *Separation Of Enantiomers: Synthetic Methods* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2014)；Toda, F., *Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods* (Springer Science & Business Media, 2007)；Subramanian, G. *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (John Wiley & Sons, 2008)；Ahuja, S., *Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products* (John Wiley & Sons, 2011)。

【0054】亦應注意異吡啶啉酮羧醯胺化合物可包括E及Z異構體，或其混合物，及順式及反式異構體或其混合物。在某些實施例中，可將該等異吡啶啉酮羧醯胺化合物分離成E或Z異構體。在其他實施例中，該等異吡啶啉酮羧醯胺化合物為E及Z異構體之混合物。

【0055】「互變異構體」係指化合物之彼此平衡之異構形式。異構形式之濃度將取決於發現該化合物之環境且可不同的，取決於(例如)該化合物是否為固體或有機或水溶液。例如，在水溶液中，吡啶可顯示下列異構形式，其等被稱為彼此之互變異構體：



【0056】 如熟悉此項技術者容易地瞭解，各種各樣之官能基及其他結構可顯示互變異構現象且式(I)化合物之所有互變異構體係於本發明之範圍內。

【0057】 亦應注意異吡啶啉酮羧醯胺化合物於原子之一或多者處可含有非自然比例之原子同位素。例如，該等化合物可用放射性同位素諸如例如氕(^3H)、碘-125 (^{125}I)、硫-35 (^{35}S)或碳-14 (^{14}C)進行放射性標記，或可經諸如氕(^2H)、碳-13 (^{13}C)或氮-15 (^{15}N)同位素富集。如本文使用，「同位素體」係經同位素富集之化合物。術語「經同位素富集」係指除原子之天然同位素組成外具有同位素組成之原子。「經同位素富集」亦可係指含有除原子之天然同位素組成物外具有同位素組成之至少一個原子之化合物。術語「同位素組成」係指針對給定原子存在之各同位素之量。經放射性標記及經同位素富集之化合物適用於作為治療劑，例如，癌症治療劑、研究試劑，例如，結合分析試劑，及診斷劑，例如，活體內成像劑。如本文描述之異吡啶啉酮羧醯胺化合物之所有同位素變化(無論是否為放射性的)均意欲包含於本文提供之實施例之範圍內。在一些實施例中，提供該等異吡啶啉酮羧醯胺化合物之同位素體，例如，該等同位素體為經氕、碳-13及/或氮-15富集之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。如本文使用，「氕化」意謂其中至少一個氫(H)已經氕置換之化合物(由D或 ^2H 指示)，即，該化合物係於至少一個位置富集氕。

【0058】 應瞭解，獨立於立體或同位素組成物，本文中提及之各異吡啶啉酮羧醯胺化合物可以本文討論之醫藥上可接受之鹽中之任何一者之形式提供。同樣地，應瞭解該同位素組成物可獨立於本文中提及之各異吡啶啉酮羧醯胺化合物之立體組成物而變化。此外，該同位素組成物，儘管

受限於彼等個別異吡啶啉酮羧醯胺化合物或其鹽中存在之元素，但仍可另外獨立於該個別異吡啶啉酮羧醯胺化合物之醫藥上可接受之鹽之選擇而變化。

【0059】 應注意若本文繪示之結構與該結構之名稱間存在差異，則本文繪示之結構將被賦予更大的權重。

【0060】 如本文使用，「治療」意謂病症、疾病或病況，或與病症、疾病或病況相關聯之症狀中之一或多者之完全或部分緩解，或彼等症狀之進一步進展或惡化之減緩或停止，或該病症、疾病或病況本身之病因之緩解或根除。在一項實施例中，該病症係如本文描述之AML或其症狀。

【0061】 如本文使用，「預防」意謂完全或部分延遲及/或阻止病症、疾病或病況之發病、復發或擴散；阻止個體患有病症、疾病或病況；或降低個體患有病症、疾病或病況之風險之方法。在一項實施例中，如本文描述，該病症係AML或其症狀。

【0062】 結合異吡啶啉酮羧醯胺化合物之術語「有效量」意謂本文揭示之可治療或預防病症、疾病或病況或其症狀之量。

【0063】 如本文使用之術語「CK1 α 」係指酪蛋白激酶1 α ，由CSNK1A1基因編碼之人類中之激酶。已顯示CK1 α 在AML之生物學中發揮關鍵作用(Järås M等人，J Exp Med. 2014; 211(4):605-612)。

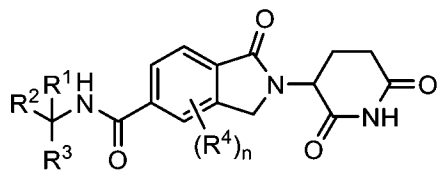
【0064】 如本文使用之術語「降解」意謂由E3連接酶(例如，CRBN)介導之蛋白質之降解，導致蛋白濃度之降低。在一項實施例中，該蛋白質為CK1 α 。

【0065】 術語「個體」包括動物，包括但不限於，諸如以下之動

物：母牛、猴、馬、綿羊、豬、雞、火雞、鵪鶉、貓、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠，在一項實施例中，哺乳動物，在另一實施例中，人類。在一項實施例中，個體係患有或在患有AML或其症狀之風險下之人類。

異吡啶啉酮羧醯胺化合物

【0066】 本文提供具有下式(I)之化合物：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體，
其中：

R^1 係 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 氟烷基；

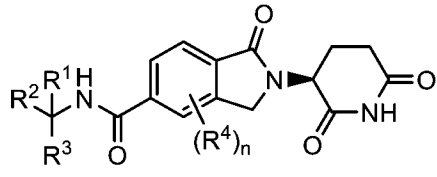
R^2 係經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代之 C_{3-10} 環烷基、經取代或未經取代之3至6員雜環基、經取代或未經取代之 C_{6-10} 芳基或經取代或未經取代之5至10員雜芳基；

R^3 係H；

R^4 係鹵素；及

n 係0至3。

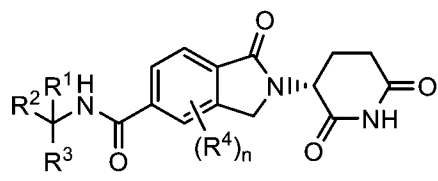
【0067】 在式(I)化合物之一些實施例中，該化合物係式(II)化合物：



(II)，

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體。

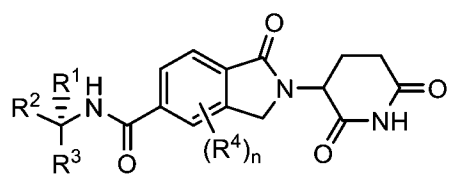
【0068】 在式(I)化合物之其他實施例中，該化合物係式(III)化合物：



(III)，

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體。

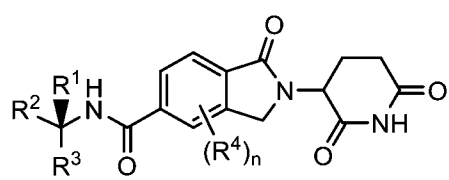
【0069】 在式(I)化合物之又其他實施例中，該化合物係式(IV)化合物：



(IV)，

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體。

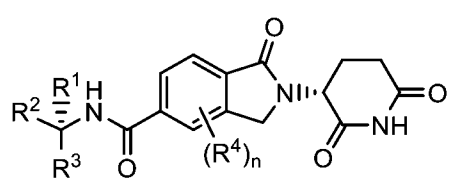
【0070】 在式(I)化合物之又其他實施例中，該化合物係式(V)化合物：



(V)，

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體。

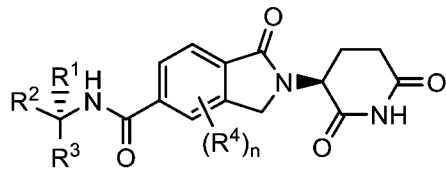
【0071】 在式(I)化合物之一些實施例中，該化合物係式(VI)化合物：



(VI)，

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體。

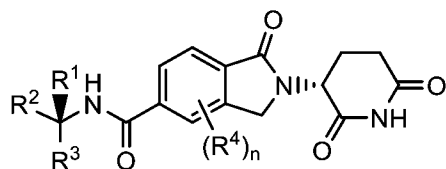
【0072】 在式(I)化合物之其他實施例中，該化合物係式(VII)化合物：



(VII)，

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體。

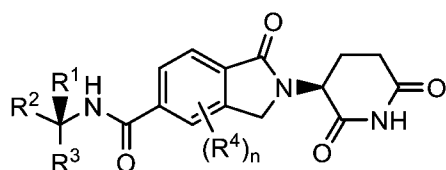
【0073】 在式(I)化合物之又其他實施例中，該化合物係式(VIII)化合物：



(VIII)，

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體。

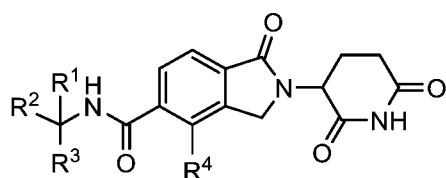
【0074】 在式(I)化合物之又其他實施例中，該化合物係式(IX)化合物：



(IX)，

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體。

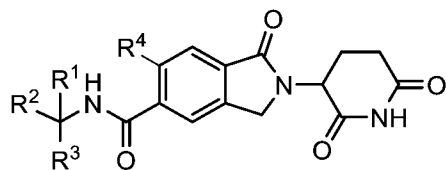
【0075】 在式(I)化合物之其他實施例中，該化合物係式(X)化合物：



(X) ,

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體。

【0076】 在式(I)化合物之又其他實施例中，該化合物係式(XI)化合物：



(XI) ,

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體。

【0077】 在式(I)-(XI)化合物之一些實施例中，R¹係甲基、乙基、正丙基、異丙基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₂F、CH₂CHF₂、CH₂CF₃、CHFCH₃、CF₂CH₃或CF₂CF₃。在其他實施例中，R¹係甲基、乙基、異丙基、CHF₂、CF₃、CH₂CF₃或CF₂CH₃。

【0078】 在式(I)-(XI)化合物之一些實施例中，R²係經選自以下之一或多個取代基取代：鹵素、CN、OR'、經取代或未經取代之C₁₋₃烷基及經取代或未經取代之-(C₀₋₃烷基)(3至6員雜環基)；其中各R'係獨立地選自H、經取代或未經取代之C₁₋₃烷基、經取代或未經取代之C₃₋₆環烷基及苯基。在此等一些實施例中，R²係經選自以下之一或多個取代基取代：F、Cl、Br、CN、OH、OCH₃、OCF₃、OCH₂CH₃、O-正丙基、O-異丙基、O-正丁基、O-第二丁基、O-第三丁基、O-環丙基、O-環丁基、O-苯基、CH₃、CH₂CH₃、CF₃、CH₂CF₃、CH₂NHCH₃、CH₂N(CH₃)₂及-(C₀₋₃烷基)(3至6員雜環基)，其選自哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、CH₂-氮雜環丙

基、CH₂-吡咯啉基、CH₂-哌嗪基、CH₂-哌啶基、CH₂-嗎啉基、CH₂(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基)，其中該-(C₀₋₃烷基)(3至6員雜環基)係視需要經一或多個F、Cl或CH₃取代。例如，在式(I)-(XI)化合物之一些實施例中，R²係經選自以下之一或多個取代基取代：F、Cl、CN、OH、OCH₃、OCF₃、O-異丙基、O-環丙基、O-苯基、CH₃、CF₃、CH₂CF₃、CH₂N(CH₃)₂及-(C₀₋₃烷基)(3至6員雜環基)，其選自嗎啉基、哌嗪基、CH₂-氮雜環丙基、CH₂-吡咯啉基、CH₂-哌嗪基、CH₂-嗎啉基及CH₂(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基)，其中該-(C₀₋₃烷基)(3至6員雜環基)係視需要經一或多個F或CH₃取代。

【0079】 在式(I)-(XI)化合物之一些實施例中，R²係C₁₋₆烷基，其未經取代或經獨立地選自以下之一或多個取代基取代：鹵素、CN及OR'；C₃₋₁₀環烷基，其未經取代或經獨立地選自以下之一或多個取代基取代：鹵素、OR'及經取代或未經取代之C₁₋₃烷基；3至6員雜環基，其未經取代或經一或多個經取代或未經取代之C₁₋₃烷基取代；C₆₋₁₀芳基，其未經取代或經獨立地選自以下之一或多個取代基取代：鹵素、CN、OR'、經取代或未經取代之C₁₋₃烷基及經取代或未經取代之-(C₀₋₃烷基)(3至6員雜環基)；或未經取代或經獨立地選自以下之一或多個取代基取代之5至10員雜芳基：鹵素、OR'及經取代或未經取代之C₁₋₃烷基；其中各R'係獨立地選自H、經取代或未經取代之C₁₋₃烷基、經取代或未經取代之C₃₋₆環烷基及苯基。在式(I)-(XI)化合物之一些實施例中，R²係C₁₋₆烷基，其未經取代或經獨立地選自以下之一或多個取代基取代：F、CN及OH。在一些此等實施例中，R²係CH₃、異丙基、第三丁基、C(CH₃)₂CH₂OH、C(CH₃)₂CN或C(CH₃)₂CF₃。在式(I)-(XI)化合物之一些其他實施例中，R²係C₃₋₁₀環烷

基，其未經取代或經獨立地選自以下之一或多個取代基取代：F、OH、CH₃、C(CH₃)₂OH及CF₃。在一些此等實施例中，R²係環丙基、環丁基、環戊基、環己基、螺[3.5]壬基、雙環[1.1.1]戊基或螺[2.5]辛基。在式(I)-(XI)化合物之又其他實施例中，R²係3至6員雜環基，其未經取代或經一或多個CH₃，及CH₂CF₃取代。在一些此等實施例中，R²係氧雜環丁烷基、四氫吡喃基或吡啶基。在式(I)-(XI)化合物之又其他實施例中，R²係C₆₋₁₀芳基，其未經取代或經獨立地選自以下之一或多個取代基取代：F、Cl、CN、OH、OCH₃、OCF₃、O-異丙基、O-環丙基、O-苯基、CH₃、CF₃及CH₂N(CH₃)₂；及-(C₀₋₃烷基)(3至6員雜環基)，其選自吡嗪基、嗎啉基、CH₂-氮雜環丙基、CH₂-吡咯啶基、CH₂-吡嗪基、CH₂-嗎啉基、CH₂(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基)，其中該-(C₀₋₃烷基)(3至6員雜環基)係視需要經一或多個F或CH₃取代。在一些此等實施例中，R²係苯基。在式(I)-(XI)化合物之又其他實施例中，R²係5至10員雜芳基，其未經取代或經獨立地選自以下之一或多個取代基取代：F、Cl、OCH₃、CH₃、CF₃及CH₂N(CH₃)₂。在一些此等實施例中，R²係吡啶基、吡嗪基、吡喃基或嘧啶基。

【0080】 在式(I)-(XI)化合物之一些實施例中，R⁴係F或Cl。

【0081】 在式(I)-(XI)化合物之一些實施例中，n係0、1或2。

【0082】 在式(I)-(XI)化合物之一些實施例中，R¹係甲基、乙基、正丙基、異丙基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₂F、CH₂CHF₂、CH₂CF₃、CHFCH₃、CF₂CH₃或CF₂CF₃，及R²係C₁₋₆烷基，其未經取代或經獨立地選自以下之一或多個取代基取代：鹵素、CN及OR'；C₃₋₁₀環烷基，其未經取代或經獨立地選自以下之一或多個取代基取代：鹵素、OR'及經取代或未經取代之C₁₋₃烷基；3至6員雜環基，其未經取代或經一或多

個經取代或未經取代之 C_{1-3} 烷基取代； C_{6-10} 芳基，其未經取代或經獨立地選自以下之一或多個取代基取代：鹵素、CN、OR'、經取代或未經取代之 C_{1-3} 烷基及經取代或未經取代之 $-(C_{0-3}$ 烷基)(3至6員雜環基)；或未經取代或經獨立地選自以下之一或多個取代基取代之5至10員雜芳基：鹵素、OR'及經取代或未經取代之 C_{1-3} 烷基；其中各R'係獨立地選自H、經取代或未經取代之 C_{1-3} 烷基、經取代或未經取代之 C_{3-6} 環烷基及苯基。在式(I)-(XI)化合物之其他實施例中， R^1 係甲基、乙基、異丙基、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CF_3 或 CF_2CH_3 ，及 R^2 係 C_{1-6} 烷基，其未經取代或經獨立地選自以下之一或多個取代基取代：F、CN及OH。在一些此等實施例中， R^2 係 CH_3 、異丙基、第三丁基、 $C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $C(CH_3)_2CN$ 或 $C(CH_3)_2CF_3$ 。在式(I)-(XI)化合物之一些其他實施例中， R^1 係甲基、乙基、異丙基、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CF_3 或 CF_2CH_3 ，及 R^2 係 C_{3-10} 環烷基，其未經取代或經獨立地選自以下之一或多個取代基取代：F、OH、 CH_3 、 $C(CH_3)_2OH$ 及 CF_3 。在一些此等實施例中， R^2 係環丙基、環丁基、環戊基、環己基、螺[3.5]壬基、雙環[1.1.1]戊基或螺[2.5]辛基。在式(I)-(XI)化合物之其他實施例中， R^1 係甲基、乙基、異丙基、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CF_3 或 CF_2CH_3 ，及 R^2 係3至6員雜環基，其未經取代或經一或多個 CH_3 ，及 CH_2CF_3 取代。在一些此等實施例中， R^2 係氧雜環丁烷基、四氫吡喃基或吡啶基。在式(I)-(XI)化合物之又其他實施例中， R^1 係甲基、乙基、異丙基、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CF_3 或 CF_2CH_3 ，及 R^2 係 C_{6-10} 芳基，其未經取代或經獨立地選自以下之一或多個取代基取代：F、Cl、CN、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、O-異丙基、O-環丙基、O-苯基、 CH_3 、 CF_3 及 $CH_2N(CH_3)_2$ ；及 $-(C_{0-3}$ 烷基)(3至6員雜環基)，其選自哌嗪基、嗎啉基、 CH_2 -氮雜環丙基、 CH_2 -吡咯啶基、 CH_2 -哌

噻基、 CH_2 -嗎啉基、 CH_2 (2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基)，其中該 $-(\text{C}_{0-3}$ 烷基)(3至6員雜環基)係視需要經一或多個F或 CH_3 取代。在一些此等實施例中， R^2 係苯基。在式(I)-(XI)化合物之及其他實施例中， R^1 係甲基、乙基、異丙基、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CF_3 或 CF_2CH_3 ，及 R^2 係5至10員雜芳基，其未經取代或經獨立地選自以下之一或多個取代基取代：F、Cl、 OCH_3 、 CH_3 、 CF_3 及 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些此等實施例中， R^2 係吡啶基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基。

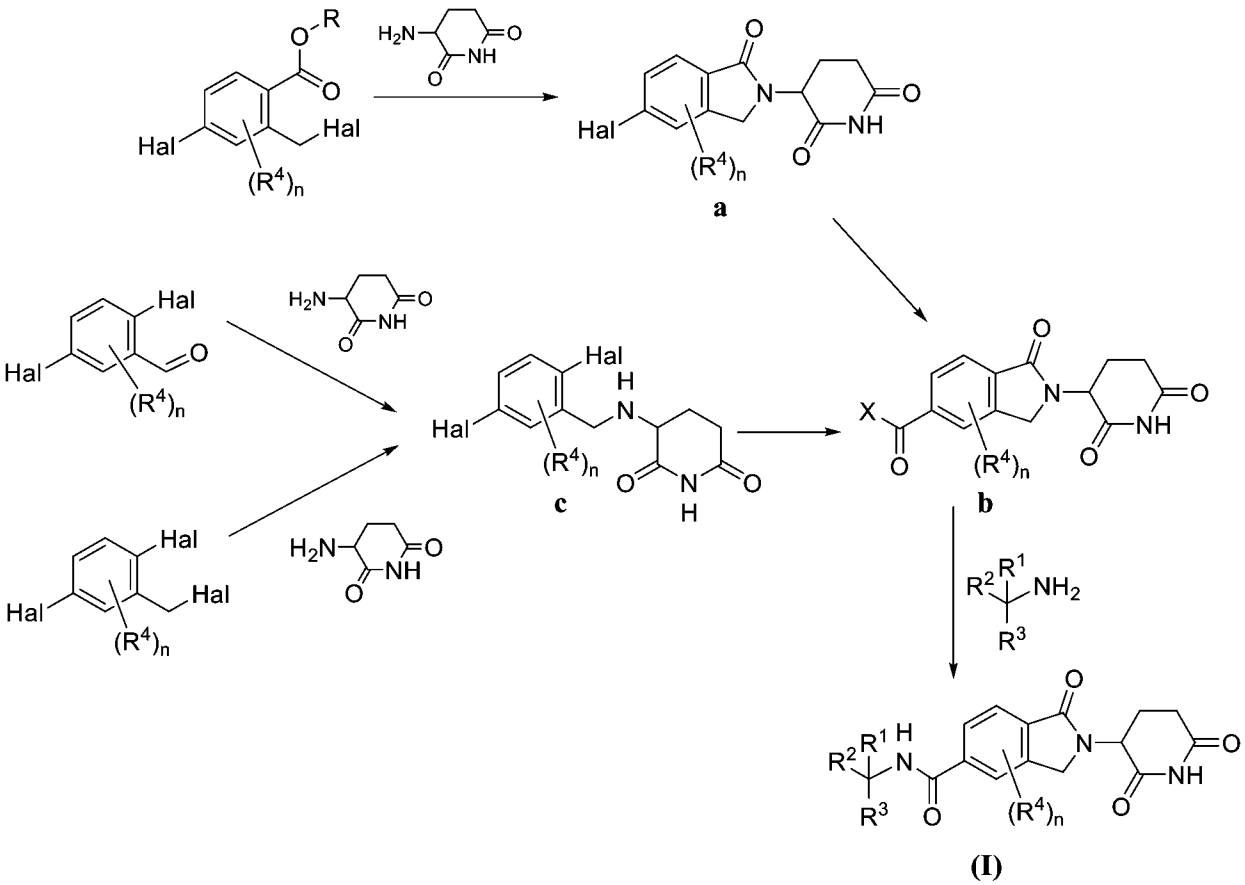
【0083】 本文提供之其他實施例包括上文闡述之特定實施例中之一或多者之組合。

【0084】 表1中闡述式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)及(XI)之典型化合物。

【0085】 表1中闡述之異吲哚啉酮羧醯胺化合物係在本文描述之分析中測試且於其中發現具有活性。在一項實施例中，該異吲哚啉酮羧醯胺化合物係如本文描述之化合物，其中該化合物在1 μM 之濃度下將CK1 α 蛋白降解至少約50%或以上。

用於製造異吲哚啉酮羧醯胺化合物之方法

【0086】 異吲哚啉酮羧醯胺化合物可使用習知有機合成及市售起始材料製備。以實例說明之且非限制，式(I)異吲哚啉酮羧醯胺化合物可如下文顯示之方案1及2及本文闡述之實例中概述製備。應注意熟習此項技術者已知修改說明性方案及實例中闡述之程序以達成所需產物之方法。

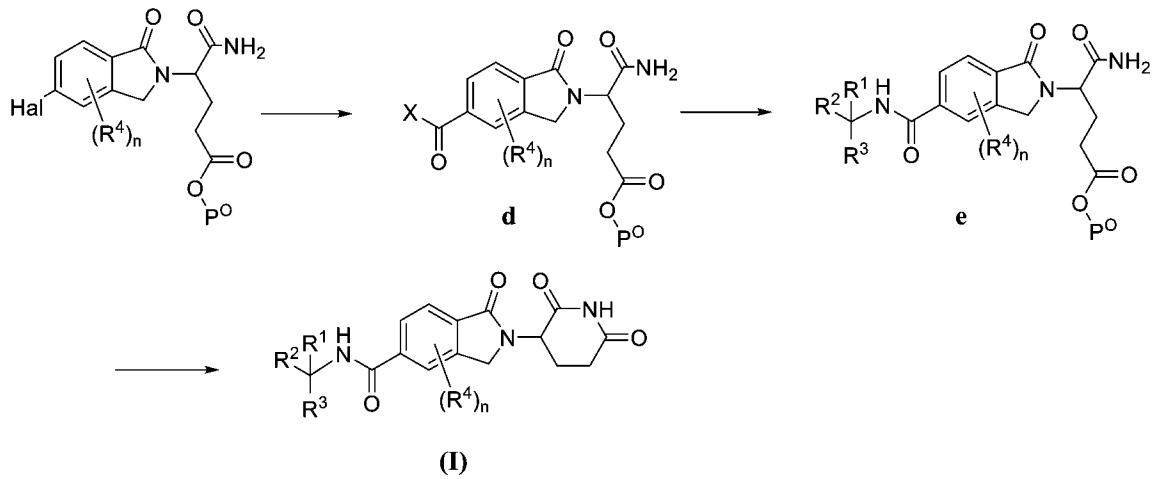


方案1

【0087】 如方案1中顯示，式(I)異吲哚啉酮羧醯胺化合物(其中R¹、R²、R³、R⁴及n係如本文定義)可藉由使經適當衍生之苯甲酸烷基酯(其中Hal係Br或I，及R係C₁₋₃烷基)與3-胺基吡啶-2,6-二酮於溶劑(諸如ACN、THF、DCM、DMF、DMA或NMP)中，在鹼(諸如DIPEA、TEA或NMM)之存在下，在室溫至約80℃之溫度反應獲得，以獲得鹵化3-(1-氧代異吲哚啉-2-基)吡啶-2,6-二酮中間物a。藉由用一氧化碳及水，在1,3-雙(二苯基膦基)丙烷及鈀觸媒(諸如乙酸鈀)之存在下，於溶劑(諸如DMF、DMA或NMP)中，在鹼(諸如DIPEA、TEA或NMM)之存在下，在室溫至約80℃之溫度進行處理，將中間物羰基化以提供經衍生之2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸b，其中X係OH。中間物b亦可藉由經適當衍生之苯甲醛(其中Hal係Br或I)與3-胺基吡啶-2,6-二酮，在還原劑(諸如2-

MePyBH₃、NaBH₄、NaBH₃CN、(CH₃COO)₃BHNa或癸硼烷)之存在下，於溶劑(諸如ACN、MeOH或EtOH)中，在酸(諸如乙酸或乙酸鈉)之存在下進行還原胺化獲得，以提供中間物c。然後中間物c用一氧化碳及水，在1,3-雙(二苯基膦基)丙烷及鈀觸媒(諸如乙酸鈀)之存在下，於溶劑(諸如DMF、DMA或NMP)中，在鹼(諸如DIPEA、TEA或NMM)之存在下，在室溫至約80℃之溫度處理，以提供中間物b。在一替代方法中，中間物c亦可藉由用3-胺基哌啶-2,6-二酮，於溶劑(諸如ACN、THF、DCM、DMF、DMA或NMP)中，在鹼(諸如DIPEA、TEA或NMM)之存在下，在室溫至約80℃之溫度處理經適當衍生之鹵化苄(其中Hal係Br或I)獲得。

【0088】 羧酸b與胺NH₂(CR¹R²R³)，於溶劑(諸如DMF、DMA、DCM、THF或NMP)中，在偶合劑(諸如HOBT、EDCI、HATU或T3P)及鹼(諸如DIPEA、TEA或NMM)之存在下，在室溫至約50℃之溫度偶合，提供式(I)化合物，其中R¹、R²、R³、R⁴及n係如本文定義。



方案2

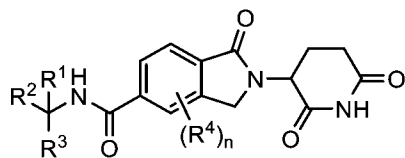
【0089】 方案2中顯示式(I)化合物之一替代合成，其中R¹、R²、R³、R⁴及n係如本文定義。經適當衍生之受羧基保護之5-胺基-5-氧代-4-(1-氧代異吡啶啉-2-基)戊酸(其中Hal係Br或I及P^O係羧基保護基，諸如第

三丁基)係藉由用一氧化碳及水，在二環己基(3-二環己基膦鹽基丙基)雙四氟硼酸鎘及鈰觸媒(例如，乙酸鈰)之存在下，於溶劑(諸如DMF、DMA或NMP)中，在鹼(諸如DIPEA、TEA、NMM、 K_2CO_3 或 Na_2CO_3)之存在下，在室溫至約80°C之溫度進行處理而羰基化，以提供中間物d，其中X係OH。中間物d與胺 $NH_2(CR^1R^2R^3)$ ，於溶劑(諸如DMF、DMA、DCM、THF或NMP)中，在偶合劑(諸如HOBT、EDCI、HATU或T3P)及鹼(諸如DIPEA、TEA或NMM)之存在下，在室溫至約50°C之溫度偶合，提供受羧基保護之中間物e。脫保護及環化係藉由用酸(諸如苯磺酸、甲磺酸或對甲苯磺酸)，於溶劑(諸如ACN、THF、DMF、DMA或NMP)中，在室溫至約80°C之溫度處理中間物e達成，以提供式(I)化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及n係如本文定義。

【0090】 在一些實施例中，如上文描述製備之式(I)化合物之非對映體之混合物之對掌性分離(藉由標準方法及如本文描述)可用於提供式(II)至(IX)化合物。或者，可使用方案2中描述之方法，起始自經適當衍生之對掌性起始材料(R)-2-(1-胺基-4-羧基-1-氧代丁-2-基)-1-氧代異吡啶啉-5-羧酸或(S)-2-(1-胺基-4-羧基-1-氧代丁-2-基)-1-氧代異吡啶啉-5-羧酸，以提供式(II)、(III)及(VI)至(IX)化合物。

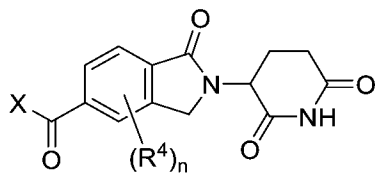
【0091】 關於官能基之術語「受保護」係指此等官能基之形式，此等官能基經熟習此項技術者已知的保護基(諸如彼等Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, N.Y., (第5版，2014)中列舉者)保護以免於發生非所需反應，該等保護基可使用其中闡述之程序添加或移除。如本文使用之針對羧基之保護基之實例包括第三丁基保護基。

【0092】 在一項態樣中，本文提供用於製備式(I)化合物之方法：



(I)

該等方法包括使式b化合物：



b

其中X係OH，與 $\text{NH}_2(\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^3)$ ，於溶劑中，在偶合劑及鹼之存在下，在適用於提供式(I)化合物之條件下接觸，其中：

R^1 係 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 氟烷基；

R^2 係經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代之 C_{3-10} 環烷基、經取代或未經取代之3至6員雜環基、經取代或未經取代之 C_{6-10} 芳基或經取代或未經取代之5至10員雜芳基；

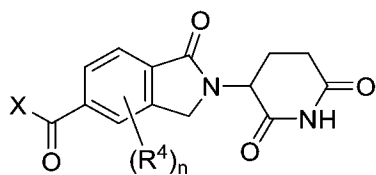
R^3 係H；

R^4 係鹵素；及

n係0至3。

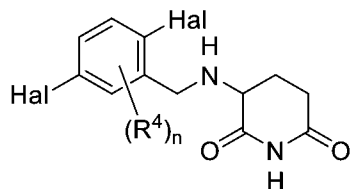
【0093】 在一項實施例中，該溶劑係DMF、DMA、DCM、THF或NMP。在另一實施例中，該偶合劑係HOBT、EDCI、HATU或T3P。在另一實施例中，該鹼係DIPEA、TEA或NMM。在一些實施例中，該接觸係在室溫至約 50°C 之溫度進行。

【0094】 在一些實施例中，該等方法進一步包括製備式b化合物：



b

該等方法包括使式c化合物：

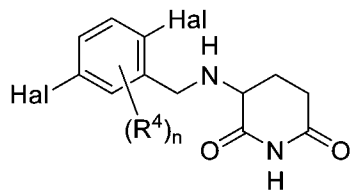


C

其中Hal係Br或I，與一氧化碳及水，在1,3-雙(二苯基膦基)丙烷及鈀觸媒之存在下，於溶劑中，在鹼之存在下，在適用於提供式b化合物之條件下接觸。

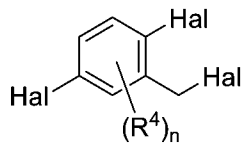
【0095】 在一項實施例中，該鈀觸媒係乙酸鈀。在一項實施例中，該溶劑係DMF、DMA或NMP。在另一實施例中，該鹼係DIPEA、TEA或NMM。在一些實施例中，該接觸係在室溫至約80℃之溫度進行。

【0096】 在一些實施例中，該等方法進一步包括製備式c化合物：



c

該等方法包括使下式鹵化苧：

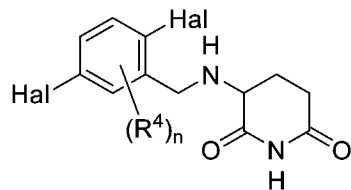


其中Hal係Br或I，與3-氨基哌啶-2,6-二酮，於溶劑中，在鹼之存在

下，在適用於提供式c化合物之條件下接觸。

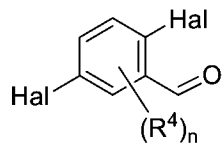
【0097】 在一項實施例中，該溶劑係ACN、THF、DCM、DMF、DMA或NMP。在另一實施例中，該鹼係DIPEA、TEA或NMM。在一些實施例中，該接觸係在室溫至約80°C之溫度進行。

【0098】 在一些其他實施例中，該等方法進一步包括製備式c化合物：



c

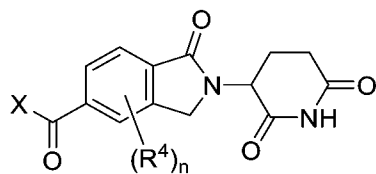
該等方法包括使下式苯甲醛：



其中Hal係Br或I，與3-胺基哌啶-2,6-二酮，在還原劑之存在下，於溶劑中，在酸之存在下，在適用於提供式c化合物之條件下接觸。

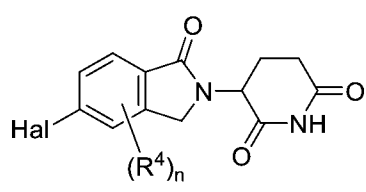
【0099】 在一項實施例中，該還原劑係2-MePyBH₃、NaBH₄、NaBH₃CN、(CH₃COO)₃BHNa或癸硼烷。在一項實施例中，該溶劑係ACN、MeOH或EtOH。在一項實施例中，該酸係乙酸或乙酸鈉。

【0100】 在一些實施例中，該等方法進一步包括製備式b化合物：



b

該等方法包括使式a化合物：

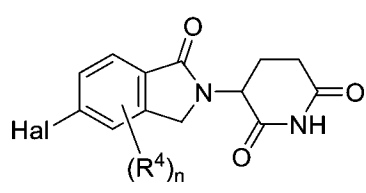


a

其中Hal係Br或I，與一氧化碳及水，在1,3-雙(二苯基膦基)丙烷及鈀觸媒之存在下，於溶劑中，在鹼之存在下，在適用於提供式b化合物之條件下接觸。

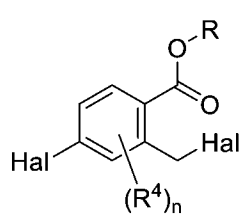
【0101】 在一項實施例中，該鈀觸媒係乙酸鈀。在一項實施例中，該溶劑係DMF、DMA或NMP。在另一實施例中，該鹼係DIPEA、TEA或NMM。在一些實施例中，該接觸係在室溫至約80℃之溫度進行。

【0102】 在一些實施例中，該等方法進一步包括製備式a化合物：



a

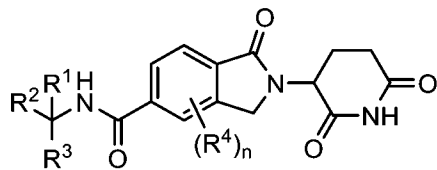
該等方法包括使下式苯甲酸烷基酯：



其中Hal係Br或I及R係C₁₋₃烷基，與3-胺基吡啶-2,6-二酮，於溶劑中，在鹼之存在下，在適用於提供式a化合物之條件下接觸。

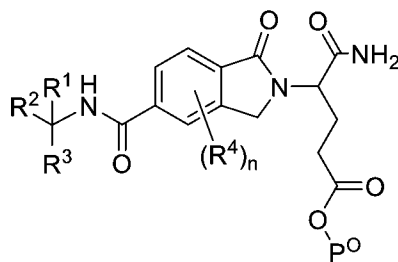
【0103】 在一項實施例中，該溶劑係ACN、THF、DCM、DMF、DMA或NMP。在另一實施例中，該鹼係DIPEA、TEA或NMM。在一些實施例中，該接觸係在室溫至約80℃之溫度進行。

【0104】 在另一態樣中，本文提供用於製備式(I)化合物之方法：



(I)

該等方法包括使式e化合物：



e

其中 P^O 係羧基保護基，與酸，於溶劑中，在適用於提供式(I)化合物之條件下接觸，其中：

R^1 係 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 氟烷基；

R^2 係經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代之 C_{3-10} 環烷基、經取代或未經取代之3至6員雜環基、經取代或未經取代之 C_{6-10} 芳基或經取代或未經取代之5至10員雜芳基；

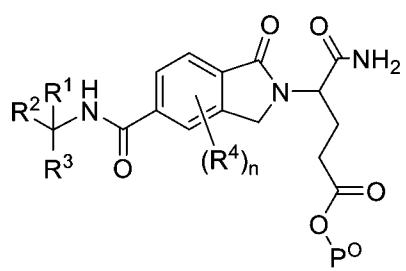
R^3 係H；

R^4 係鹵素；及

n係0至3。

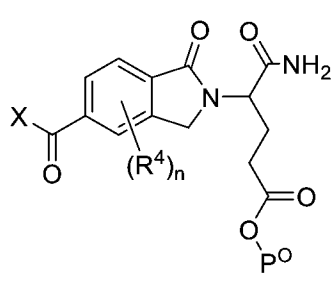
【0105】 在一項實施例中， P^O 係第三丁基。在一項實施例中，該酸係苯磺酸、甲磺酸或對甲苯磺酸。在一項實施例中，該溶劑係ACN、THF、DMF、DMA或NMP。在一些實施例中，該接觸係在室溫至約 $80^{\circ}C$ 之溫度進行。

【0106】 在一些實施例中，該等方法進一步包括製備式e化合物：



e

該等方法包括使式d化合物：

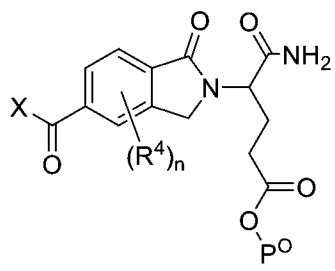


d

其中X係OH，與NH₂(CR¹R²R³)，於溶劑中，在偶合劑及鹼之存在下，在適用於提供式e化合物之條件下接觸。

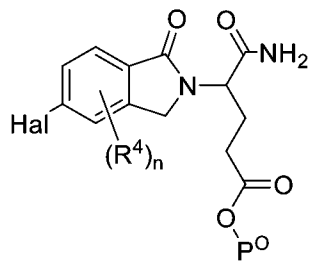
【0107】 在一項實施例中，該溶劑係DMF、DMA、DCM、THF或NMP。在另一實施例中，該偶合劑係HOBT、EDCI、HATU或T3P。在另一實施例中，該鹼係DIPEA、TEA或NMM。在一些實施例中，該接觸係在室溫至約50°C之溫度進行。

【0108】 在一些實施例中，該等方法進一步包括製備式d化合物：



d

該等方法包括使下式化合物：



其中Hal係Br或I，與一氧化碳及水，在二環己基(3-二環己基膦鹽基丙基)雙四氟硼酸鎂及鈀觸媒之存在下，於溶劑中，在鹼之存在下，在適用於提供式d化合物之條件下接觸。

【0109】 在一項實施例中，該鈀觸媒係乙酸鈀。在一項實施例中，該溶劑係DMF、DMA或NMP。在另一實施例中，該鹼係DIPEA、TEA、NMM、K₂CO₃或Na₂CO₃。在一些實施例中，該接觸係在室溫至約80°C之溫度進行。

使用方法及用於此等方法中之化合物或醫藥組成物

【0110】 異吲哚啉酮羧酸衍生物化合物可用作藥物以治療、預防或改善動物或人類之病症。因此，本文提供異吲哚啉酮羧酸衍生物化合物或包含該等異吲哚啉酮羧酸衍生物化合物之醫藥組成物以用作藥物，包括治療或預防彼等下文闡述之疾病。本文提供之方法包括向有此需要之個體投與有效量之一或多種異吲哚啉酮羧酸衍生物化合物。

【0111】 在一項態樣中，本文提供用於治療或預防AML之方法，其等包括向有此需要之個體投與有效量之異吲哚啉酮羧酸衍生物化合物。例如，該異吲哚啉酮羧酸衍生物化合物係來自表1之化合物。本文提供用於治療或預防AML之方法，其等包括向有此需要之個體投與有效量之如本文提供之醫藥組成物，該醫藥組成物包含該異吲哚啉酮羧酸衍生物化合物。

【0112】 在另一態樣中，本文提供用於治療或預防AML之化合物，
第 37 頁(發明說明書)

其包括向有此需要之個體投與有效量之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一些實施例中，本文提供用於治療AML之化合物，其包括向有此需要之個體投與有效量之如本文描述之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。本文提供用於治療或預防AML之方法中之醫藥組成物，其等包括向有此需要之個體投與有效量之如本文提供之醫藥組成物，該醫藥組成物包含該異吡啶啉酮羧醯胺化合物。本文提供用於治療AML之方法中之醫藥組成物，其等包括向有此需要之個體投與有效量之如本文提供之醫藥組成物，該醫藥組成物包含該異吡啶啉酮羧醯胺化合物。

【0113】 在一些實施例中，該AML係新診斷之AML。在一些實施例中，該AML係原發性AML。在其他實施例中，該AML係復發性AML。在又其他實施例中，該AML係難治性AML。在一些實施例中，該AML係復發性/難治性AML。在一項實施例中，該AML係對糖胞苷(cytarabine)、柔紅黴素(daunorubicin)、伊達比星(idarubicin)、米哌妥林(midostaurin)、克拉屈濱(cladribine)、單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、氟達拉濱(fludarabine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、吉爾替尼(gilteritinib)、格拉吉布(glasdegib)及維奈克拉(venetoclax)中之一或更多者難治的。

【0114】 在某些實施例中，本文提供之方法包括治療針對AML先前未經治療之個體。在一些實施例中，該個體未經歷同種異體骨髓移植。在一些實施例中，該個體未經歷幹細胞移植。在一些實施例中，該個體未接受經基脲治療。在一些實施例中，該個體未經歷全身糖皮質激素治療。

【0115】 在其他實施例中，該等方法包括治療針對AML先前已經治療或當前正在治療之個體。例如，該個體可針對AML先前已經或當前正

經標準治療方案治療。該個體可已經熟習本領域之從業者已知的任何標準AML治療方案治療。在某些實施例中，該個體先前已經至少一種誘導/再誘導或鞏固AML方案治療。在一些實施例中，該個體已經歷自體骨髓移植或幹細胞移植作為鞏固方案之一部分。在一些實施例中，該個體已經歷經基脲治療。在一些實施例中，該個體已經歷使用阿糖胞苷(Ara-C)之先前誘導或鞏固療法。在一些實施例中，該個體已經歷使用全身糖皮質激素之治療。在其他實施例中，該等方法包括治療針對AML先前已經治療，但對標準療法無反應之個體。

【0116】 本文亦包含用於治療患有復發性或難治性AML之個體之方法。在一些實施例中，該個體已診斷患有如由世界衛生組織(WHO)定義之復發性或難治性AML亞型。復發性或難治性疾病可為初發AML (de novo AML)或繼發性AML，例如，療法相關AML (t-AML)。

【0117】 用於治療、預防或處理個體之AML之方法包括向該個體投與一定量之本文提供之異吡啶啉酮羧醯胺化合物之步驟，其單獨或與護理標準組合有效地治療、預防或處理AML。在一些此等實施例中，該護理標準係使用阿糖胞苷、柔紅黴素、伊達比星、米諾妥林、克拉屈濱、單抗奧佐米星、氟達拉濱、米托蒽醌、吉爾替尼、格拉吉布及維奈克拉中之一或多者之治療。

【0118】 本文提供用於降低CK1 α 蛋白濃度之方法，該等方法包括向個體投與有效量之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。本文亦提供異吡啶啉酮羧醯胺化合物用於降低活體內、離體或活體外細胞中CK1 α 蛋白濃度之方法中，其等包括使該細胞與有效量之異吡啶啉酮羧醯胺化合物接觸。在一項實施例中，該細胞係在病患中。本文提供異吡啶啉酮羧醯胺化合物用於降

低離體或活體外細胞中CK1 α 蛋白濃度之方法，其等包括使該細胞與有效量之異吲哚啉酮羧醯胺化合物接觸。在一項實施例中，該細胞不在病患中。在一些實施例中，相較於異吲哚啉酮羧醯胺化合物投與前之CK1 α 蛋白濃度，該等CK1 α 蛋白濃度降低。在一些實施例中，相較於異吲哚啉酮羧醯胺化合物投與前之CK1 α 蛋白濃度，該等CK1 α 蛋白濃度降低20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%。

【0119】 在本文提供之方法之某些實施例中，該個體係動物，較佳哺乳動物，更佳非人類靈長類動物。在特定實施例中，該個體係人類。該個體可為雄性或雌性個體。

醫藥組成物及投與途徑

【0120】 異吲哚啉酮羧醯胺化合物可以製劑之習知形式諸如膠囊、微膠囊、錠劑、顆粒、粉末、片劑、丸劑、栓劑、注射劑、懸浮液、糖漿、貼劑、乳膏劑、洗劑、軟膏、凝膠、噴霧、溶液及乳劑向個體經口、局部或非經腸投與。合適之調配物可藉由通常採用之方法使用諸如以下之習知有機或無機添加劑製備：賦形劑(例如，蔗糖、澱粉、甘露醇、山梨醇、乳糖、葡萄糖、纖維素、滑石、磷酸鈣或碳酸鈣)、黏合劑(例如，纖維素、甲基纖維素、羥基甲基纖維素、聚丙基吡咯啉酮、聚乙基吡咯啉酮、明膠、阿拉伯樹膠、聚乙二醇、蔗糖或澱粉)、崩解劑(例如，澱粉、羧基甲基纖維素、羥基丙基澱粉、低取代之羥基丙基纖維素、碳酸氫鈉、磷酸鈣或檸檬酸鈣)、潤滑劑(例如，硬脂酸鎂、輕質無水矽酸、滑石或月桂基硫酸鈉)、調味劑(例如，檸檬酸、薄荷腦、甘胺酸或橙粉)、防腐劑(例如，苯甲酸鈉、亞硫酸氫鈉、對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯)、穩定劑(例如，檸檬酸、檸檬酸鈉或乙酸)、懸浮劑(例如，甲基纖維

素、聚乙烯吡咯啉酮或硬脂酸鋁)、分散劑(例如，羥基丙基甲基纖維素)、稀釋劑(例如，水)及底蠟(例如，可可脂、白凡士林或聚乙二醇)。醫藥組成物中異吡啶啉酮羧酸衍生物之有效量可在將發揮預期效應之水平下；例如，以用於經口或非經腸投與兩者之單位劑量，約0.005 mg/kg個體體重至約10 mg/kg個體體重。

【0121】 待向個體投與之異吡啶啉酮羧酸衍生物之劑量可相當廣泛地變化且可經保健醫師之判斷。一般而言，該等異吡啶啉酮羧酸衍生物可以約0.001 mg/kg個體體重至約10 mg/kg個體體重之劑量一天投與一至四次，但上文劑量可取決於個體之年齡、體重及醫學病症及投與類型而適當地變化。在一項實施例中，該劑量係約0.001 mg/kg個體體重至約5 mg/kg個體體重、約0.01 mg/kg個體體重至約5 mg/kg個體體重、約0.05 mg/kg個體體重至約1 mg/kg個體體重、約0.1 mg/kg個體體重至約0.75 mg/kg個體體重或約0.25 mg/kg個體體重至約0.5 mg/kg個體體重。在一項實施例中，該劑量係約0.001 mg/kg個體體重至約5 mg/kg個體體重。在一項實施例中，該劑量係約0.01 mg/kg個體體重至約5 mg/kg個體體重。在一項實施例中，該劑量係約0.05 mg/kg個體體重至約1 mg/kg個體體重。在一項實施例中，該劑量係約0.1 mg/kg個體體重至約0.75 mg/kg個體體重。在一項實施例中，該劑量係約0.25 mg/kg個體體重至約0.5 mg/kg個體體重。在一項實施例中，每天給予一個劑量。在任何給定之情況下，投與之異吡啶啉酮羧酸衍生物之量將取決於諸如以下之因素：活性組分之溶解度、使用之調配物及投與途徑。

【0122】 在另一實施例中，本文提供用於治療或預防疾病或病症之方法，其等包括有此需要之個體投與約0.01 mg/天至約750 mg/天、約0.1

mg/天至約375 mg/天、約0.1 mg/天至約150 mg/天、約0.1 mg/天至約75 mg/天、約0.1 mg/天至約50 mg/天、約0.1 mg/天至約25 mg/天或約0.1 mg/天至約10 mg/天之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，用於治療或預防疾病或病症之方法包括向有此需要之個體投與約0.01 mg/天至約750 mg/天之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，用於治療或預防疾病或病症之方法包括向有此需要之個體投與約0.1 mg/天至約375 mg/天之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，用於治療或預防疾病或病症之方法包括向有此需要之個體投與約0.1 mg/天至約150 mg/天之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，用於治療或預防疾病或病症之方法包括向有此需要之個體投與約0.1 mg/天至約75 mg/天之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，用於治療或預防疾病或病症之方法包括向有此需要之個體投與約0.1 mg/天至約50 mg/天之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，用於治療或預防疾病或病症之方法包括向有此需要之個體投與約0.1 mg/天至約25 mg/天之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，用於治療或預防疾病或病症之方法包括向有此需要之個體投與約0.1 mg/天至約10 mg/天之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。

【0123】 在另一實施例中，本文提供包含約0.1 mg至500 mg、約1 mg至250 mg、約1 mg至約100 mg、約1 mg至約50 mg、約1 mg至約25 mg或約1 mg至約10 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物之單位劑量調配物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含約0.1 mg至500 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含約1 mg至250 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含約1 mg至約100 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施

例中，該等單位劑量調配物包含約1 mg至約50 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含約1 mg至約25 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含約1 mg至約10 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。

【0124】 在一特定實施例中，本文提供包含約0.1 mg或100 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物之單位劑量調配物。

【0125】 在另一實施例中，本文提供包含0.5 mg、1 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、35 mg、50 mg、70 mg、100 mg、125 mg、140 mg、175 mg、200 mg、250 mg、280 mg、350 mg、500 mg、560 mg、700 mg、750 mg、1000 mg或1400 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物之單位劑量調配物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含0.5 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含1 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含5 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含10 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含15 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含20 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含30 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含35 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含50 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含70 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含100 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物

包含125 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含140 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含175 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含200 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含250 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含280 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含350 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含500 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含560 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含700 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含750 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含1000 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。在一項實施例中，該等單位劑量調配物包含1400 mg之異吡啶啉酮羧醯胺化合物。

【0126】 異吡啶啉酮羧醯胺化合物可每天投與一次、兩次、三次、四次或更多次。在一特定實施例中，100 mg或更小之劑量係作為每天一次劑量投與及大於100 mg之劑量係每天兩次以等於總每日劑量之一半之量投與。

【0127】 為方便起見，異吡啶啉酮羧醯胺化合物可經口投與。在一項實施例中，當經口投與時，異吡啶啉酮羧醯胺化合物係隨餐及水投與。在另一實施例中，將該異吡啶啉酮羧醯胺化合物分散於水或果汁(例如，蘋果汁或橙汁)中及作為溶液或懸浮液經口投與。

【0128】異吡啶酮羧醯胺化合物亦可皮內、肌肉內、腹膜內、經皮、靜脈內、皮下、鼻內、硬膜外、舌下、腦內、陰道內、經皮、直腸、粘膜、藉由吸入或局部向鼻、眼或皮膚投與。投與模式留待保健醫師自由裁量，且可部分取決於醫學病症之位點。

【0129】在一項實施例中，本文提供含有異吡啶酮羧醯胺化合物而無額外載劑、賦形劑或媒劑之膠囊。

【0130】在另一實施例中，本文提供包含有效量之異吡啶酮羧醯胺化合物及醫藥上可接受之載劑或媒劑之組成物，其中醫藥上可接受之載劑或媒劑可包含賦形劑、稀釋劑或其混合物。在一項實施例中，該組成物係醫藥組成物。

【0131】組成物可以錠劑、咀嚼錠、膠囊、溶液、非經腸溶液、糖錠、栓劑及懸浮液及類似物之形式。組成物可經調配以含有每日劑量或每日劑量之方便部分於劑量單位中，其可為單錠或膠囊或便利體積之液體。在一項實施例中，該等溶液係自水溶性鹽(諸如鹽酸鹽)製備。一般而言，所有組成物均根據醫藥化學中已知的方法製備。膠囊可藉由混合異吡啶酮羧醯胺化合物與合適之載劑或稀釋劑並將適當量之該混合物填充至膠囊中製備。常用載劑及稀釋劑包括(但不限於)惰性粉狀物質，諸如許多不同種類之澱粉、粉狀纖維素(尤其結晶及微晶纖維素)、糖(諸如果糖、甘露醇及蔗糖)、穀物粉及類似可食用粉末。

【0132】錠劑可藉由直接壓縮、藉由濕法製粒或藉由乾法製粒製備。其等調配物通常併入稀釋劑、黏合劑、潤滑劑及崩解劑及化合物。典型之稀釋劑包括(例如)各種類型之澱粉、乳糖、甘露醇、高嶺土、磷酸鈣或硫酸鈣、無機鹽(諸如氯化鈉及糖粉)。粉狀纖維素衍生物亦為有用的。

典型之錠劑結合劑係諸如澱粉、明膠之物質及諸如乳糖、果糖、葡萄糖及類似物之糖。天然及合成膠亦為便利的，包括阿拉伯樹膠、海藻酸鹽、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉及類似物。聚乙二醇、乙基纖維素及蠟亦可充當黏合劑。

【0133】 潤滑劑在錠劑調配物中可係必需的以防止該錠劑及衝壓機黏附於染料中。該潤滑劑可選自諸如滑石、硬脂酸鎂及硬脂酸鈣、硬脂酸及氫化植物油之光滑固體。錠劑崩解劑係濕潤時膨脹以分解該錠劑並釋放化合物之物質。其等包括澱粉、黏土、纖維素、海藻及樹膠。更特定言之，例如，可使用玉米及馬鈴薯澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、木纖維素、粉狀天然海綿、陽離子交換樹脂、海藻酸、瓜爾膠、柑橘果肉及羧基甲基纖維素及月桂基硫酸鈉。錠劑可用諸如調味劑及密封劑，或用成膜保護劑包覆以修飾該錠劑之溶解性質。亦可將組成物調配成咀嚼錠，例如，藉由在該調配物中使用諸如甘露醇之物質。

【0134】 當需作為栓劑投與異吲哚啉酮羧醯胺化合物時，可使用典型之鹼。可可脂係典型之栓劑鹼，其可藉由添加蠟以略微升高其熔點進行修飾。廣泛使用與水混溶之栓劑鹼，其等包含(尤其)各種分子量之聚乙二醇。

【0135】 異吲哚啉酮羧醯胺化合物之效應可由適當之調配物延遲或延長。例如，可製備異吲哚啉酮羧醯胺化合物之緩慢溶解之藥丸並併入錠劑或膠囊內，或作為緩釋可植入裝置。該技術亦包括製造數種不同溶解速率之藥丸並用該等藥丸之混合物填充膠囊。錠劑或膠囊可用在可預測時間內抵抗溶解之薄膜進行包覆。甚至可將非經腸製劑製成長效的，藉由將該異吲哚啉酮羧醯胺化合物溶解或懸浮於使其緩慢分散於血清中之油性或經

乳化之媒劑中。

實例

【0136】 下列實例係藉助於闡述而非限制之方式呈現。化合物係使用ChemBiodraw Ultra (Cambridgesoft)中提供之自動名稱生成工具命名，該工具針對化學結構產生系統名稱，並支持立體化學之Cahn-Ingold-Prelog規則。熟習此項技術者可修飾說明性實例中闡述之程序以達成所需產物。

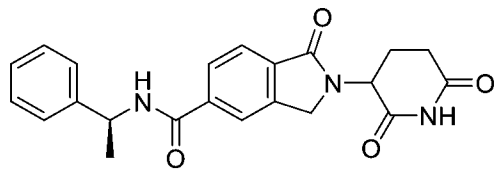
【0137】 本文使用之縮寫：

Ac	乙醯基
ACN	乙腈
nBuLi	正丁基鋰
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砜
DSMZ	Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺
ESI	電噴灑游離
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
FBS	胎牛血清
HATU	六氟磷酸氮雜苯并三唑四甲基脲鎂
HOBt	羥基苯并三唑
HPLC	高效液相層析術
IMDM	伊思柯夫氏改良杜貝卡培養基
LCMS	液相層析質譜法
MeOH	甲醇
MEM	最低必需培養基
2-MePyBH ₃	2-甲基吡啶硼烷錯合物

MS	質譜法
NMM	N-甲基嗎啉
NMP	N-甲基吡咯啉酮
NMR	核磁共振
SFC	超臨界流體層析術
T3P	丙基膦酸酐
TEA	三乙胺
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析術

化合物合成

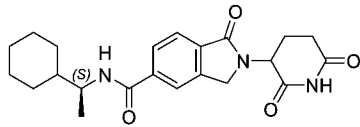
實例1：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺



【0138】 A. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺。將2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸(1.0當量)、(S)-1-苯乙胺(1.0當量)、DIPEA (3.0當量)及DMF (0.17 M)攪拌5 min。添加HATU (1.1當量)並在周圍溫度將所得混合物攪拌18 h。該反應混合物係藉由標準方法純化以提供2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺(78.0%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.00 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 0.63 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 1.26, 7.88 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.57 Hz, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 5.11 - 5.24 (m, 2H), 4.49 - 4.56 (m, 1H), 4.37 - 4.44 (m, 1H), 2.93 (ddd, J = 5.36, 13.64, 17.58 Hz, 1H), 2.58 - 2.66 (m, 1H), 2.38 - 2.48 (m, 1H), 2.04 (dtd, J = 2.05, 5.32, 12.53 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 7.25 Hz, 3H)。LCMS

(ESI) m/z 392.3 $[M+H]^+$ 。

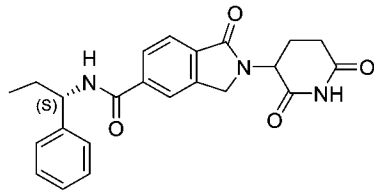
實例2：N-((S)-1-環己基乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺。



【0139】 A. N-((S)-1-環己基乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺。組合2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸(1.0當量)、(S)-1-環己基乙-1-胺(1.25當量)、DIPEA (3.0當量)、HOBt (1.5當量)、EDCI (1.5當量)及DMF (1.0 M)並在周圍溫度將所得混合物攪拌12 h。該反應混合物係藉由標準方法純化以提供N-((S)-1-環己基乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺(71.7%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 2.8, 17.6 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 2.8, 17.6 Hz, 1H), 4.92-3.82 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.82 - 1.67 (m, 4H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.44 - 1.39 (m, 1H), 1.18 - 1.11 (m, 6H), 0.97 - 0.94 (m, 2H)。

LCMS (ESI) m/z 398.1 $[M+H]^+$ 。

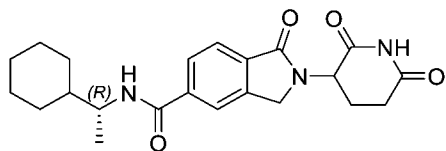
實例3：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-苯基丙基)異吲哚啉-5-羧醯胺。



【0140】 A. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-苯基丙基)異

吡啶-5-羧醯胺。組合2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶-5-羧酸(1.0當量)、(S)-1-苯基丙-1-胺(1.0當量)、DIPEA (3.0當量)、HOBt (1.5當量)、EDCI (1.5當量)及DMF (0.27 M)並在周圍溫度將所得混合物攪拌12 h。該反應混合物係藉由標準方法純化以提供2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-苯基丙基)異吡啶-5-羧醯胺(59.5%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 5.2, 8.0 Hz, 1H), 4.95 - 4.89 (m, 1H), 4.51 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.43 - 2.39 (m, 1H), 2.03 - 2.01 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z 406.2 [M+H]⁺。

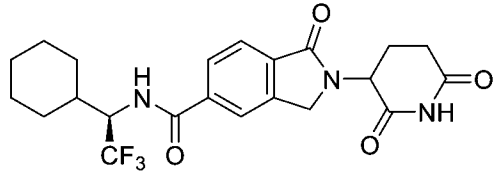
實例4：N-((R)-1-環己基乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶-5-羧醯胺。



【0141】 A. 2 N-((R)-1-環己基乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶-5-羧醯胺。組合2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶-5-羧酸(1.0當量)、(R)-1-環己基乙-1-胺、DIPEA (3.0當量)、HOBt (1.2當量)、EDCI (1.2當量)及DMF (0.3 M)並在周圍溫度將所得混合物攪拌12 h。該反應混合物係藉由標準方法純化以提供N-((R)-1-環己基乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶-5-羧醯胺(50.2%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (s,

1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 6.0, 12.8 Hz, 1H), 4.57 - 4.45 (m, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 3.92 - 3.79 (m, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.61 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.81 - 1.65 (m, 4H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 1H), 1.25 - 1.06 (m, 6H), 1.01 - 0.91 (m, 2H) 。 LCMS (ESI) m/z 398.1 [M+H]⁺ 。

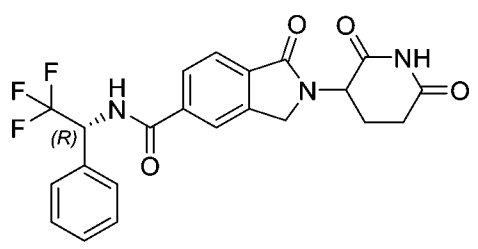
實例5：N-((R)-1-環己基-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺。



【0142】 A. N-((R)-1-環己基-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺。組合2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸(1.0當量)、(R)-1-環己基-2,2,2-三氟乙-1-胺鹽酸鹽(1.0當量)、DIPEA (4.0當量)及DMF (0.17 M)並攪拌5 min。添加HATU (1.1當量)並在周圍溫度將所得混合物攪拌4 h。該反應混合物係藉由標準方法純化以提供2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺(59.7%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99-11.04 (m, 1H), 8.91-8.98 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97-8.02 (m, 1H), 7.82-7.88 (m, 1H), 5.11-5.18 (m, 1H), 4.57-4.70 (m, 1H), 4.38-4.57 (m, 2H), 2.87-2.98 (m, 1H), 2.57-2.65 (m, 1H), 2.36-2.46 (m, 1H), 1.99-2.08 (m, 1H), 1.59-1.95 (m, 6H), 1.07-1.33 (m, 5H) 。 LCMS (ESI) m/z 452.2 [M+H]⁺ 。

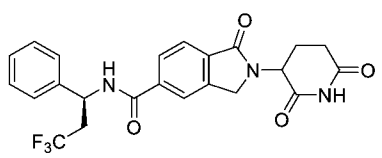
實例6：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基

乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺。



【0143】 A. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺。組合2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸(1.0當量)、(R)-2,2,2-三氟-1-苯乙胺(1.0當量)、DIPEA (3.0當量)及DMF (0.17 M)並攪拌5 min。添加HATU (1.1當量)並在周圍溫度將所得混合物攪拌16 h。該反應混合物係藉由標準方法純化以提供2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺(60.5%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 - 11.04 (m, 1H), 9.66 - 9.77 (m, 1H), 8.10 - 8.14 (m, 1H), 7.99 - 8.05 (m, 1H), 7.82 - 7.88 (m, 1H), 7.68 - 7.74 (m, 2H), 7.39 - 7.50 (m, 3H), 6.02 - 6.15 (m, 1H), 5.11 - 5.19 (m, 1H), 4.36 - 4.58 (m, 2 H), 2.85 - 2.98 (m, 1H), 2.57 - 2.65 (m, 1H), 2.36 - 2.47 (m, 1H), 1.99 - 2.08 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z 446.2 [M+H]⁺。

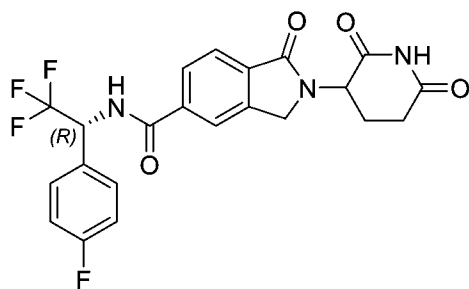
實例7：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-3,3,3-三氟-1-苯基丙基)異吲哚啉-5-羧醯胺。



【0144】 A. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-3,3,3-三氟-1-苯基丙基)異吲哚啉-5-羧醯胺。組合2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸(1.0當量)、(S)-3,3,3-三氟-1-苯基丙-1-胺(1.0當量)、DIPEA

(3.0當量)及DMF (0.17 M)並攪拌5 min。添加HATU (1.1當量)並在周圍溫度將所得混合物攪拌16 h。該反應混合物係藉由標準方法純化以提供2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-3,3,3-三氟-1-苯基丙基)異吲哚啉-5-羧醯胺(44.7%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98-11.04 (m, 1H), 9.20至9.27 (m, 1H), 8.03-8.07 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 1H), 7.82-7.88 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 1H), 5.43-5.51 (m, 1H), 5.10至5.18 (m, 1H), 4.50至4.57 (m, 1H), 4.37-4.44 (m, 1H), 2.79-3.08 (m, 3H), 2.57-2.65 (m, 1H), 2.35-2.47 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z 452.2 [M+H]⁺。

實例8：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺。



【0145】 A. (S,E)-N-(4-氟苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。在60℃下將4-氟苯甲醛(1.0當量)及2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於四乙醇酸鈦(2.0當量)中之混合物攪拌12 h。該混合物由EtOAc稀釋並添加飽和氯化鈉水溶液。使該混合物濾過矽藻土並用EtOAc洗。在減壓下濃縮經組合之濾液以提供(S,E)-N-(4-氟苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(定量產率)。LCMS (ESI) m/z: 228.1 [M+H]⁺。

【0146】 B. (S)-2-甲基-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)丙烷-2-亞磺醯胺。在-60℃向(S,E)-N-(4-氟苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

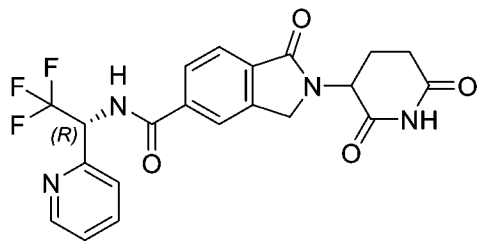
(1.0當量)於THF (0.3 M)中之溶液添加二氟三苯基矽酸四丁基銨(0.2當量)。然後將該混合物攪拌0.5 h並將(三氟甲基)三甲基矽烷(2.0當量)滴加至該溶液。將該混合物在-60°C攪拌2.5 h及然後在-20°C攪拌12 h。該反應用氯化銨水溶液淬滅並用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮濾液。殘餘物係藉由管柱層析術於矽膠上(石油醚至10:1石油醚:EtOAc)純化，提供呈白色固體之(S)-2-甲基-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)丙烷-2-亞磺醯胺(79.8%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 4.87 - 4.80 (m, 1H), 3.61 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z: 298.1 [M+H]⁺。

【0147】 C. (R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙-1-胺鹽酸鹽。在0°C向(S)-2-甲基-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於DCM (0.24 M)中之溶液添加鹽酸於EtOAc中之4 M溶液(19.5當量)。在25°C將該溶液攪拌48 h。濃縮該溶液，提供(R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙-1-胺鹽酸鹽(97.9%產率)。LCMS (ESI) m/z: 194.0 [M+H]⁺。

【0148】 D. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺。向2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-異吲哚啉-5-羧酸(1.0當量)於DMF (0.73 M)中之溶液添加HATU (1.2當量)、DIPEA (3.0當量)及(R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙-1-胺鹽酸鹽(1.0當量)。在25°C將該溶液攪拌12 h。該反應混合物係藉由標準方法純化，提供2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-N-[(R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基]異吲哚啉-5-羧醯胺(59.1%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 9.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 1H), 7.87 - 7.85 (m, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 6.19

- 6.12 (m, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 2H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.44 - 2.41 (m, 1H), 2.05 - 2.03 (m, 1H)。
LCMS (ESI) m/z : 464.2 $[M+H]^+$ 。

實例9：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺。



【0149】 A. (S,E)-2-甲基-N-(吡啶-2-基亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺。
向吡啶甲醛(1.0當量)及(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於DCM (0.6 M)中之溶液添加 Cs_2CO_3 (2.0當量)。在周圍溫度將該混合物攪拌12 h。過濾該混合物並在減壓下濃縮以提供(S,E)-2-甲基-N-(吡啶-2-基亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺(定量產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 1.27 (s, 9H)。
LCMS (ESI) m/z 211.0 $[M+H]^+$ 。

【0150】 B. (S)-2-甲基-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)乙基)丙烷-2-亞磺醯胺。在 $-60^\circ C$ 向(S,E)-2-甲基-N-(吡啶-2-基亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於THF (0.19 M)中之溶液添加二氟三苯基矽酸四丁基銨(0.20當量)並將該混合物攪拌0.5 h。滴加(三氟甲基)三甲基矽烷(2.0當量)並在 $-60^\circ C$ 將該混合物攪拌5 h。然後將該混合物升溫至 $-10^\circ C$ 並攪拌12 h。該混合物用飽和氯化銨水溶液淬滅並用EtOAc萃取。在減壓下濃縮經組合之有機層。殘餘物係藉由製備型TLC (50% EtOAc於石油醚中)純化以提供粗產物及然後藉由製備型HPLC (28至58%乙腈於水中+ 0.05%氫氧化氨，歷

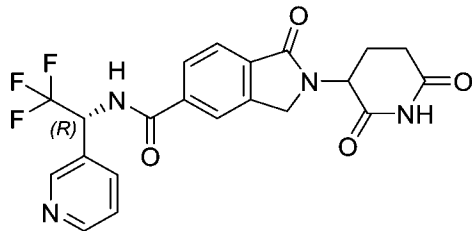
時10 min)進一步純化。含有產物之溶離份用EtOAc萃取。在真空中濃縮有機層以提供(S)-2-甲基-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)乙基)丙烷-2-亞磺醯胺(49.5%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 6.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.53 - 5.43 (m, 1H), 1.18 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z: 281.1 [M+H]⁺。

【0151】 C. (R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)乙-1-胺鹽酸鹽。在0°C向(S)-2-甲基-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)乙基)丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於DCM (0.33 M)中之溶液添加鹽酸於EtOAc中之4 M溶液(8.4當量)。在15°C將該混合物攪拌1 h。在減壓下濃縮該混合物以提供(R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)乙-1-胺鹽酸鹽(98.8%產率)。LCMS (ESI) m/z: 176.0 [M+H]⁺。

【0152】 D. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺。向(R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)乙-1-胺鹽酸鹽(1.2當量)及2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸(1.0當量)於DMF (0.33 M)中之溶液添加DIPEA (3.0當量)及HATU (1.2當量)。在20°C將該混合物攪拌12 h。該反應混合物係藉由標準方法純化以提供2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺(43.4%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 6.24 - 6.12 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.65 - 2.58

(m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H) 。 LCMS (ESI) m/z: 447.0 [M+H]⁺ 。

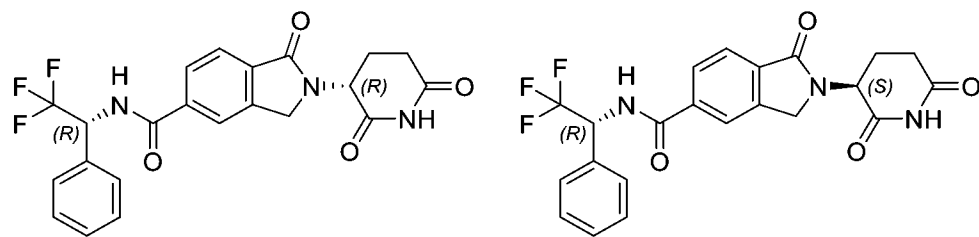
實例10：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺



【0153】 A. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺。組合2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸(1.0當量)、(R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙-1-胺鹽酸鹽(1.2當量)、DIPEA (5.0當量)及DMF (0.19 M)並攪拌5 min。添加HATU (1.2當量)並在周圍溫度將所得混合物攪拌12 h。該反應混合物係藉由標準方法純化以提供2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺(29.0%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.85 (dd, J = 2.0 Hz, 9.6 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 5.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.43-6.34 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 4.8 Hz, 13.2 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 4.0 Hz, 17.6 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H) 。 LCMS (ESI) m/z 447.1 [M+H]⁺ 。

實例11及12：2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺及2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-

N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺



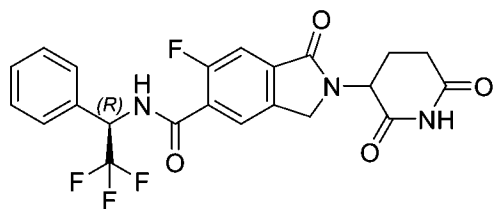
【0154】 A. 2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺及2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺。2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺(本文描述之製劑)係藉由製備型對掌性SFC層析術分離以提供個別非對映體，其等絕對立體化學係使用振動圓二色性證實。

【0155】 2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺係在分離後以42.0%產率獲得。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.71 (m, 2H), 7.46 - 7.43 (m, 3H), 6.11 - 6.07 (m, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 2H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.05 - 2.03 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z 446.3 [M+H]⁺。

【0156】 2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺係在分離後以29.0%產率獲得。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.71 (m, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 3H), 6.11 - 6.07 (m, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 1H), 4.56 - 4.40 (m, 2H), 2.97 - 2.93 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.45 - 2.41 (m,

1H), 2.08 - 2.04 (m, 1H) 。 LCMS (ESI) m/z 446.1 [M+H]⁺ 。

實例13：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺。



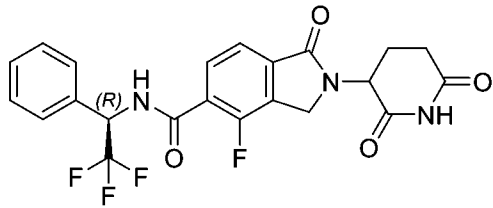
【0157】 A. 3-(5-溴-6-氟-1-氧代異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向4-溴-2-(溴甲基)-5-氟-苯甲酸甲酯(1.0當量)於乙腈(0.13 M)中之溶液添加3-胺基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(1.0當量)及DIPEA (2.5當量)。在80℃將該溶液攪拌12 h。濃縮該溶液，以EtOAc研磨，過濾並用EtOAc洗以提供3-(5-溴-6-氟-1-氧代異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(定量產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.70 - 8.68 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H) 。 LCMS (ESI) m/z 340.9 [M+H]⁺ 。

【0158】 B. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸。向3-(5-溴-6-氟-1-氧代異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(1.0當量)於DMF (0.15 M)中之溶液添加乙酸鈣(0.5當量)、1,3-雙(二苯基膦基)丙烷(0.5當量)、DIPEA (1.0當量)及水(10.0當量)。在80℃在一氧化碳氣氛(50 psi)下將該混合物攪拌48 h。過濾該反應並在減壓下濃縮濾液。殘餘物係藉由標準方法純化以提供2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸(6.3%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.09 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 4.52 - 4.36 (m, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 1H),

2.10 - 1.98 (m, 1H) 。 LCMS (ESI) m/z: 307.1 [M+H]⁺ 。

【0159】 C. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺。組合2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸(1.0當量)、(R)-2,2,2-三氟-1-苯乙胺(1.0當量)、DIPEA (3.0當量)及DMF (0.16 M)並攪拌5 min。添加HATU (1.1當量)並在周圍溫度將所得混合物攪拌3h。該反應混合物係藉由標準方法純化以提供2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺(61.8%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.93 - 11.07 (m, 1H), 9.83 - 9.93 (m, 1H), 7.74 - 7.81 (m, 1H), 7.59 - 7.71 (m, 3H), 7.35 - 7.52 (m, 3H), 5.97 - 6.10 (m, 1H), 5.09 - 5.20 (m, 1H), 4.44 - 4.52 (m, 1H), 4.31 - 4.40 (m, 1H), 2.86 - 2.98 (m, 1H), 2.56 - 2.65 (m, 1H), 2.34 - 2.46 (m, 1H), 1.98 - 2.08 (m, 1H) 。 LCMS (ESI) m/z 464.0 [M+H]⁺ 。

實例14：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺



【0160】 A. 3-((3,6-二溴-2-氟苯基)胺基)哌啶-2,6-二酮。向3,6-二溴-2-氟苯甲醛(1.0當量)於乙腈(0.21 M)中之溶液添加3-胺基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(1.5當量)及乙酸鈉(1.5當量)。添加2-甲基吡啶硼烷錯合物(2.0當量)並在周圍溫度將該溶液攪拌12 h。濃縮該溶液，溶解於EtOAc中，用水洗並濃縮有機層。殘餘物係藉由標準方法純化以提供3-((3,6-二溴-2-

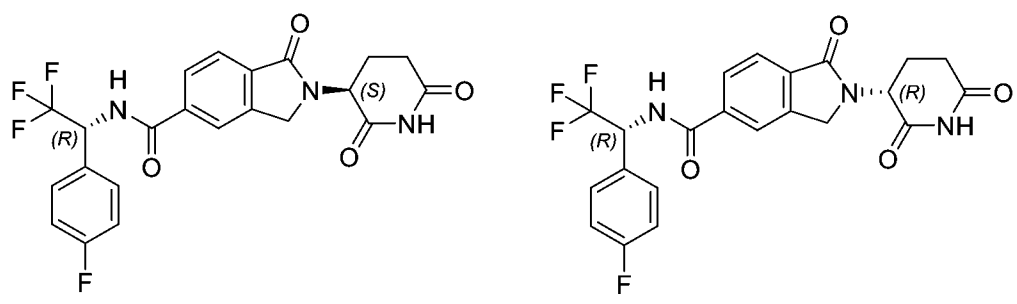
氟苯甲基)胺基)哌啶-2,6-二酮(71.5%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 - 7.89 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 1H), 2.98 - 2.83 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.41 - 2.40 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z 394.8 [M+H]⁺。

【0161】 B. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸。向3-((3,6-二溴-2-氟苯甲基)胺基)哌啶-2,6-二酮(1.0當量)於DMF (0.19 M)中之溶液添加1,3-雙(二苯基膦基)丙烷(0.1當量)、乙酸鈣(0.1當量)、DIPEA (5.0當量)及水(3.0當量)。在80°C在一氧化碳氣氛(50 psi)下將該溶液攪拌12 h。過濾該溶液，用DMF洗並在減壓下濃縮以提供殘餘物。殘餘物係藉由標準方法純化以提供2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸(60.8%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 7.68 - 7.66 (m, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.65 - 4.44 (m, 1H), 2.95 - 2.92 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.05 - 2.03 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 329.1 [M+H]⁺。

【0162】 C. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧酸。組合2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸(1.0當量)、(R)-2,2,2-三氟-1-苯乙胺(1.0當量)、DIPEA (3.0當量)及DMF (0.16 M)並攪拌5 min。添加HATU (1.1當量)並在周圍溫度將所得混合物攪拌3 h。該反應混合物係藉由標準方法純化以提供2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧酸(49.8%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.99 - 11.06 (m, 1H), 9.83 - 9.92 (m, 1H), 7.61 - 7.72 (m, 4H),

7.40 - 7.50 (m, 3H), 5.97 - 6.09 (m, 1H), 5.10 - 5.20 (m, 1H), 4.58 - 4.65 (m, 1H), 4.41 - 4.49 (m, 1H), 2.87 - 2.98 (m, 1H), 2.57 - 2.65 (m, 1H), 2.39 - 2.48 (m, 1H), 1.99 - 2.09 (m, 1H) 。 LCMS (ESI) m/z 464.2 $[M+H]^+$ 。

實例15及16：2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺及2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺



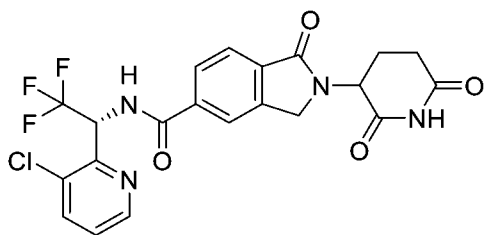
【0163】 A. 2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺及2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺。2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺(本文描述之製劑)係藉由對掌性製備型SFC層析術分離以提供個別非對映體，其等絕對立體化學係使用振動圓二色性證實。

【0164】 2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺係在分離後以44.0%產率獲得。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.70 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 3H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 6.16 - 6.11 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.39 (m, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.41 (m, 1H),

2.07 - 2.02 (m, 1H) 。 LCMS (ESI) m/z 464.3 [M+H]⁺ 。

【0165】 2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺係在分離後以43.0%產率獲得。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.70 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 3H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 6.16 - 6.11 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.39 (m, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.07 - 2.03 (m, 1H) 。 LCMS (ESI) m/z 464.4 [M+H]⁺ 。

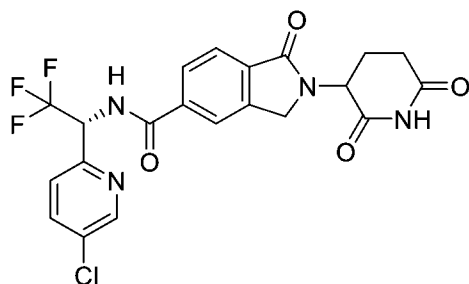
實例17：N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺



【0166】 A. N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺。向(R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺鹽酸鹽(本文描述之製劑，1.1當量)及2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸(1.0當量)於DMF (0.28 M)中之溶液添加DIPEA (3.0當量)及HATU (1.2當量)。在25℃將該混合物攪拌12 h。該反應混合物係藉由標準方法純化以提供N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺(52.2%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 0.8, 4.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 4.4,

8.0 Hz, 1H), 6.57 - 6.53 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H) 。 LCMS (ESI) m/z: 481.0 [M+H]⁺ 。

實例18：N-((R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺



【0167】 A. (S,E)-N-((5-氯吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。向5-氯吡啶甲醛(1.0當量)及(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於DCM (0.35 M)中之溶液添加Cs₂CO₃ (2.0當量)。在40℃將該混合物攪拌12 h。過濾該混合物並在減壓下濃縮以提供(S,E)-N-((5-氯吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(定量產率)。LCMS (ESI) m/z 245.0 [M+H]⁺ 。

【0168】 B. (S)-N-((R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。在-60℃向(S,E)-N-((5-氯吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於THF (0.33 M)中之溶液添加二氟三苯基矽酸四丁基銨(0.20當量)並將該混合物攪拌0.5 h。滴加(三氟甲基)三甲基矽烷(2.0當量)並在-60℃將該混合物攪拌2.5 h。然後將該混合物升溫至-20℃並將其攪拌2.5 h。該混合物用飽和氯化銨水溶液淬滅並用EtOAc萃取。經組合之有機層係經無水Na₂SO₄乾燥。過濾有機層並在減壓下濃縮濾液。殘餘物係藉由製備型HPLC (40至58%乙腈+ 0.2%甲酸於水中，歷時25

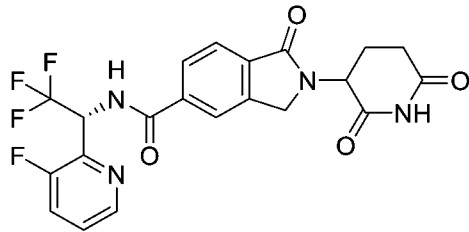
min)純化並在減壓下濃縮含有產物之溶離份以提供(S)-N-((R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(58.3%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.96 - 4.89 (m, 1H), 1.33 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z: 315.1 [M+H]⁺。

【0169】 C. (R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺鹽酸鹽。在0℃向(S)-N-((R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於DCM (0.18 M)中之溶液添加鹽酸於EtOAc中之4 M溶液(19.5當量)。在25℃將該混合物攪拌12 h。在減壓下濃縮該混合物及殘餘物以石油醚(60 mL)研磨，過濾並在減壓下乾燥以提供(R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺鹽酸鹽(定量產率)。LCMS (ESI) m/z: 211.0 [M+H]⁺。

【0170】 D. N-((R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶-5-羧醯胺。向(R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺鹽酸鹽(1.1當量)及2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶-5-羧酸(1.0當量)於DMF (0.30 M)中之溶液添加DIPEA (3.0當量)及HATU (1.2當量)。在25℃將該混合物攪拌12 h。該反應混合物係藉由標準方法純化以提供N-((R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶-5-羧醯胺(33.5%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 9.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 - 8.11 (m, 2H), 8.10 - 8.05 (m, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 2H), 6.25 - 6.20 (m, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.56 - 4.39 (m, 2H), 2.93 - 2.92 (m, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.45 - 2.42 (m, 1H), 2.07 - 2.04 (m, 1H)。

LCMS (ESI) m/z : 481.2 $[M+H]^+$ 。

實例19：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟吡啶-2-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺



【0171】 A. (S,E)-N-((3-氟吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。向3-氟吡啶甲醛(1.0當量)及(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.2當量)於DCM (0.53 M)中之溶液添加 CuSO_4 (2.0當量)。在周圍溫度將該混合物攪拌3 h。過濾該混合物並在減壓下濃縮以提供(S,E)-N-((3-氟吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(定量產率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 1.19 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z 229.0 $[M+H]^+$ 。

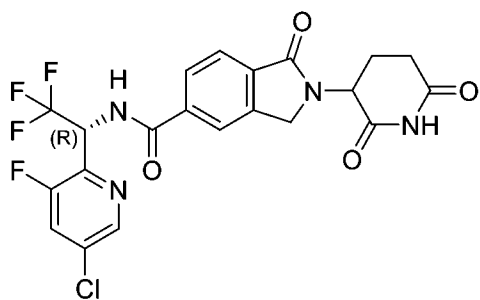
【0172】 B. (S)-2-甲基-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟吡啶-2-基)乙基)丙烷-2-亞磺醯胺。在 -60°C 向(S,E)-N-((3-氟吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於THF (0.22 M)中之溶液添加二氟三苯基矽酸四丁基銨(0.20當量)並將該混合物攪拌0.5 h。滴加(三氟甲基)三甲基矽烷(2.0當量)並在 -60°C 將該混合物攪拌2.5 h。然後將該混合物升溫至 -20°C 並將其攪拌11.5 h。在減壓下濃縮該混合物。殘餘物係藉由製備型HPLC (38至68%乙腈+ 0.05%氫氧化氨於水中，歷時10 min)純化，並在減壓下濃縮含有產物之溶離份以提供(S)-2-甲基-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟吡啶-2-基)乙基)丙烷-2-亞磺醯胺(18.4%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 - 8.55 (m, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 6.07 (d,

$J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.59 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.16 (s, 9H) 。 LCMS (ESI) m/z : 299.1 $[M+H]^+$ 。

【0173】 C. (R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟吡啶-2-基)乙-1-胺鹽酸鹽。向(S)-2-甲基-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟吡啶-2-基)乙基)丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於DCM (0.13 M)中之溶液添加鹽酸於EtOAc中之4 M溶液(30.0當量)。在25℃將該混合物攪拌1 h。在減壓下濃縮該混合物以提供(R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟吡啶-2-基)乙-1-胺鹽酸鹽(97.0%產率)。LCMS (ESI) m/z : 195.0 $[M+H]^+$ 。

【0174】 D. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟吡啶-2-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺。向(R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟吡啶-2-基)乙-1-胺鹽酸鹽(1.0當量)及2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸(1.2當量)於DMF (0.13 M)中之溶液添加DIPEA (3.0當量)及HATU (1.2當量)。在25℃將該混合物攪拌12 h。該反應混合物係藉由標準方法純化以提供2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟吡啶-2-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺(31.4%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.76 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.56 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (dd, $J = 4.0, 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 6.45 - 6.37 (m, 1H), 5.16 (dd, $J = 5.2, 13.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 2H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.04 - 2.00 (m, 1H) 。 LCMS (ESI) m/z : 465.2 $[M+H]^+$ 。

實例20：N-((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺



【0175】 A. (S,E)-N-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。向5-氯-3-氟吡啶甲醛(1.0當量)及(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.2當量)於DCM (0.5 M)中之溶液添加CuSO₄ (1.5當量)。在周圍溫度將該混合物攪拌3 h。過濾該混合物並在減壓下濃縮以提供(S,E)-N-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(98.7%產率)。LCMS (ESI) m/z 262.0 [M+H]⁺。

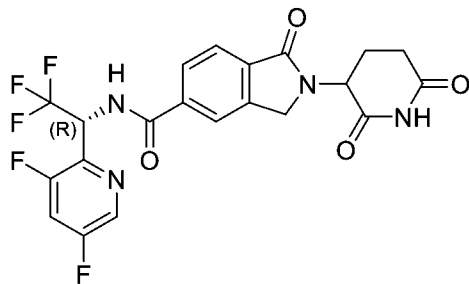
【0176】 B. (S)-N-((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。在-78℃向(S,E)-N-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於THF (0.38 M)中之溶液添加二氟三苯基矽酸四丁基銨(0.20當量)並將該混合物攪拌0.5 h。滴加(三氟甲基)三甲基矽烷(3.0當量)並在-10℃下將該混合物攪拌1 h。在減壓下濃縮該混合物。殘餘物係藉由製備型HPLC (48至78%乙腈+ 0.05%氫氧化氨於水中，歷時10 min)純化並在減壓下濃縮含有產物之溶離份以提供(S)-N-((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(22.1%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.61 - 5.58 (m, 1H), 1.13 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z: 333.1 [M+H]⁺。

【0177】 C. (R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺鹽酸鹽。向(S)-N-((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-

亞磺醯胺(1.0當量)於DCM (0.28 M)中之溶液添加鹽酸於EtOAc中之4 M 溶液(14.3當量)。在25°C將該混合物攪拌1 h。在減壓下濃縮該混合物以提供(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺鹽酸鹽(98.6%產率)。LCMS (ESI) m/z: 229.0 [M+H]⁺。

【0178】 D. N-((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺。向(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺鹽酸鹽(1.0當量)及2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸(1.2當量)於DMF (0.11 M)中之溶液添加DIPEA (3.0當量)及HATU (1.2當量)。在25°C將該混合物攪拌12 h。該反應混合物係藉由標準方法純化以提供N-((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺(63.1%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 - 8.01 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.50 (m, 1H), 4.42 - 4.38 (m, 1H), 2.95 - 2.92 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.06 - 2.01 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 499.0 [M+H]⁺。

實例21：N-((R)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺



【0179】 A. (S,E)-N-((3,5-二氟吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。向3,5-二氟吡啶甲醛(1.0當量)及(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.2當量)於DCM (0.63 M)中之溶液添加CuSO₄ (1.5當量)。在周圍溫度將該混合物攪拌23 h。過濾該混合物並在減壓下濃縮以提供(S,E)-N-((3,5-二氟吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(定量產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 1.31 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z 247.0 [M+H]⁺。

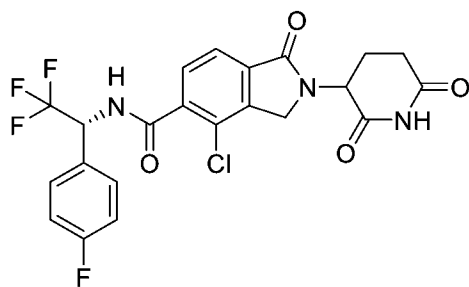
【0180】 B. (S)-N-((R)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。在-70℃向(S,E)-N-((3,5-二氟吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於THF (0.29 M)中之溶液添加二氟三苯基矽酸四丁基銨(0.20當量)並將該混合物攪拌0.5 h。滴加(三氟甲基)三甲基矽烷(3.0當量)並在-70℃將該混合物攪拌4 h。將該混合物升溫至-10℃並將其攪拌12 h，然後用飽和氯化銨水溶液淬滅，並用EtOAc萃取。經組合之有機層係經無水硫酸鈉乾燥。過濾有機層並在真空中濃縮濾液。殘餘物係藉由矽膠管柱層析術於矽膠上(9%至33% EtOAc於石油醚中)純化。殘餘物係藉由製備型HPLC (38至68%乙腈+ 0.225%甲酸於水中，歷時10 min)純化並在減壓下濃縮含有產物之溶離份以提供(S)-N-((R)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(6.8%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 5.34 - 5.31 (m, 1H), 5.23 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z: 316.9 [M+H]⁺。

【0181】 C. (R)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺鹽酸鹽。向(S)-N-((R)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺

醯胺(1.0當量)於DCM (0.14 M)中之溶液添加鹽酸於EtOAc中之4 M溶液(30.0當量)。在25°C將該混合物攪拌1 h。在減壓下濃縮該混合物以提供(R)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺鹽酸鹽(定量產率)。LCMS (ESI) m/z: 212.9 [M+H]⁺。

【0182】 D. N-((R)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺。向(R)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺鹽酸鹽(1.0當量)及2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸(1.0當量)於DMF (0.35 M)中之溶液添加DIPEA (3.0當量)及HATU (1.5當量)。在25°C將該混合物攪拌12 h。該反應混合物係藉由標準方法純化以提供N-((R)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺(64.9%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 9.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 - 8.11 (m, 2H), 8.05 - 8.01 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.55 - 4.38 (m, 2H), 2.92 - 2.89 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 483.2 [M+H]⁺。

實例22：4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺



【0183】 A. 3-((3,6-二溴-2-氯苯基)胺基)哌啶-2,6-二酮。向1,4-

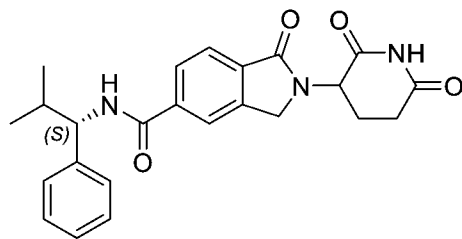
二溴-2-(溴甲基)-3-氯苯(1.0當量)及3-胺基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(3.0 當量)於乙腈(0.28 M)中之溶液添加DIPEA (5.0當量)。在60°C將該混合物攪拌12 h。濃縮該混合物。殘餘物係藉由矽膠管柱層析術(9%至33% EtOAc於石油醚中)純化以提供3-((3,6-二溴-2-氯苯甲基)胺基)哌啶-2,6-二酮(69.5%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.79 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 4.20 - 4.07 (m, 2H), 3.38 (dd, J = 3.6, 11.2 Hz, 1H), 2.58 - 2.50 (m, 2H), 2.23 - 2.19 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z 410.7 [M+H]⁺。

【0184】 B. 4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶-5-羧酸。向3-((3,6-二溴-2-氯苯甲基)胺基)哌啶-2,6-二酮(1.0當量)於DMF (0.22 M)中之溶液添加乙酸鈣(0.1當量)、1,3-雙(二苯基膦基)丙烷(0.1當量)、DIPEA (5.0當量)及水(3.0當量)。在80°C在一氧化碳氣氛(50 psi)下將該混合物攪拌60 h。過濾該混合物並濃縮濾液。殘餘物係藉由製備型HPLC (1至30%乙腈+ 0.2%甲酸於水中，歷時30 min)純化以提供4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶-5-羧酸(35.7%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.77 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.35 (m, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.61 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.46 - 2.45 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 322.8 [M+H]⁺。

【0185】 C. 4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)異吡啶-5-羧醯胺。將4-氯-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-異吡啶-5-羧酸(1.0當量)、(R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙胺鹽酸鹽(1.0當量)及DIPEA (4.0當量)組合於DMF (0.16 M)中。向此溶液添

加HATU (1.1當量)並在周圍溫度將所得混合物攪拌16 h。該反應混合物係藉由標準方法純化以提供4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺(53.6%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98-11.06 (m, 1H), 9.88-9.97 (m, 1H), 7.77-7.84 (m, 1H), 7.66-7.76 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.25-7.37 (m, 2H), 6.03-6.16 (m, 1H), 5.12-5.22 (m, 1H), 4.50至4.59 (m, 1H), 4.32-4.43 (m, 1H), 2.86-2.98 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.39-2.48 (m, 1H), 1.99-2.10 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 498.0 [M+H]⁺。

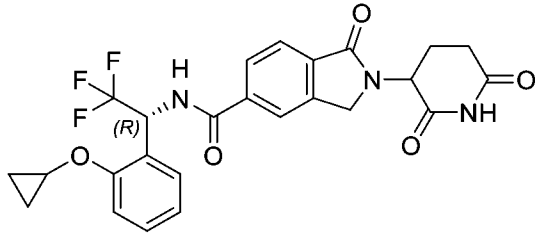
實例23：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((S)-2-甲基-1-苯基丙基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺



【0186】 A. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((S)-2-甲基-1-苯基丙基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺。將2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸(1.0當量)、(S)-2-甲基-1-苯基-丙-1-胺鹽酸鹽(1.0當量)及DIPEA (4.0當量)組合於DMF (0.17 M)中。向此溶液添加HATU (1.1當量)並在周圍溫度將所得混合物攪拌16 h。該反應混合物係藉由標準方法純化以提供2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((S)-2-甲基-1-苯基丙基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺(52.8%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98-11.03 (m, 1H), 8.88-8.95 (m, 1H), 8.02-8.06 (m, 1H), 7.94-7.99 (m, 1H), 7.79-7.84 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.18-7.26 (m, 1H), 5.09-5.17 (m, 1H), 4.65-4.72 (m, 1H), 4.48-4.55 (m, 1H), 4.35-4.43 (m, 1H), 2.86-

2.98 (m, 1H), 2.57-2.65 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.09-2.20 (m, 1H), 1.97-2.06 (m, 1H), 0.99-1.05 (m, 3H), 0.69-0.76 (m, 3H) 。 LCMS (ESI) m/z: 420.2 [M+H]⁺ 。

實例24：N-((R)-1-(2-環丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺



【0187】 A. 2-環丙氧基苯甲醛。向2-羥基苯甲醛(1.0當量)及溴環丙烷(10.0當量)於DMA (0.82 M)中之溶液添加Cs₂CO₃ (2.0當量)及碘化鉀(0.3當量)。在150℃將該混合物攪拌12 h。該反應混合物用水稀釋，用EtOAc萃取，及經組合之有機層用鹽水洗，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由標準方法純化以提供2-環丙氧基苯甲醛(25.1%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.41 (s, 1H), 7.83 - 7.81 (m, 1H), 7.58 - 7.56 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 7.03 (m, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 1H), 0.88 - 0.86 (m, 4H) 。

【0188】 B. (S,E)-N-(2-環丙氧基苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。向2-環丙氧基苯甲醛(1.0當量)、(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於THF (0.28 M)中之溶液添加四乙氧基鈦(2.0當量)，並在20℃將該混合物攪拌0.5 h。然後在60℃將該混合物攪拌11.5 h。向該混合物添加水，過濾該混合物及濾餅用EtOAc洗。濾液用水稀釋並用EtOAc萃取。經組合之有機層用鹽水洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由標準方法純化以提供(S,E)-N-(2-環丙氧基苯亞甲基)-2-

甲基丙烷-2-亞磺醯胺(81.5%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (s, 1H), 7.99 - 7.97 (m, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 3.82 - 3.77 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 0.87 - 0.82 (m, 4H)。LCMS (ESI) m/z: 266.1 [M+H]⁺。

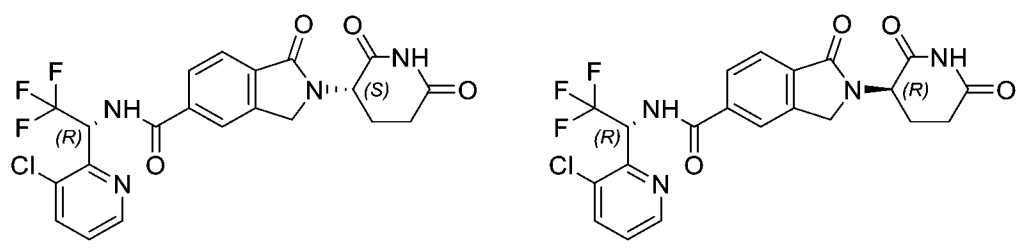
【0189】 C. (S)-N-((R)-1-(2-環丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。在-60°C向(S,E)-N-(2-環丙氧基苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於THF (50 mL)中之溶液添加二氟三苯基矽酸四丁基銨(0.5當量)。在-60°C將該混合物攪拌30 min並添加(三氟甲基)三甲基矽烷(3.0當量)。在-60°C將該混合物攪拌11.5 h。該反應用飽和氯化銨水溶液淬滅，用水稀釋並用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由標準方法純化以提供(S)-N-((R)-1-(2-環丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(47.47%產率)。LCMS (ESI) m/z: 336.0 [M+H]⁺。

【0190】 D. (R)-1-(2-環丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙-1-胺鹽酸鹽。向(S)-N-((R)-1-(2-環丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於DCM (0.3 M)中之溶液添加鹽酸於EtOAc中之4 M溶液(13.4當量)。在20°C將該溶液攪拌2 h。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。向該殘餘物添加水及然後在減壓下濃縮該混合物以提供(R)-1-(2-環丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙胺鹽酸鹽(62.65%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (s, 3H), 7.60 (m, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 5.45 - 5.28 (m, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 1H), 0.84 - 0.69 (m, 4H)。LCMS (ESI) m/z: 232.0 [M+H]⁺。

【0191】 E. N-((R)-1-(2-環丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二

氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶啉-5-羧醯胺。向(R)-1-(2-環丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙胺鹽酸鹽(1.0當量)及2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶啉-5-羧酸(1.2當量)於DMF (0.11 M)中之溶液添加DIPEA (3.0當量)及HATU (1.2當量)。在25℃將該混合物攪拌12 h。該反應混合物係藉由標準方法純化以提供N-((R)-1-(2-環丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶啉-5-羧醯胺(63.1%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 9.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.43 - 6.36 (m, 1H), 5.16 - 5.12 (m, 1H), 4.55 - 4.51 (m, 1H), 4.43 - 4.39 (m, 1H), 4.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.42 - 2.41 (m, 1H), 2.05 - 2.02 (m, 1H), 0.82 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 0.66 (s, 2H)。LCMS (ESI) m/z: 502.2 [M+H]⁺。

實例25及26：N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶啉-5-羧醯胺及N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶啉-5-羧醯胺



【0192】 A. N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶啉-5-羧醯胺及N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶啉-5-羧醯胺。N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-

1-氧代異吡啶啉-5-羧醯胺(本文描述之製劑)係藉由對掌性製備型SFC層析術分離以提供個別非對映體，其等絕對立體化學係使用振動圓二色性證實。

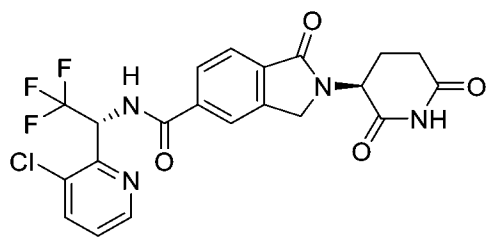
【0193】 N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶啉-5-羧醯胺係在分離後以19.2%產率獲得。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 1.2, 4.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 4.4, 8.0 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.44 - 2.40 (m, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z 481.1 [M+H]⁺。

【0194】 N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶啉-5-羧醯胺係在分離後以14.9%產率獲得。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 1.2, 4.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 4.4, 8.0 Hz, 1H), 6.59 - 6.51 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.50 (m, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.38 - 2.37 (m, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z 481.1 [M+H]⁺。

實例27：N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶啉-5-羧醯胺之替代合成



【0195】 A. (S,E)-N-((3-氯吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。向3-氯吡啶甲醛(1.0當量)及(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於DCM (0.6 M)中之溶液添加Cs₂CO₃ (1.2當量)。在周圍溫度將該混合物攪拌12 h。過濾該混合物並在減壓下濃縮以提供(S,E)-N-((3-氯吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(定量產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.70 - 8.68 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z 245.0 [M+H]⁺。

【0196】 B. (S)-N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。在-70℃向(S,E)-N-((3-氯吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於THF (0.4 M)中之溶液添加二氟三苯基矽酸四丁基銨(0.20當量)並將該混合物攪拌0.5 h。滴加(三氟甲基)三甲基矽烷(2.0當量)並在-70℃將該混合物攪拌2 h。然後將該混合物升溫至-10℃並攪拌2 h。該混合物用飽和氯化銨水溶液淬滅並用EtOAc萃取。經組合之有機層係經無水硫酸鈉乾燥。過濾有機層並在減壓下濃縮濾液。殘餘物係藉由製備型HPLC (40至58%乙腈+ 0.2%甲酸於水中，歷時25 min)純化並在減壓下濃縮含有產物之溶離份以提供(S)-N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(58.2%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 4.8, 8.4 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.58 - 5.54 (m, 1H), 1.13

(s, 9H)。LCMS (ESI) m/z: 315.1 [M+H]⁺。

【0197】 C. (R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺鹽酸鹽。在0℃向(S)-N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於DCM (0.2 M)中之溶液添加鹽酸於EtOAc中之4 M溶液(12.6當量)。在25℃將該混合物攪拌2 h。在減壓下濃縮該混合物及殘餘物以石油醚研磨，過濾並在減壓下乾燥以提供(R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺鹽酸鹽(定量產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.00 - 9.17 (m, 3H), 8.72 - 8.71 (m, 1H), 8.18 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 4.4, 8.0 Hz, 1H), 5.84 - 5.75 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 211.0 [M+H]⁺。

【0198】 D. (S)-2-(1-胺基-5-(第三丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1-氧代異吡啶-5-羧酸。向5-胺基-4-[(2S)-5-溴-1-氧代-異吡啶-2-基]-5-氧代-戊酸第三丁基酯(1.0當量)及二環己基(3-二環己基磷醯基丙基)雙四氟硼酸磷(1.0當量)於DMF (0.5 M)中之溶液添加水(2.0當量)、乙酸鈣(0.1當量)及K₂CO₃ (1.5當量)。該懸浮液在真空下脫氣並用一氧化碳沖洗數次。在一氧化碳氣氛(50 psi)下在80℃將該混合物攪拌16 h，然後冷卻至周圍溫度並過濾。向該濾液添加水，及水層用EtOAc洗。然後用12 N鹽酸水溶液將該水層酸化至pH 2並用EtOAc萃取且經組合之有機層用水，鹽水洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗產物以甲基第三丁基醚研磨並過濾以提供(2S)-2-(4-第三丁氧基-1-胺基甲醯基-4-氧代-丁基)-1-氧代-異吡啶-5-羧酸(44.2%產率)。LCMS (ESI) m/z: 385.1 [M+Na]⁺。

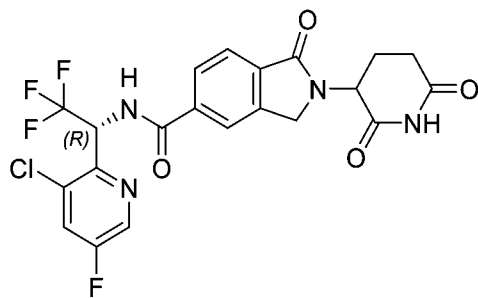
【0199】 E. 5-胺基-4-(5-(((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)胺基甲醯基)-1-氧代異吡啶-2-基)-5-氧代戊酸(S)-第三丁基酯。向(S)-2-

(1-胺基-5-(第三丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1-氧代異吡啶啉-5-羧酸(1.0當量)及(R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺鹽酸鹽(1.0當量)於DMF (0.28 M)中之溶液添加HATU (1.2當量)及DIPEA (3.0當量)。在25°C將該混合物攪拌2 h及然後在減壓下濃縮。殘餘物係藉由製備型HPLC (40至70%乙腈+ 0.2%甲酸於水中, 歷時13 min)純化並在減壓下濃縮含有產物之溶離份以提供5-胺基-4-(5-(((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)胺基甲醯基)-1-氧代異吡啶啉-2-基)-5-氧代戊酸(S)-第三丁基酯(52.0%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 1.2, 4.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.59 - 6.51 (m, 1H), 4.75 (dd, J = 3.6, 10.0 Hz, 1H), 4.67 - 4.63 (m, 1H), 4.54 - 4.49 (m, 1H), 2.19 - 2.15 (m, 3H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.32 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z: 555.2 [M+H]⁺。

【0200】 F. N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶啉-5-羧醯胺。5-胺基-4-(5-(((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)胺基甲醯基)-1-氧代異吡啶啉-2-基)-5-氧代戊酸(S)-第三丁基酯(1.0當量)、苯磺酸(2.5當量)於乙腈(0.18 M)中之混合物係經脫氣並用氮沖洗3次及然後在60°C在氮氣氛下將該混合物攪拌12 h。濃縮該混合物及然後用DCM稀釋。有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液洗, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾並在減壓下濃縮濾液。殘餘物係藉由標準方法純化以提供N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶啉-5-羧醯胺(58.6%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 1.2,

4.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 1.2, 8.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 4.4, 8.0$ Hz, 1H), 6.55 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 5.2, 13.2$ Hz, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.41 - 2.38 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z : 481.1 $[M+H]^+$ 。

實例28：N-((R)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺



【0201】 A. (S,E)-N-((3-氯-5-氟吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。向3-氯-5-氟吡啶甲醛(1.0當量)及(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.5當量)於DCM (0.34 M)中之溶液添加CuSO₄ (2.0當量)。在周圍溫度將該混合物攪拌12 h。過濾該混合物，在減壓下濃縮，及然後藉由矽膠層析術(0至8% EtOAc於石油醚中)純化以提供(S,E)-N-((3-氯-5-氟吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(90.0%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 2.4$ Hz, 7.6 Hz, 1H), 1.33 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z 262.9 $[M+H]^+$ 。

【0202】 B. (S)-N-((R)-1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。在-60°C向(S,E)-N-((3-氯-5-氟吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於THF (0.26 M)中之溶液添加二氟三苯基矽酸四丁基銨(0.2當量)並將該混合物攪拌0.5 h。滴加(三氟甲基)三甲基

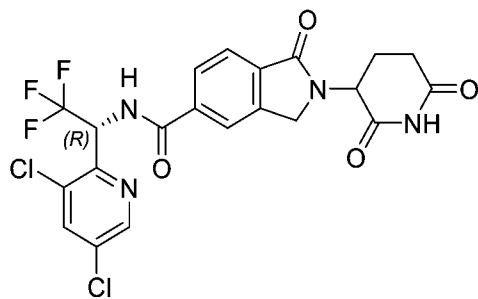
矽烷(1.6當量)並在-60℃下將該混合物攪拌3 h。將該混合物升溫至-10℃，攪拌12 h，然後用飽和氯化銨水溶液淬滅，並用EtOAc萃取。經組合之有機層係經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮濾液。殘餘物係藉由標準方法純化以提供(S)-N-((R)-1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(20.0%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2.4 Hz, 7.6 Hz, 1H), 5.36 - 5.29 (m, 1H), 5.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.22 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z: 332.9 [M+H]⁺。

【0203】 C. (R)-1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺鹽酸鹽。向(S)-N-((R)-1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於DCM (0.09 M)中之溶液添加鹽酸於EtOAc中之4 M溶液(7.5當量)。在15℃將該混合物攪拌1 h。在減壓下濃縮該混合物以提供(R)-1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺鹽酸鹽(96.6%產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 2.4 Hz, 8.0 Hz, 1H), 5.93 (q, J = 6.4 Hz, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 228.9 [M+H]⁺。

【0204】 D. N-((R)-1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺。向(R)-1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺鹽酸鹽(1.0當量)及2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸(1.0當量)於DMF (0.13 M)中之溶液添加DIPEA (5.0當量)及HATU (1.2當量)。在25℃將該混合物攪拌12 h。該反應混合物係藉由標準方法純化以提供N-((R)-1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺(45.1%產率)。¹H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 - 6.49 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 5.2 Hz, 13.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.04 - 2.03 (m, 1H) 。 LCMS (ESI) m/z : 499.0 $[M+H]^+$ 。

實例29：N-((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺



【0205】 A. (S,E)-N-((3,5-二氯吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。向3,5-二氯吡啶甲醛(1.0當量)及(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.5當量)於DCM (0.61 M)中之溶液添加CuSO₄ (2.0當量)。在周圍溫度將該混合物攪拌12 h。過濾該混合物，在減壓下濃縮，及然後藉由矽膠層析術(0至8% EtOAc於石油醚中)純化以提供(S,E)-N-((3,5-二氯吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(47.3%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 1.33 (s, 9H) 。 LCMS (ESI) m/z 278.9 $[M+H]^+$ 。

【0206】 B. (S)-N-((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。在-60°C向(S,E)-N-((3,5-二氯吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於THF (0.24 M)中之溶液添加二氟三苯

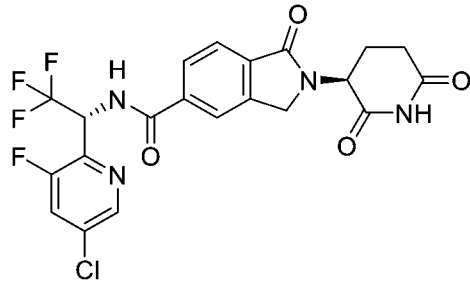
基矽酸四丁基銨(0.2當量)並將該混合物攪拌0.5 h。滴加(三氟甲基)三甲基矽烷(1.5當量)並在-60℃將該混合物攪拌3 h。將該混合物升溫至-10℃並將其攪拌12 h，然後用飽和氯化銨水溶液淬滅，並用EtOAc萃取。經組合之有機層係經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮濾液。殘餘物係藉由標準方法純化以提供(S)-N-((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(29.9%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.44 - 5.37 (m, 1H), 5.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z: 349.1 [M+H]⁺。

【0207】 C. (R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺鹽酸鹽。向(S)-N-((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於DCM (0.3 M)中之溶液添加鹽酸於EtOAc中之4 M溶液(40.0當量)。在15℃將該混合物攪拌1 h。在減壓下濃縮該混合物以提供(R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺鹽酸鹽(定量產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 2H), 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.82 (q, J = 6.8 Hz, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 244.9 [M+H]⁺。

【0208】 D. N-((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺。向(R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺鹽酸鹽(1.0當量)及2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸(1.0當量)於DMF (0.42 M)中之溶液添加DIPEA (4.7當量)及HATU (1.1當量)。在25℃將該混合物攪拌12 h。該反應混合物係藉由標準方法純化以提供N-((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺(54.3%產率)。¹H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 4.0 Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.55-6.47 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 5.2 Hz, 13.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.04 - 2.01 (m, 1H)。
LCMS (ESI) m/z : 515.0 $[M+H]^+$ 。

實例 30：N-((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺

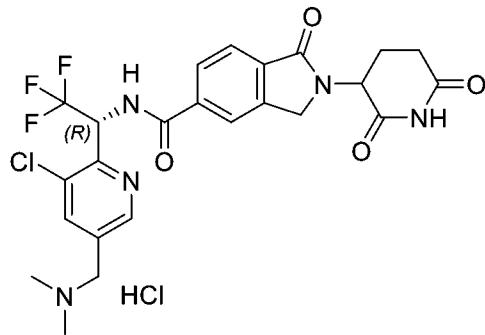


【0209】 A. (S)-5-胺基-4-(5-(((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)胺基甲醯基)-1-氧代異吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸第三丁基酯。向(S)-2-(1-胺基-5-(第三丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸(本文描述之製劑，1.0當量)及(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺鹽酸鹽(本文描述之製劑，1.0當量)於DMF (0.26 M)中之溶液添加HATU (1.2當量)及DIPEA (3.0當量)。在25℃將該混合物攪拌12 h及然後在減壓下濃縮。殘餘物係藉由製備型HPLC (45至75%乙腈+ 0.2%甲酸於水中，歷時15 min)純化並在減壓下濃縮含有產物之溶離份以提供(S)-5-胺基-4-(5-(((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)胺基甲醯基)-1-氧代異吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸第三丁基酯(59.5%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 1.6, 9.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H),

7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.42 - 6.38 (m, 1H), 4.77 - 4.50 (m, 1H), 4.67 - 4.63 (m, 3H), 2.17 - 2.15 (m, 3H), 2.02 - 2.01 (m, 1H), 1.32 (s, 9H) 。 LCMS (ESI) m/z: 573.2 [M+H]⁺ 。

【0210】 B. N-((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺。在60℃在氮氣氛下將(S)-5-胺基-4-(5-(((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)胺基甲醯基)-1-氧代異吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸第三丁基酯(1.0當量)及苯磺酸(2.5當量)於乙腈(0.18 M)中之混合物攪拌12 h。濃縮該混合物，用DCM稀釋，並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗。有機層係經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮濾液。殘餘物係藉由標準方法純化以提供N-((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺(72.7%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.31 - 8.30 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.43 - 6.39 (m, 1H), 5.18 - 5.11(m, 1H), 4.55 - 4.39 (m, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.05 - 2.04 (m, 1H) 。 LCMS (ESI) m/z: 499.2 [M+H]⁺ 。

實例31：N-((R)-1-(3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺鹽酸鹽



【0211】 A. 3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)吡啶甲腈。向3-氯-5-(氯甲基)吡啶甲腈(1.0當量)於乙腈(0.4 M)中之溶液添加二甲基胺鹽酸鹽(2.0當量)及K₂CO₃ (3.0當量)。在55℃將所得混合物攪拌12 h，及然後過濾。在減壓下濃縮濾液。殘餘物係藉由矽膠層析術(0至25% EtOAc於石油醚中)純化以提供3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)吡啶甲腈(84.0%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.29 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 195.9 [M+H]⁺。

【0212】 B. 3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)吡啶甲酸鹽酸鹽。向3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)吡啶甲腈(1.0當量)於EtOH (0.8 M)中之溶液添加氫氧化鈉(5.0當量)於水(0.8 M)中之水溶液。在90℃將所得混合物攪拌12 h。用鹽酸水溶液將該反應混合物之pH調節至1。在減壓下濃縮該混合物。將殘餘物懸浮於甲醇中，過濾並在減壓下濃縮以提供呈白色固體之3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)吡啶甲酸鹽酸鹽(定量產率)。LCMS (ESI) m/z: 215.0 [M+H]⁺。

【0213】 C. 3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)-N-甲氧基-N-甲基吡啶甲醯胺。向3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)吡啶甲酸鹽酸鹽(1.0當量)於DCM (0.22 M)中之混合物添加N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(1.6當量)、4-甲基嗎啉(10.0當量)、HOBt (1.0當量)及EDCI (1.7當量)。在15℃將所得混合物攪拌12 h。該混合物用DCM稀釋，過濾並在減壓下濃縮濾液。殘餘物係藉由標準方法純化以提供3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)-N-甲氧基-N-甲基吡啶甲醯胺(47.2%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.19 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 258.0 [M+H]⁺。

【0214】 D. 3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)吡啶甲醛。在氮氣氛下在-70℃向3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)-N-甲氧基-N-甲基吡啶甲醯胺(1.0當量)於THF (0.29 M)中之溶液添加氫化鋁鋰於THF中之2.4 M溶液(1.0當量)。在氮氣氛下在-70℃將所得混合物攪拌4 h。該混合物在-70℃用氯化銨之飽和水溶液淬滅。該混合物用DCM稀釋並在10℃攪拌30 min。過濾該混合物並在減壓下濃縮濾液以產生3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)吡啶甲醛(47.2%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.33 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.30 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 198.9 [M+H]⁺。

【0215】 E. (S,E)-N-((3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。向3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)吡啶甲醛(1.0當量)及(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於DCM (0.36 M)中之溶液添加Cs₂CO₃ (2.0當量)。在周圍溫度將該混合物攪拌12 h。過濾該混合物，在減壓下濃縮，及然後藉由標準方法純化以提供(S,E)-N-((3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.24 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z 302.0 [M+H]⁺。

【0216】 F. (S)-N-((R)-1-(3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。在-60℃向(S,E)-N-((3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於THF (0.28 M)中之溶液添加二氟三苯基矽酸四丁基銨(0.20當量)並將該混合物攪拌10 min。滴加(三氟甲基)三甲基矽烷(2.0當量)並在-60℃將該混合物攪拌2 h。將該混合物升溫至-20℃並將其攪拌12 h，然後用飽和氯

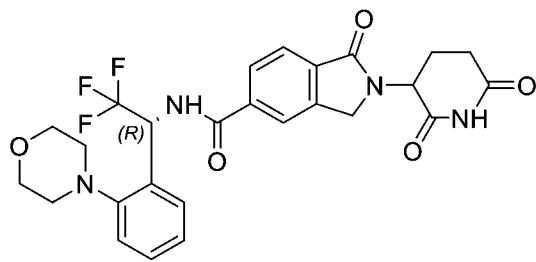
化銨水溶液淬滅，並用EtOAc萃取。經組合之有機層係經無水硫酸鈉乾燥。過濾有機層並在減壓下濃縮濾液。殘餘物係藉由標準方法純化以提供(S)-N-((R)-1-(3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(43.2%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.38-5.31 (m, 1H), 5.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.23 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z: 372.0 [M+H]⁺。

【0217】 G. (R)-1-(3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺二鹽酸鹽。向(S)-N-((R)-1-(3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於EtOAc (0.14 M)中之溶液添加鹽酸於EtOAc中之4 M溶液(16.8當量)。在15°C將該混合物攪拌1 h並過濾該等固體以提供(R)-1-(3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺二鹽酸鹽(88.2%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 5.85 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 2H), 2.73 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 267.9 [M+H]⁺。

【0218】 H。 N-((R)-1-(3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺鹽酸鹽。向(R)-1-(3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺二鹽酸鹽(1.0當量)及2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸(1.0當量)於DMF (0.14 M)中之溶液添加DIPEA (5.0當量)及HATU (1.2當量)。在25°C下將該混合物攪拌12 h。該反應混合物係藉由標準方法純化以提供N-((R)-1-(3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺鹽酸鹽(61.1%產率)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.25 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62-6.54 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 5.2 Hz, 13.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.38 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.74 (t, J = 3.2 Hz, 6H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H) 。 LCMS (ESI) m/z : 538.3.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例32：2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-嗎啉基苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺



【0219】 A. (S,E)-2-甲基-N-(2-嗎啉基苯亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺。向(S,E)-2-甲基-N-(2-嗎啉基苯亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)及(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於DCM (0.36 M)中之溶液添加四乙氧基鈦(2.0當量)。在60℃將該混合物攪拌12 h。過濾該混合物，在減壓下濃縮，及然後藉由標準方法純化以提供(S,E)-2-甲基-N-(2-嗎啉基苯亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 3.92 - 3.89 (m, 4H), 3.01 - 2.99 (m, 4H), 1.27 (s, 9H) 。 LCMS (ESI) m/z 295.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0220】 B. (S)-N-((R)-1-(3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺。在-70℃向(S,E)-2-甲基-N-(2-
第 90 頁(發明說明書)

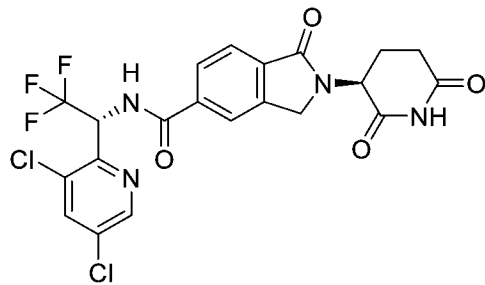
嗎啉基苯亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於THF (0.45 M)中之溶液添加二氟三苯基矽酸四丁基銨(0.20當量)並將該混合物攪拌0.5 h。滴加(三氟甲基)三甲基矽烷(2.0當量)並在-70℃將該混合物攪拌0.5 h。將該混合物升溫至0℃，攪拌2 h，然後用飽和氯化銨水溶液淬滅，並用EtOAc萃取。經組合之有機層係經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮濾液。殘餘物係藉由標準方法純化以提供(S)-N-((R)-1-(3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(4.1%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 - 7.36 (m, 3H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 5.64 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.00 - 2.90 (m, 4H), 1.27 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z: 365.3.0 [M+H]⁺。

【0221】 C. (R)-2,2,2-三氟-1-(2-嗎啉基苯基)乙-1-胺鹽酸鹽。向(S)-N-((R)-1-(3-氯-5-((二甲基胺基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0當量)於DCM (0.18 M)中之溶液添加鹽酸於EtOAc中之4 M溶液(22.2當量)。在15℃將該混合物攪拌1 h並過濾該等固體以提供(R)-2,2,2-三氟-1-(2-嗎啉基苯基)乙-1-胺鹽酸鹽(定量產率)。LCMS (ESI) m/z: 261.3 [M+H]⁺。

【0222】 D. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-嗎啉基苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺。向(R)-2,2,2-三氟-1-(2-嗎啉基苯基)乙-1-胺鹽酸鹽(1.0當量)及2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸(1.0當量)於DMF (0.28 M)中之溶液添加DIPEA (3.0當量)及HATU (1.2當量)。在25℃將該混合物攪拌12 h。該反應混合物係藉由標準方法純化以提供2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-嗎啉基苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺(38.5%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d₆) δ 11.00 (s, 1H), 9.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 6.94 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 2H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 3.75 - 3.71 (m, 2H), 2.98 - 2.95 (m, 3H), 2.70 - 2.67 (m, 2H), 2.65 - 2.63 (m, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.07 - 2.01 (m, 1H) 。 LCMS (ESI) m/z: 531.2 [M+H]⁺ 。

實例33：N-((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺



【0223】 A. (S)-5-胺基-4-(5-(((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)胺基甲醯基)-1-氧代異吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸第三丁基酯。向(S)-2-(1-胺基-5-(第三丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧酸(本文描述之製劑，1.0當量)及(R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺鹽酸鹽(本文描述之製劑，1.0當量)於DMF (0.20 M)中之溶液添加HATU (1.2當量)及DIPEA (3.0當量)。將該混合物在25℃攪拌12 h及然後在減壓下濃縮。殘餘物係藉由製備型HPLC (40至55%乙腈+ 0.2%甲酸於水中，歷時24 min)純化並在減壓下濃縮含有產物之溶離份，提供(S)-5-胺基-4-(5-(((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)胺基甲醯基)-1-氧代異吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸第三丁基酯(77.6%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H),

8.44 (s, 1H), 8.13 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.02 - 7.99 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.55 - 6.47 (m, 1H), 4.77 - 4.76 (m, 1H), 4.75 - 4.50 (m, 2H), 2.17 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.33 (s, 9H) 。 LCMS (ESI) m/z: 589.2 [M+H]⁺ 。

【0224】 B. N-((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺。在60℃在氮氣氛下將(S)-5-胺基-4-(5-(((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)胺基甲醯基)-1-氧代異吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸第三丁基酯(1.0當量)及苯磺酸(2.5當量)於乙腈(0.18 M)中之混合物攪拌12 h。濃縮該混合物，用DCM稀釋，並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗。有機層係經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮濾液。殘餘物係藉由標準方法純化，提供N-((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺(50.0%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 - 6.50 (m, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.54 - 4.38 (m, 2H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.05 - 2.03 (m, 1H) 。 LCMS (ESI) m/z: 515.2 [M+H]⁺ 。

分析

CK1α降解分析

【0225】 CK1α ePL分析。下列係可用於測定異吲哚啉酮羧醯胺化合物於細胞系(例如MDS-L細胞系)中之CK1α降解活性之分析實例。

【0226】 將穩定表現增強之ProLabel (ePL)標記之CK1α之MDS-L

細胞分配至經化合物預點樣之384孔盤(目錄編號3712, Corning)內。化合物係在10點劑量反應曲線中使用於10 μM 開始並下降至於DMSO中之0.0005 μM 之3倍稀釋劑由聲學分配器(來自EDC Biosystems之ATS聲學傳遞系統)分配至384孔內。每孔分配含有5000個細胞之二十五微升之培養基(RPMI 1640 + 20%經熱滅活之FBS + 1X BME + 2 μg /mL嘌呤黴素+ 200 μg /mL潮黴素)。在37°C以5% CO_2 將分析盤培養指定時間。在不同時間點，將25 μL InCELL Hunter™ 偵測試劑工作溶液(目錄編號96-0002, DiscoverX, Fremont, CA)添加至各孔並在室溫培養30 min，避光保護。30 min後，在PHERAstar光度計(BMG LABTECH, Cary, NC)上對發光進行讀數。使用活性庫(Activity Base) (IDBS, Alameda, CA)處理並評估對照CK1 α 破壞曲線之所有百分率及然後合併結果並使用活性庫(IDBS)製圖。

【0227】 將經化合物處理之孔中之CK1 α 濃度標準化至DMSO對照之濃度並表示為對照之百分率(PoC) (y)。使用四參數對數模型(S型劑量反應模型)以測定該化合物之 DC_{50} 及 EC_{50} ，使用下列等式：

$$y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$$

A = Y_{Min} (如藉由曲線擬合測定，應化合物治療而標準化至DMSO對照之最低CK1 α 濃度)

$$B = Y_{\text{Max}} \text{ (DMSO對照中之CK1}\alpha\text{濃度)}$$

$$C = \text{EC}_{50}$$

$$D = \text{希爾斜率(Hill Slope)}$$

$$x = \text{化合物濃度}$$

$$\text{EC}_{50} = \text{當 } y = (Y_{\text{Max}} - Y_{\text{Min}}) / 2 \text{ 時，化合物之濃度}$$

DC_{50} = 當 $y = 50\%$ DMSO 對照(50% CK1 α 降解)時，該化合物之濃度
 y = 標準化至DMSO對照之CK1 α 蛋白濃度

【0228】 應化合物治療而標準化至DMSO對照之最低量測CK1 α 濃度(稱為Y值)係用於表徵該化合物介導之CK1 α 降解效率。

【0229】 表1中之異吡啶啉酮羧醯胺化合物之各者係在MDS-L CK1 α ePL降解分析中測試，並於其中發現具有活性。顯示表1中之所有化合物具有DMSO對照之 $DC_{50} < 1 \mu M$ 及 $Y < 50\%$ 。

基於細胞之分析

【0230】 OCI-AML2細胞增殖分析。下列為可用於測定CK1 α 降解異吡啶啉酮羧醯胺化合物在處理後120 h在AML細胞系(例如，OCI-AML2細胞系(DSMZ: 目錄編號ACC-99))或MV-4-11細胞系(ATCC: 目錄編號CRL-9591)中之抗增殖活性之分析之實例。將接種密度(每孔2000個細胞)最佳化以在384孔盤中確保分析線性。

【0231】 經由HP300數位分配器以10點稀釋方式將漸增濃度之測試化合物(0至10 μM ，半對數間隔)點樣至空384孔盤內。DMSO濃度針對0.1% DMSO之最終分析濃度保持恆定。在測試前，使細胞在具有10% FBS (HyClone)之培養基(MEM用於OCI-AML2細胞系，IMDM用於MV-4-11細胞系)中生長並在培養瓶中擴增以提供足量之起始材料。然後在50 μL 體積內將細胞稀釋至每孔2000個細胞，並直接添加至經該化合物點樣之384孔盤。讓細胞在5% CO_2 中在37 $^{\circ}C$ 生長120 h。將細胞曝露於化合物120 h後，經由Cell Titer-Glo[®]發光細胞存活率分析在1體積:2體積比率下根據製造商之說明(Promega公司，Madison, WI)藉由定量由存在之腺苷-5'-三磷酸鹽(ATP)產生之發光程度並讀取發光進行評定活細胞數量。所有

生長抑制曲線係使用活性庫 (IDBS, Alameda, CA)處理並評估。細胞存活率IC₅₀值係使用四參數對數模型(S型劑量反應模型)計算：

$$y = (A + ((B - A) / (1 + ((C / x)^D))))$$

其中：

$$A = Y_{Min}$$

$$B = Y_{Max}$$

$$C = EC_{50}$$

$$D = \text{希爾斜率}$$

IC₅₀ =當Y = 50% DMSO對照時，該化合物之濃度

Y =作為發光單位量測之細胞存活率，及

x =化合物之濃度。

【0232】 異吲哚啉酮羧醯胺化合物已在或將在基於細胞之分析中測試，且已顯示或將顯示作為AML細胞生長之抑制劑係有效的。

活體內分析

【0233】 MV4-11或OCI-AML2 AML異種移植模型。根據製造商之說明在培養基中培養MV4-11 (ATCC)或OCI AML2 (DSMZ)細胞系。此等細胞系係經轉導以使用攜載發綠光海腎螢光素酶轉基因之RediFect™綠色海腎-嘌呤黴素慢病毒顆粒在穩定UbC啟動子之控制下表現螢光素酶。

【0234】 為建立活體內效用擴散之異種移植模型，對雌性NSG小鼠 (Jackson實驗室)靜脈內注射5x10⁶個細胞/小鼠。針對OCI-AML2或MV4-11分別在第5天或第14天，藉由IVIS Lumina成像系統量測生物發光並將動物隨機分為治療組。治療在隨機分組當日開始並持續長達3週。動物係使用IVIS Lumina成像系統針對疾病進展一週一次成像及針對存活作為研

究端點進行監測。

【0235】 腫瘤生長抑制(TGI)係使用下式計算： $TGI = \frac{\text{最終時間點之媒劑組之生物發光光子值} - \text{開始時間點之媒劑組之生物發光光子值}}{\text{媒劑對照100\%生長}} \times 100\%$ 。就各組而言，自最終生物發光光子值減去開始生物發光光子值並相較於媒劑對照100%生長。

【0236】 CK1 α 降解模型。就PK-PD分析而言，對動物後肋皮下接種腫瘤細胞。接種後四週，使用LCD數位卡尺以mm量測腫瘤尺寸並計算腫瘤體積(寬度² x 長度/2並以mm³表示)。倘若腫瘤體積達成約500 mm³，則將動物隨機分為治療組。動物接受單劑量或5個每日劑量之媒劑(5%吐溫80於25 mM檸檬酸鹽緩衝劑pH 3.0中)、測試物品或陽性對照(Ara-c 50 mg/kg QD)及在最後劑量後之0.5 h至48 h內之時間點下對腫瘤及血液樣本進行採樣用於評定藥物動力學及藥效學端點。藥效學端點包括CK1 α 濃度之量測以評定CK1 α 降解，並經由西方墨點法裂解半胱天冬酶3，作為凋亡誘導之量度。

【0237】 可用於本文描述之異種移植分析中之細胞系包括AML細胞系，例如，MV4-11、OCI-AML2、MOLM-13及HNT-34。

【0238】 異吡啶酮羧醯胺化合物已在或將在本文描述之AML異種移植模型中測試，且已顯示或將顯示在該等模型中作為AML之治療係有效的。

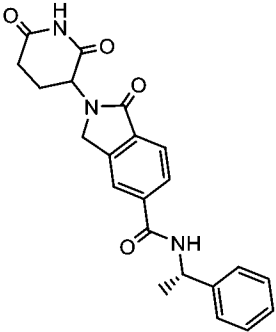
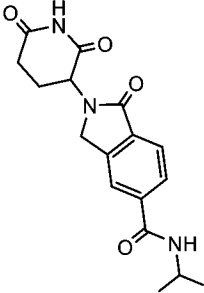
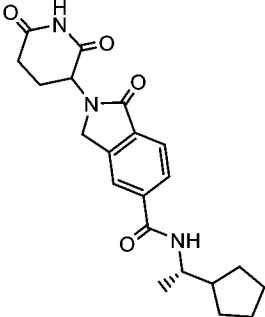
活性表

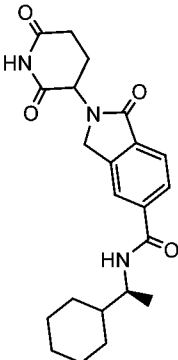
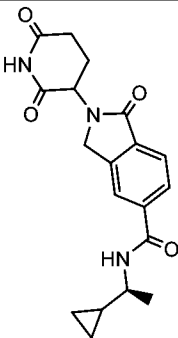
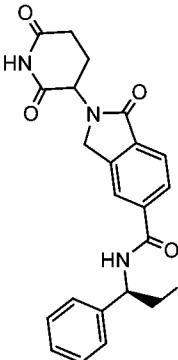
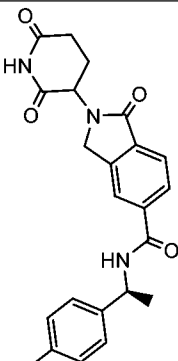
【0239】 表1中之異吡啶酮羧醯胺化合物之各者係在分析之一或多者(例如，ePL CK1 α 降解分析)中測試，且發現於其中具有活性。顯示表1中之所有化合物具有< 1 μ M之DC₅₀及< DMSO對照之50%之Y值，及

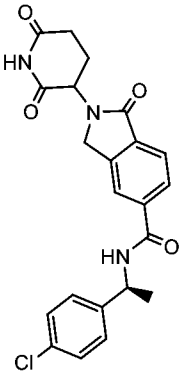
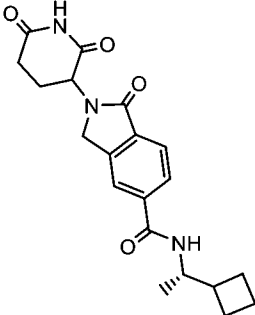
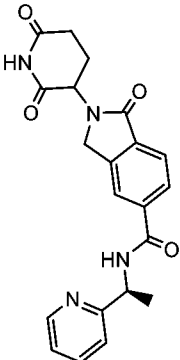
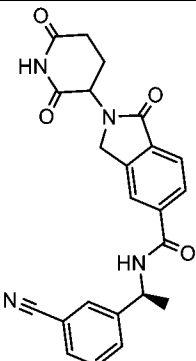
一些化合物具有由C： $DC_{50} \leq 0.10 \mu M$ 指示之 DC_{50} 值，一些具有由B： $0.10 \mu M < DC_{50} \leq 0.50 \mu M$ 指示之 DC_{50} 值，及其他由A： $0.50 \mu M < DC_{50} \leq 1.0 \mu M$ 指示之 DC_{50} 值。

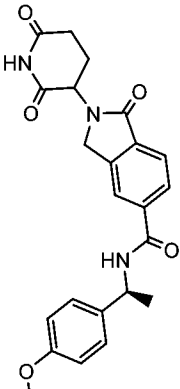
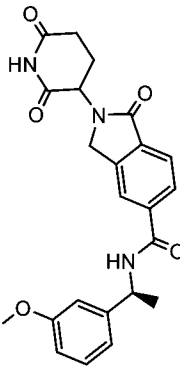
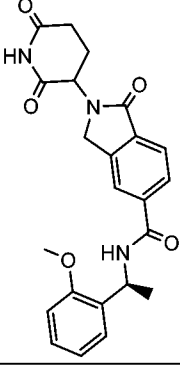
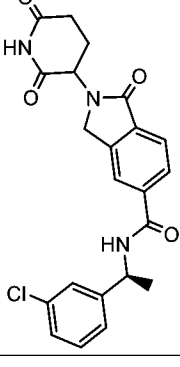
【0240】 另外，顯示該等化合物具有< DMSO對照之50%之CK1 α 降解效用Y值，及一些化合物具有 $0 < Y \leq 20\%$ 之Y值(顯示為*)，一些化合物具有 $20\% < Y \leq 35\%$ 之Y值(顯示為**)，及其他具有 $35\% < Y < 50\%$ 之Y值(顯示為***)。

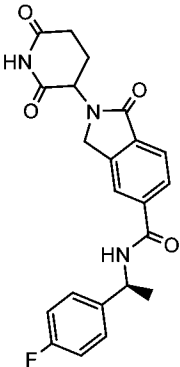
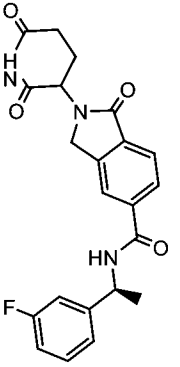
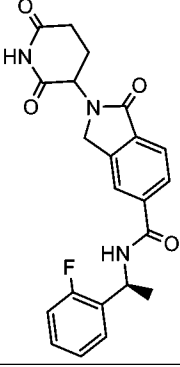
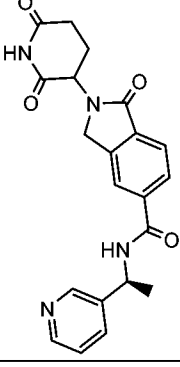
【0241】 表1：

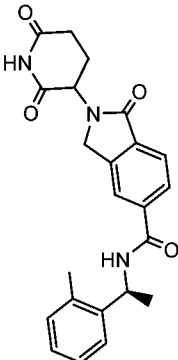
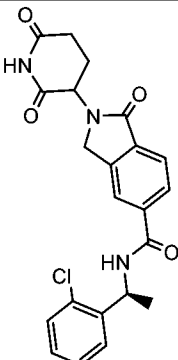
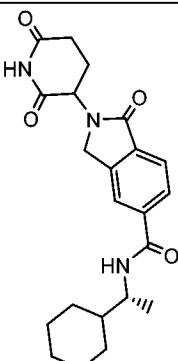
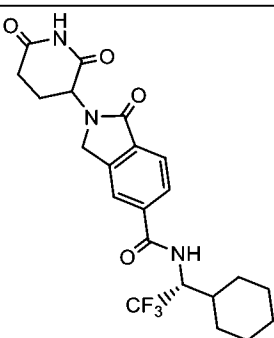
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
1		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	392.3	C	*
2		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-異丙基-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	330.1	B	**
3		N-((S)-1-環戊基乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	384.2	C	*

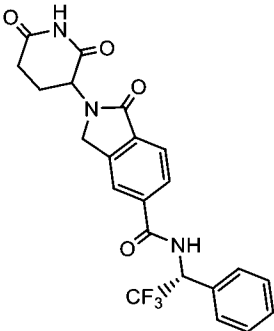
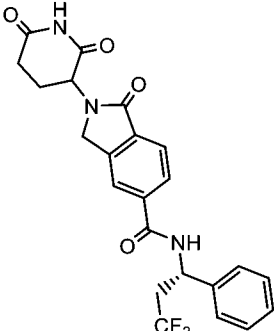
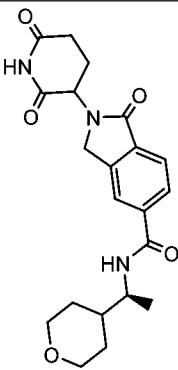
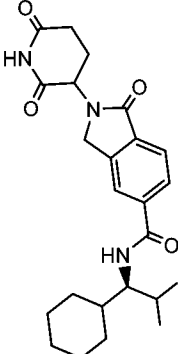
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
4		N-((S)-1-環己基乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	398.1	C	*
5		N-((S)-1-環丙基乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	356.1	B	**
6		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-苯基丙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	406.2	C	*
7		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-對甲苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	406.2	C	*

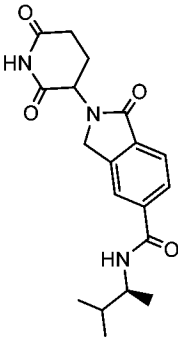
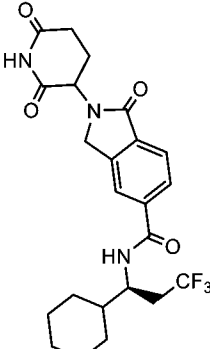
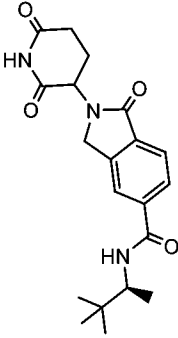
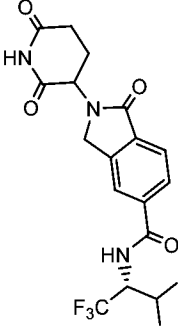
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
8		N-((S)-1-(4- 氯 苯 基) 乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	426	C	*
9		N-((S)-1-環丁基乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	370.2	C	**
10		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-(吡啶-2-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	393.1	B	**
11		N-((S)-1-(3- 氰 基 苯 基) 乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	417.1	B	**

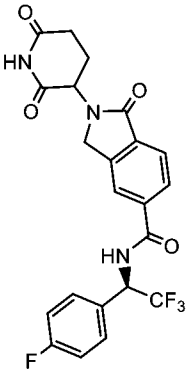
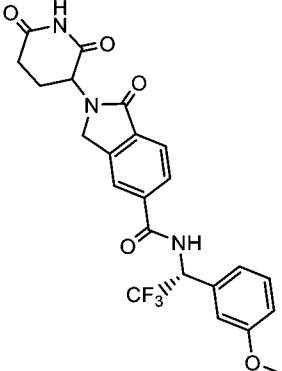
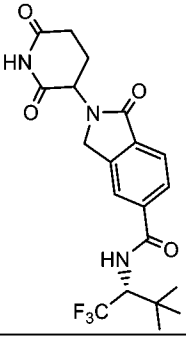
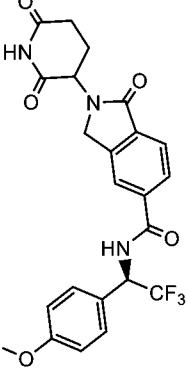
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
12		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	422.2	C	**
13		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	422.2	C	**
14		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((S)-1-(2-甲氧基苯基)乙基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	422.2	C	*
15		N-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	426.1	C	*

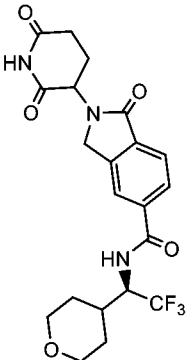
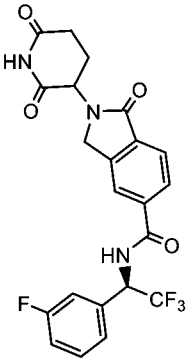
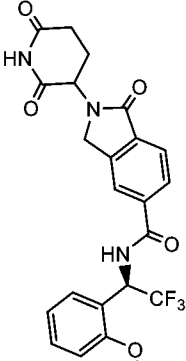
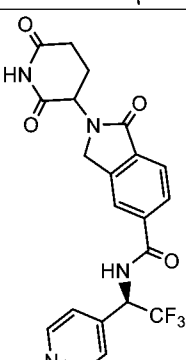
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
16		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((S)-1-(4- 氟 苯 基) 乙基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	410.1	C	**
17		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((S)-1-(3- 氟 苯 基) 乙基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	410.1	C	**
18		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((S)-1-(2- 氟 苯 基) 乙基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	410.1	C	**
19		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-(吡啶-3-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	393.1	B	**

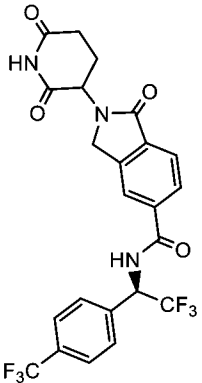
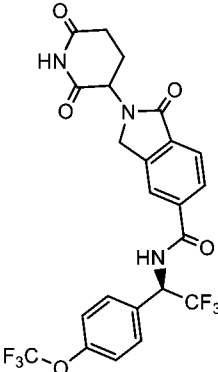
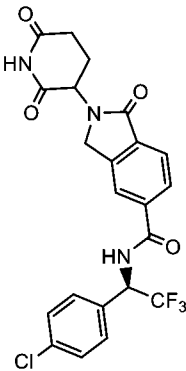
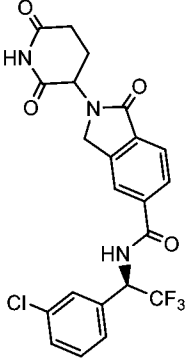
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
20		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-鄰甲基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	406.2	C	*
21		N-((S)-1-(2-氯苯基)乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	426.1	C	*
22		N-((R)-1-環己基乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	398.1	A	** *
23		N-((R)-1-環己基-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	452.2	C	*

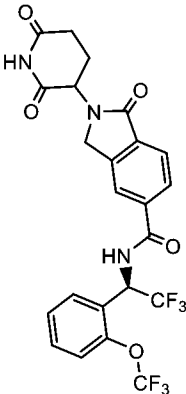
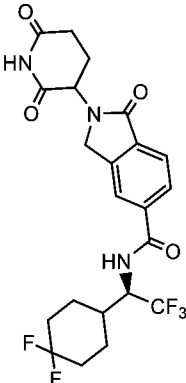
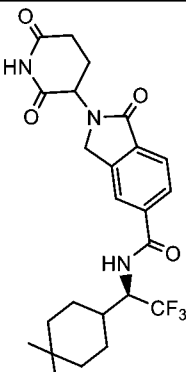
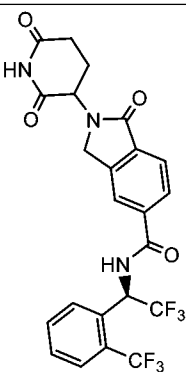
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
24		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	446.2	C	*
25		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-3,3,3-三氟-1-苯基丙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	460.2	C	*
26		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	400.2	B	**
27		N-((S)-1-環己基-2-甲基丙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	426.2	B	**

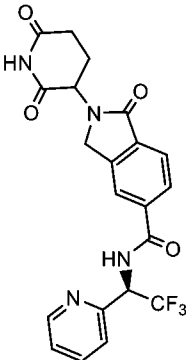
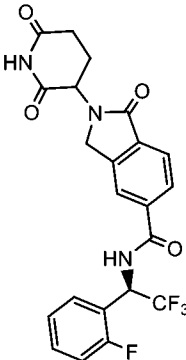
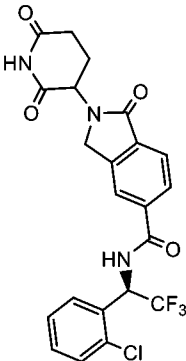
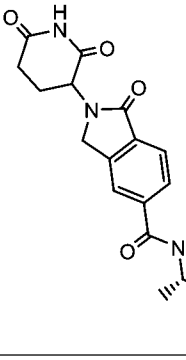
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
28		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((S)-3-甲基丁-2-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	358.1	B	**
29		N-((S)-1-環己基-3,3,3-三氟丙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	466.2	C	**
30		N-((S)-3,3-二甲基丁-2-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	372.3	A	**
31		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-1,1,1-三氟-3-甲基丁-2-基)異吲哚啉-5-羧醯胺	412.2	B	**

化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
32		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	464.2	C	*
33		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-甲氧基苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	475.8	C	*
34		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基)異吲哚啉-5-羧醯胺	426.1	B	**
35		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	476	C	*

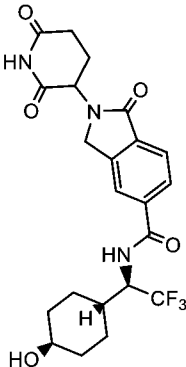
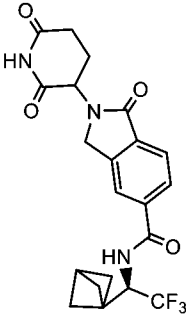
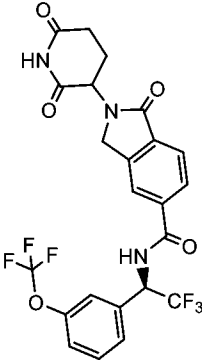
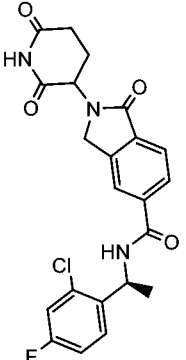
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
36		2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	454.1	B	**
37		2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	426.1	C	**
38		2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-甲氧基苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	476.1	C	*
39		2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-4-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	447.1	A	** *

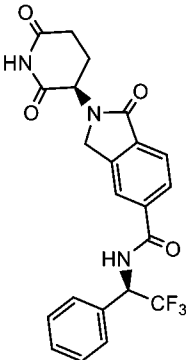
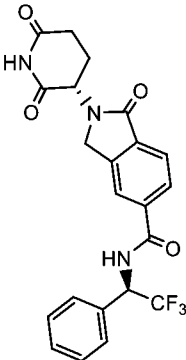
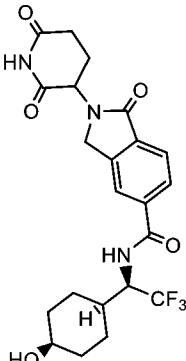
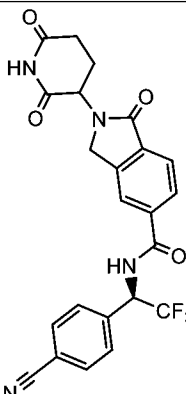
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
40		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	514.2	C	*
41		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	530.2	B	*
42		N-((R)-1-(4- 氯 苯 基)-2,2,2- 三 氟 乙 基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	480	C	*
43		N-((R)-1-(3- 氯 苯 基)-2,2,2- 三 氟 乙 基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	476.3	C	*

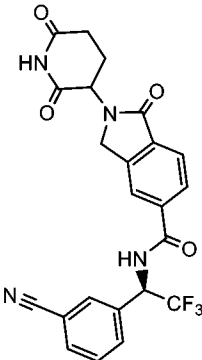
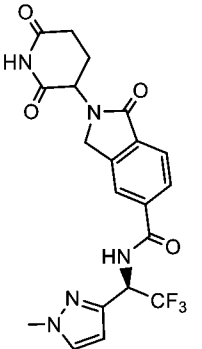
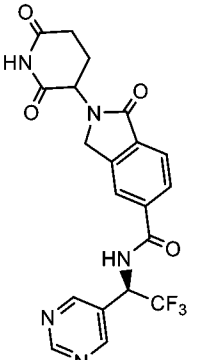
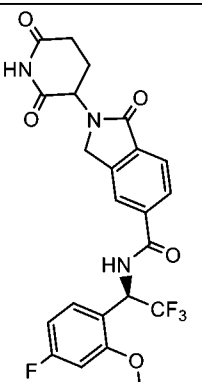
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
44		2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-(三氟甲氧基)苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	530	C	*
45		N-((R)-1-(4,4-二氟環己基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	488.3	B	*
46		N-((R)-1-(4,4-二甲基環己基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	480.1	B	*
47		2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	514.2	C	*

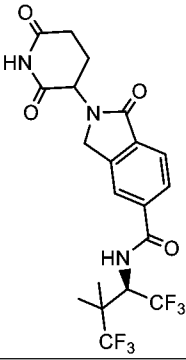
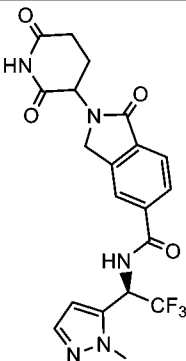
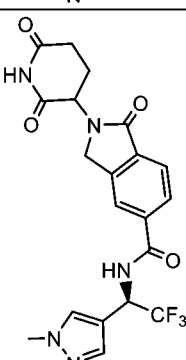
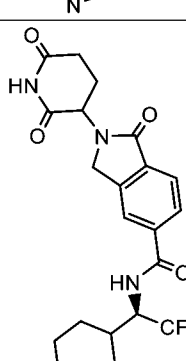
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
48		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	447	B	**
49		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-氟苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	464.1	C	*
50		N-((R)-1-(2-氯苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	480.1	C	*
51		N-((S)-1-(2,4-二氟苯基)乙基)-2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	428.2	C	*

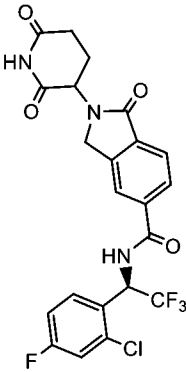
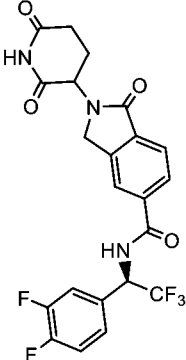
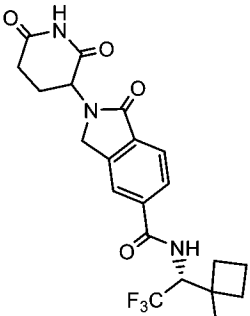
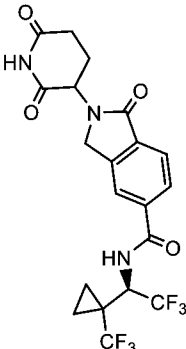
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
52		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	514.2	C	*
53		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((1R)-2,2,2-三氟-1-(螺[3.5]壬-7-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	492.2	C	*
54		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	447	B	**
55		N-((S)-1-(4-氯-2-氟苯基)乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	444	C	*

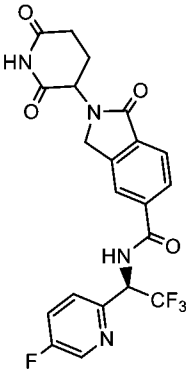
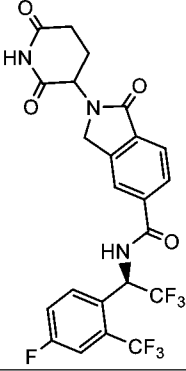
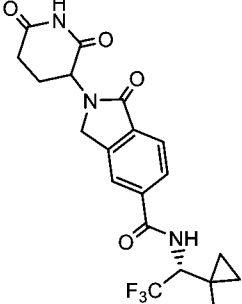
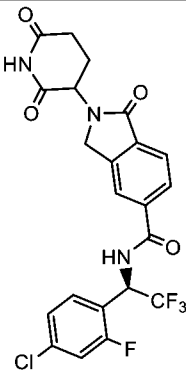
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
56		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-((1R,4R)-4- 羥基環己基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	468.3	B	*
57		N-((R)-1-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	436.1	C	*
58		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	530	C	*
59		N-((S)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	444	C	*

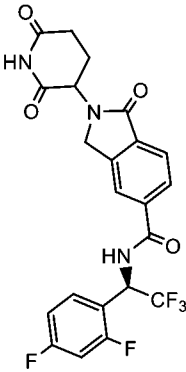
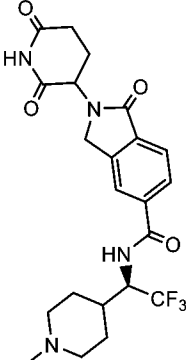
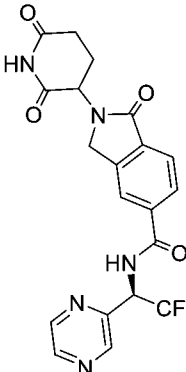
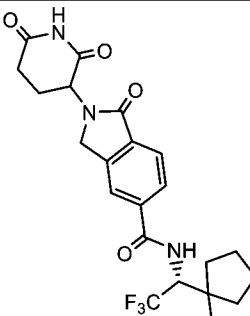
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
60		2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	446.1	C	*
61		2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	446.1	C	*
62		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-((1s,4S)-4-羟基环己基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	468.2	B	*
63		N-((R)-1-(4-氰基苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	471	C	*

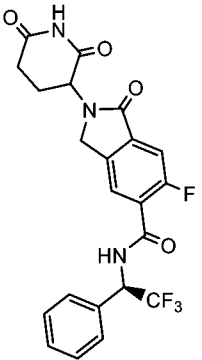
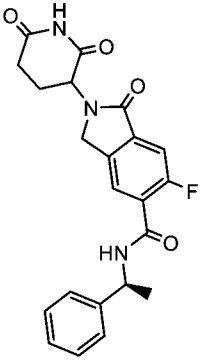
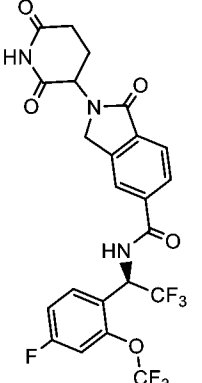
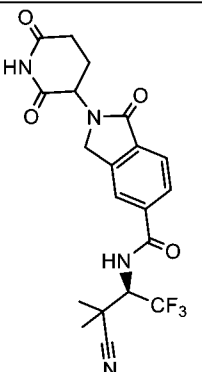
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
64		N-((R)-1-(3- 氰 基 苯 基)-2,2,2- 三 氟 乙 基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	471.1	C	*
65		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	450.3	A	**
66		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(嘧啶-5-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	448	A	**
67		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	494.1	C	*

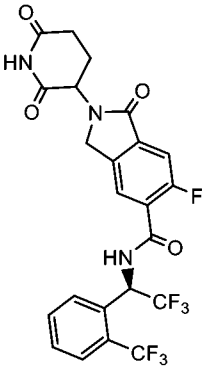
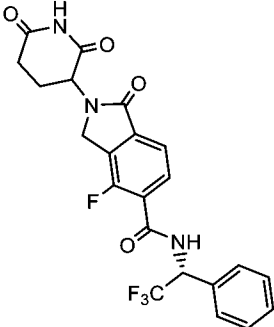
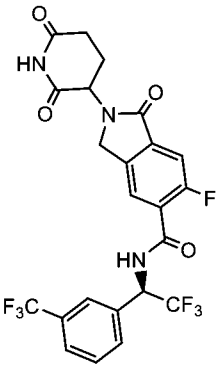
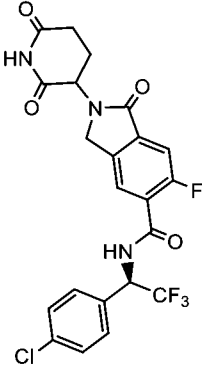
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
68		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((R)-1,1,1,4,4,4-六氟-3,3-二甲基丁-2-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	480.2	B	**
69		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	450.1	A	**
70		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	450.1	B	**
71		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((1R)-2,2,2-三氟-1-(4-(三氟甲基)環己基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	520.2	C	*

化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
72		N-((R)-1-(2- 氯 -4- 氟 苯基)-2,2,2- 三 氟 乙 基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	498.1	C	*
73		N-((R)-1-(3,4-二氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	482.3	C	*
74		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基環丁基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	438.2	C	*
75		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(1-(三氟甲基)環丙基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	478	B	**

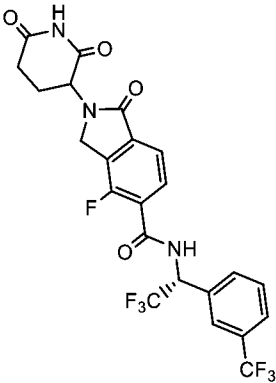
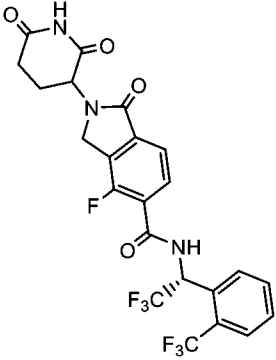
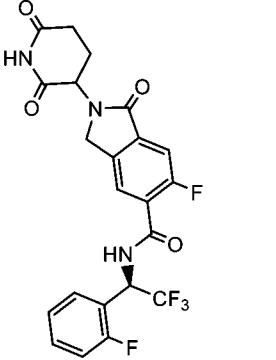
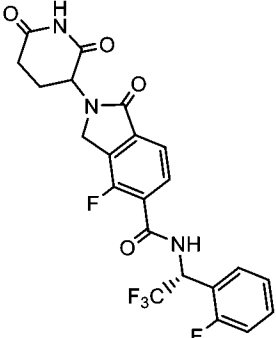
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
76		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	465	C	**
77		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	532	C	*
78		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基環丙基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	465	C	*
79		N-((R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	498	C	*

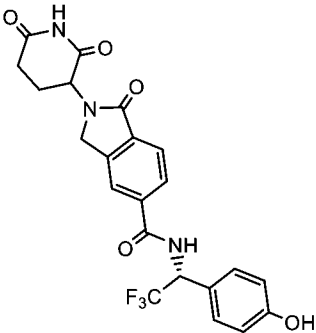
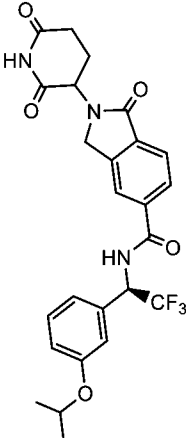
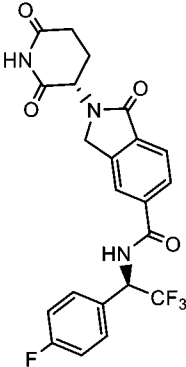
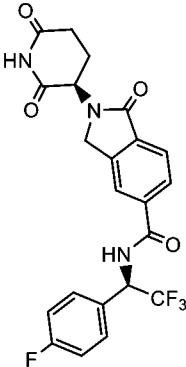
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
80		N-((R)-1-(2,4-二氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	482	C	*
81		2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基吡啶-4-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	467.1	A	**
82		2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡嗪-2-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	448	B	**
83		2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基環戊基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	452.1	C	*

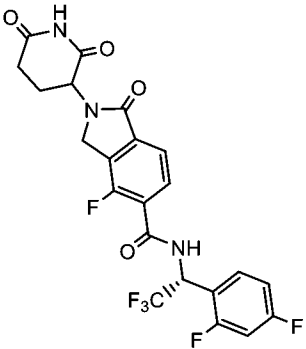
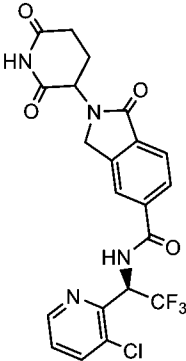
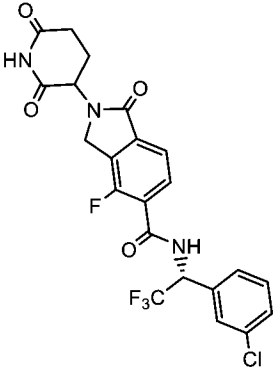
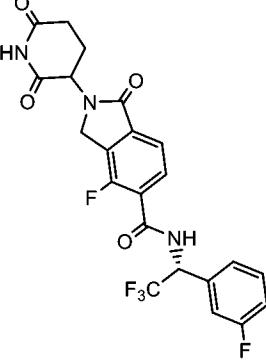
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
84		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	464	B	**
85		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-N-((S)-1-苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	410	A	** *
86		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟-2-(三氟甲氧基)苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	548.3	C	*
87		N-((R)-3-氰基-1,1,1-三氟-3-甲基丁-2-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	437.3	B	**

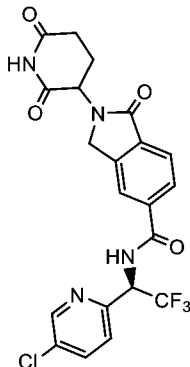
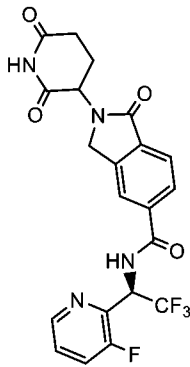
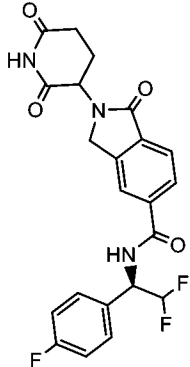
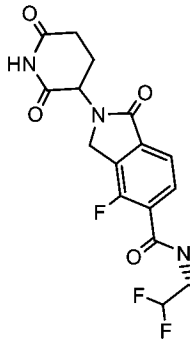
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
88		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6- 氟 -1- 氧 代 -N-((R)-2,2,2- 三 氟 -1-(2-(三 氟 甲 基) 苯 基) 乙 基) 異 吲 哚 啉 -5-羧 醯 胺	532.2	C	*
89		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4- 氟 -1- 氧 代 -N-((R)-2,2,2-三 氟 -1- 苯 基 乙 基) 異 吲 哚 啉 -5-羧 醯 胺	464.2	C	**
90		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6- 氟 -1- 氧 代 -N-((R)-2,2,2- 三 氟 -1-(3-(三 氟 甲 基) 苯 基) 乙 基) 異 吲 哚 啉 -5-羧 醯 胺	532.2	B	**
91		N-((R)-1-(4- 氯 苯 基)-2,2,2- 三 氟 乙 基)-2-(2,6-二 氧 代 哌 啶 -3-基)-6- 氟 -1- 氧 代 異 吲 哚 啉 -5-羧 醯 胺	498.1	C	**

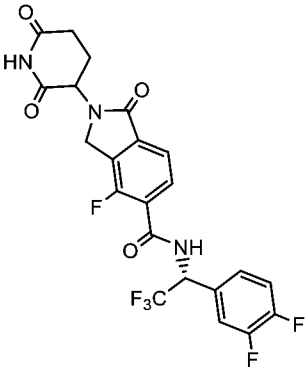
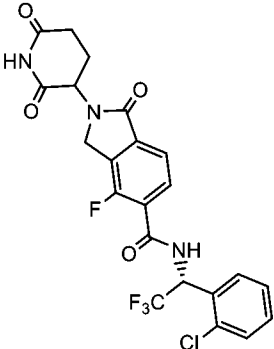
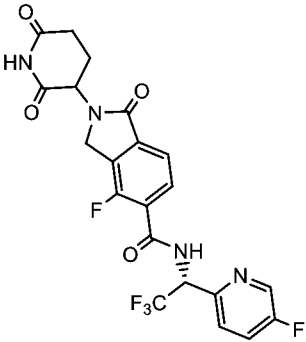
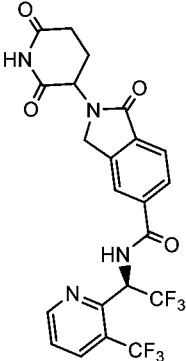
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
92		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6- 氟 -1- 氧 代 -N-((R)-2,2,2- 三 氟 -1-(4- 氟 苯 基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	482.1	B	**
93		N-((R)-1-(4- 氯 苯 基)-2,2,2- 三 氟 乙 基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	498.3	C	*
94		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	440.3	B	**
95		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-1,1,1-三氟-4-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)異吲哚啉-5-羧醯胺	442.2	A	**
96		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4- 氟 -1- 氧 代 -N-((R)-2,2,2- 三 氟 -1-(4- 氟 苯 基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	481	C	*

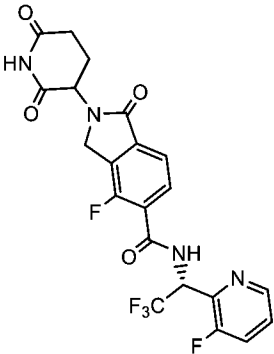
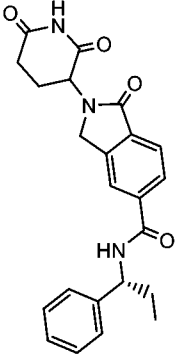
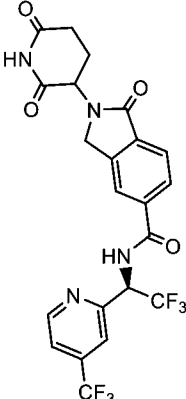
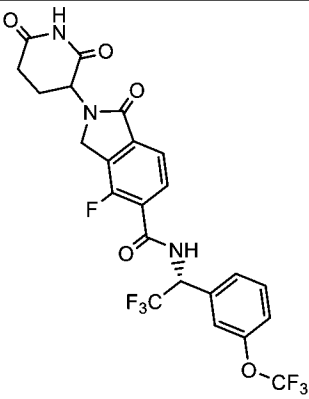
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
97		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4- 氟 -1- 氧 代 -N-((R)-2,2,2- 三 氟 -1-(3-(三 氟 甲 基) 苯 基) 乙 基) 異 吲 哚 啉 -5-羧 醯 胺	532.3	B	**
98		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4- 氟 -1- 氧 代 -N-((R)-2,2,2- 三 氟 -1-(2-(三 氟 甲 基) 苯 基) 乙 基) 異 吲 哚 啉 -5-羧 醯 胺	532.3	C	*
99		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6- 氟 -1- 氧 代 -N-((R)-2,2,2- 三 氟 -1-(2- 氟 苯 基) 乙 基) 異 吲 哚 啉 -5-羧 醯 胺	482.3	B	**
100		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4- 氟 -1- 氧 代 -N-((R)-2,2,2- 三 氟 -1-(2- 氟 苯 基) 乙 基) 異 吲 哚 啉 -5-羧 醯 胺	482.2	B	*

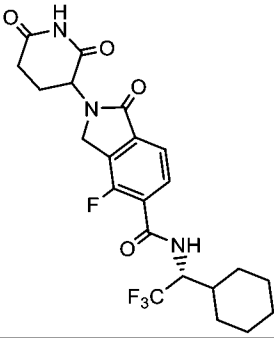
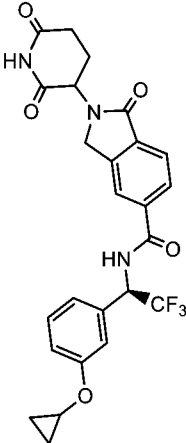
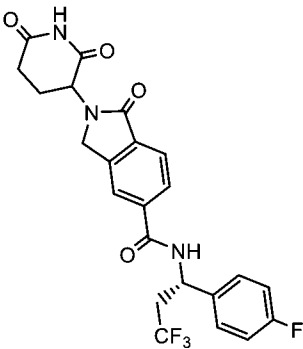
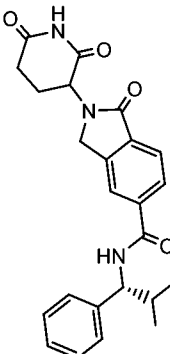
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
101		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-羟基苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	462	C	*
102		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-异丙氧基苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	504.2	C	**
103		2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	464.4	C	*
104		2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	464.3	C	*

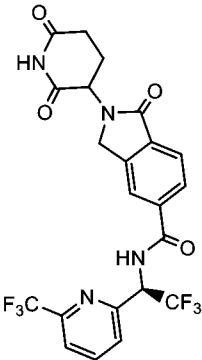
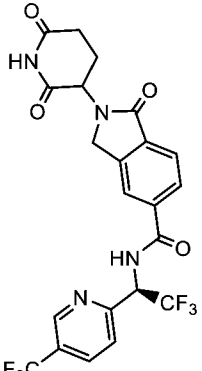
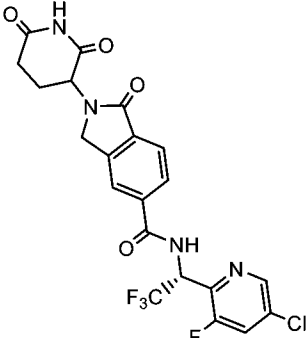
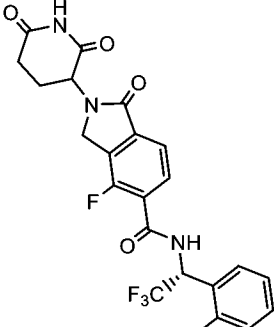
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
105		N-((R)-1-(2,4-二氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	500.2	C	*
106		N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	481.2	C	*
107		N-((R)-1-(3-氯苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	498.1	B	**
108		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	482.1	B	**

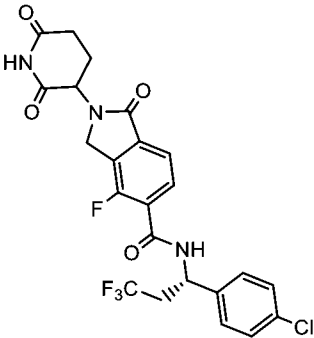
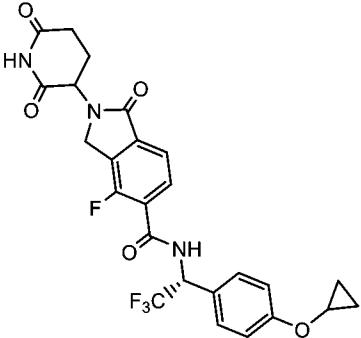
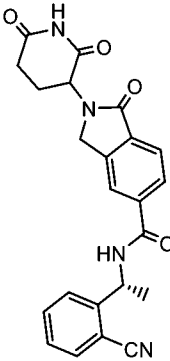
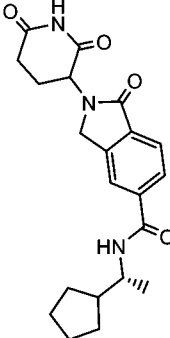
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
109		N-((R)-1-(5- 氯 吡 啶 -2-基)-2,2,2- 三 氟 乙 基)-2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	481.2	C	*
110		2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟吡啶-2-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	465.2	C	*
111		N-((R)-2,2- 二 氟 -1-(4- 氟 苯基)乙基)-2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	446.3	C	*
112		N-((R)-2,2- 二 氟 -1-(4- 氟 苯基)乙基)-2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-4-氟-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	464.3	C	*

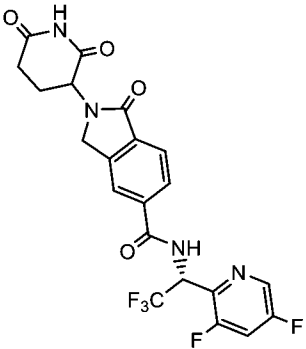
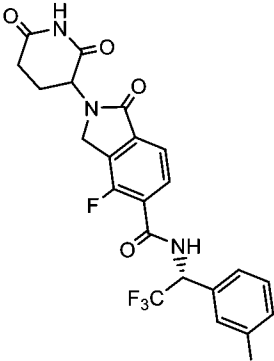
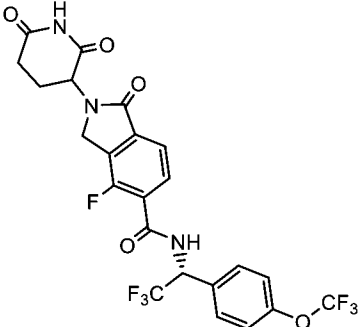
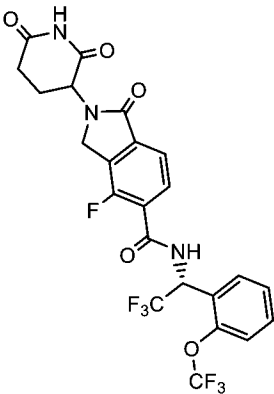
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
113		N-((R)-1-(3,4-二氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	500.1	B	**
114		N-((R)-1-(2-氯苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	498.1	C	*
115		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	483.1	B	**
116		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	515.1	B	**

化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
117		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4- 氟 -1- 氧 代 -N-((R)-2,2,2- 三 氟 -1-(3- 氟 吡 啶 -2-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	483.1	B	**
118		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1- 氧 代 -N-((R)-1- 苯 基 丙 基)異吲哚啉-5-羧醯胺	406.1	B	**
119		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1- 氧 代 -N-((R)-2,2,2- 三 氟 -1-(4-(三 氟 甲 基)吡 啶 -2-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	515.1	C	**
120		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4- 氟 -1- 氧 代 -N-((R)-2,2,2- 三 氟 -1-(3-(三 氟 甲 氧 基)苯 基)乙 基)異吲哚啉-5-羧醯胺	548.2	B	**

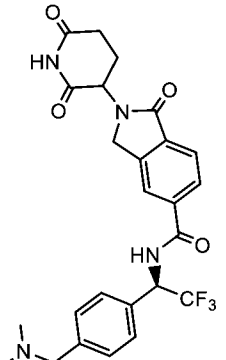
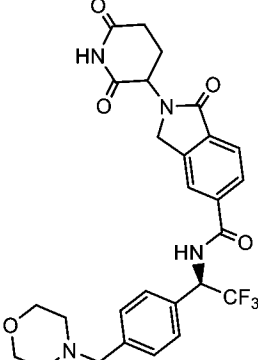
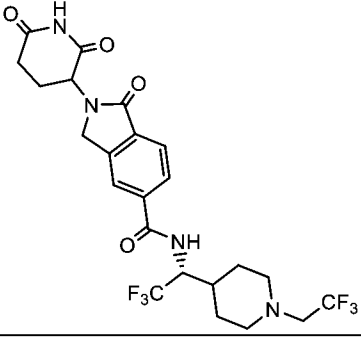
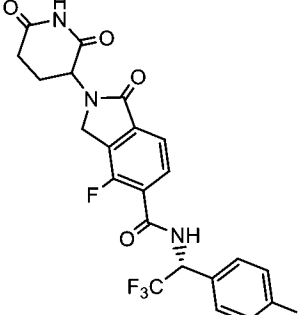
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
121		N-((R)-1-環己基-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代異吡啶啉-5-羧醯胺	470.3	C	*
122		N-((R)-1-(3-環丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶啉-5-羧醯胺	502.2	C	*
123		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-3,3,3-三氟-1-(4-氟苯基)丙基)異吡啶啉-5-羧醯胺	478.2	B	**
124		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((R)-2-甲基-1-苯基丙基)-1-氧代異吡啶啉-5-羧醯胺	420.3	C	*

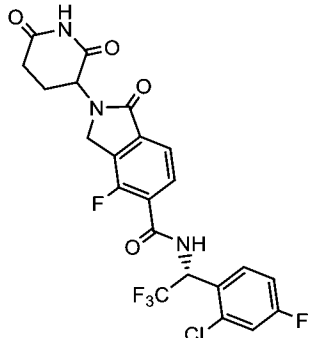
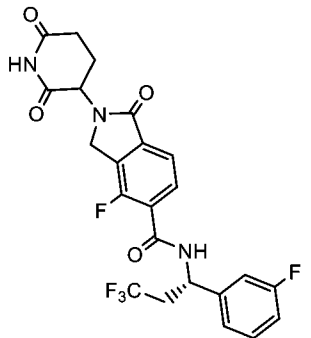
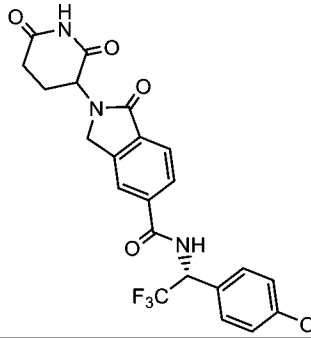
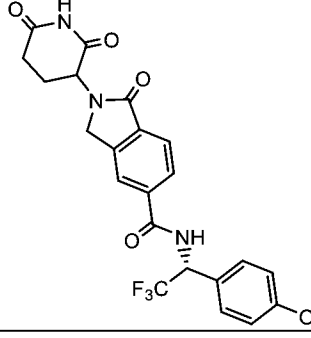
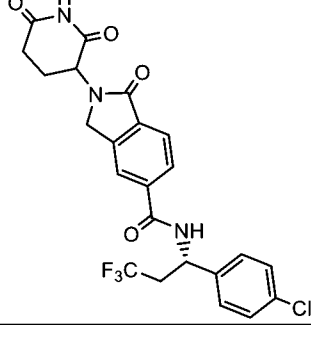
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
125		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	515.1	C	*
126		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	515.1	C	**
127		N-((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	499	C	*
128		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-鄰甲苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	478.2	C	*

化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
129		N-((S)-1-(4- 氯 苯 基)-3,3,3- 三 氟 丙 基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	512.3	A	** *
130		N-((R)-1-(4- 環 丙 氧 基 苯 基)-2,2,2- 三 氟 乙 基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	520.2	B	**
131		N-((R)-1-(2- 氰 基 苯 基)乙 基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	417.2	C	**
132		N-((R)-1-環戊基乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	384.1	B	**

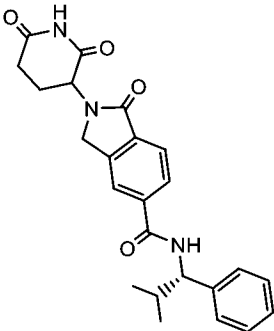
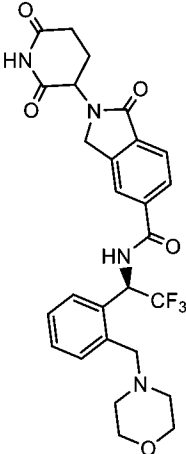
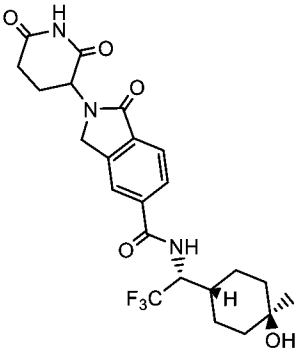
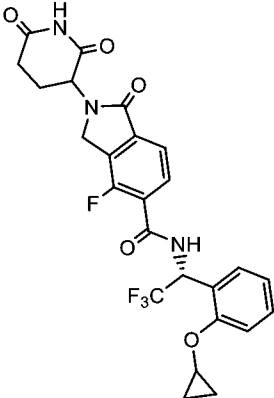
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
133		N-((R)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	483.1	C	*
134		2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-間甲苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	478.2	C	**
135		2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	548.1	B	**
136		2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-(三氟甲氧基)苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	548.1	C	*

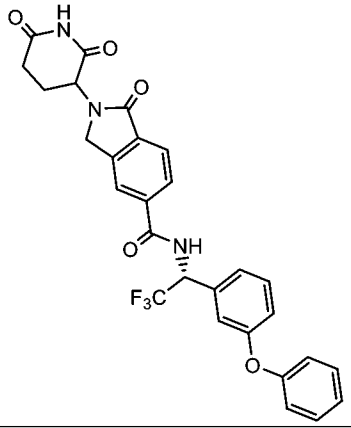
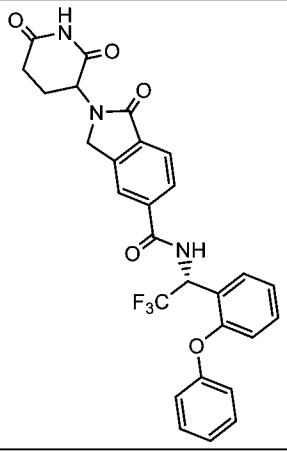
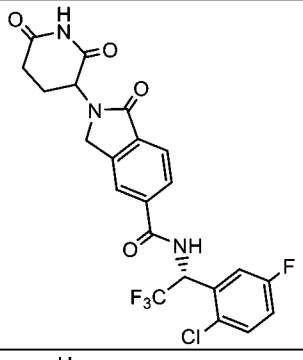
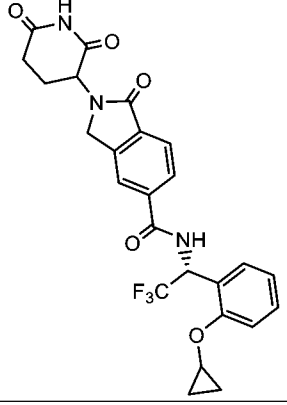
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
137		N-((R)-1-環戊基-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代異吡啶啉-5-羧醯胺	456.2	C	*
138		N-((R)-1-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代異吡啶啉-5-羧醯胺	454.2	C	*
139		N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代異吡啶啉-5-羧醯胺	498.6	C	*
140		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-(嗎啉基甲基)苯基)乙基)異吡啶啉-5-羧醯胺	545.3	C	*

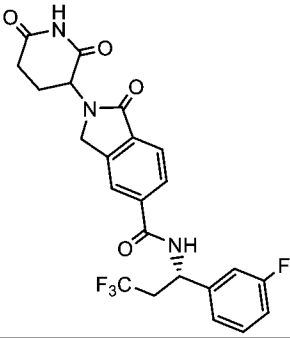
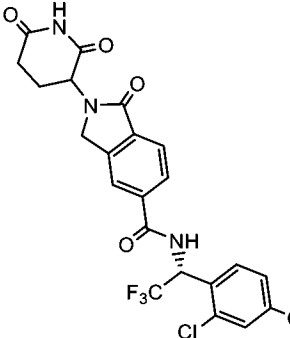
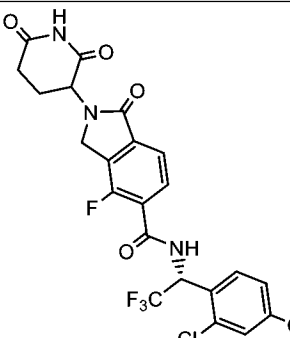
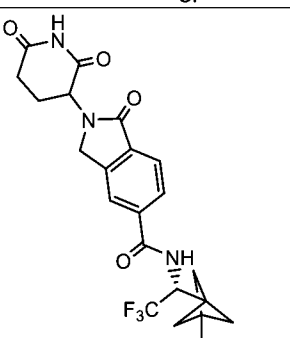
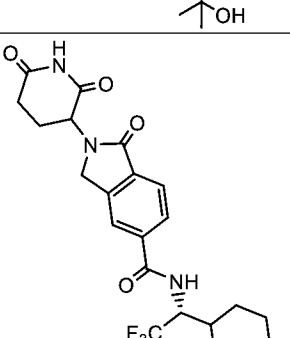
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
141		N-((R)-1-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	503.3	C	*
142		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-(嗎啉基甲基)苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	545.2	C	*
143		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	535.2	B	*
144		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-對甲苯基乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	478.1	B	*

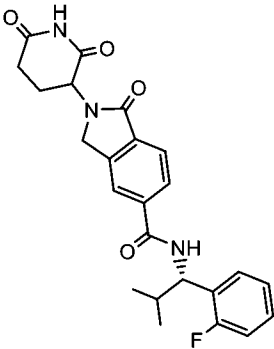
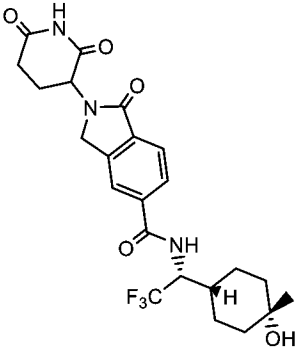
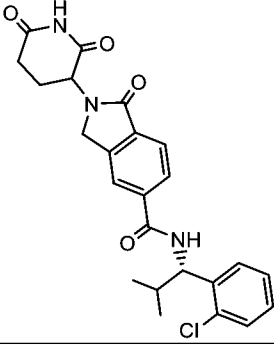
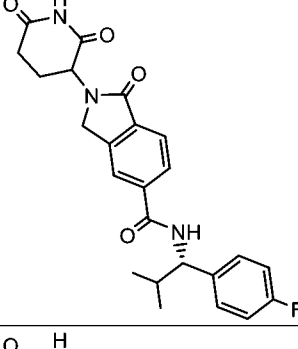
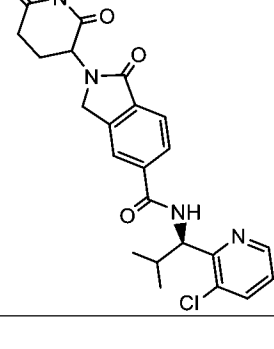
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
145		N-((R)-1-(2- 氯 -4- 氟 苯基)-2,2,2- 三 氟 乙 基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4- 氟 -1- 氧 代 異 吲 哚 啉 -5- 羧 醯 胺	516.2	C	*
146		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4- 氟 -1- 氧 代 -N-((S)-3,3,3- 三 氟 -1-(3- 氟 苯 基)丙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	496.1	B	**
147		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1- 氧 代 -N-((R)-2,2,2- 三 氟 -1-(4- 苯 氧 基 苯 基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	538.2	B	**
148		N-((R)-1-(4- 環 丙 氧 基 苯 基)-2,2,2- 三 氟 乙 基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1- 氧 代 異 吲 哚 啉 -5- 羧 醯 胺	502.2	C	*
149		N-((S)-1-(4- 氯 苯 基)-3,3,3- 三 氟 丙 基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1- 氧 代 異 吲 哚 啉 -5- 羧 醯 胺	494.1	A	**

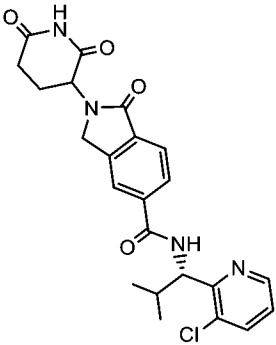
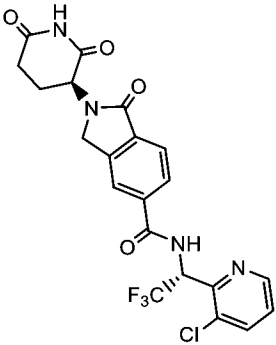
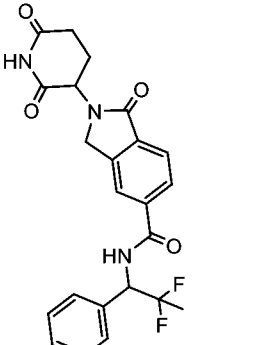
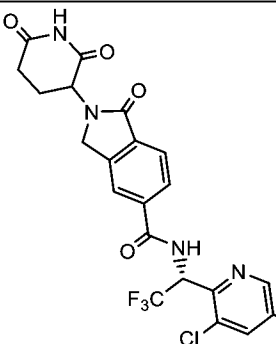
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
150		N-((R)-1-(3-((二甲基胺基)甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	503.3	B	**
151		N-((R)-1-(2-氯-6-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	498.1	C	*
152		N-((R)-1-(2-氯-3-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	498.1	C	*
153		4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	498	B	**

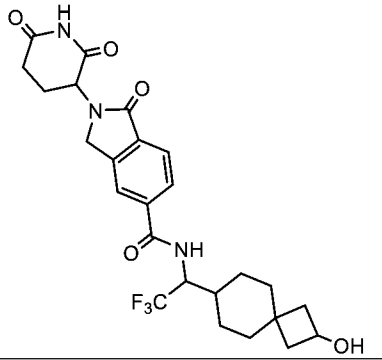
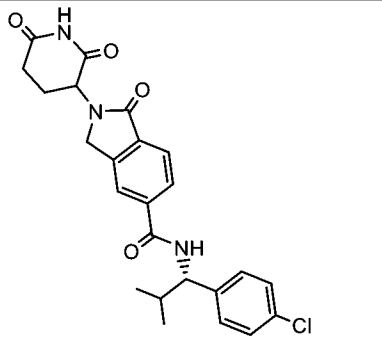
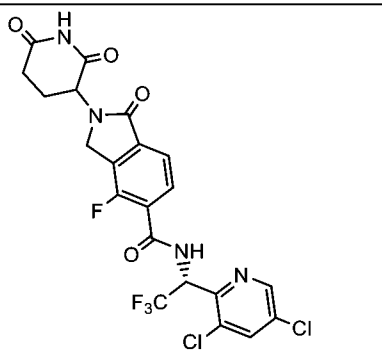
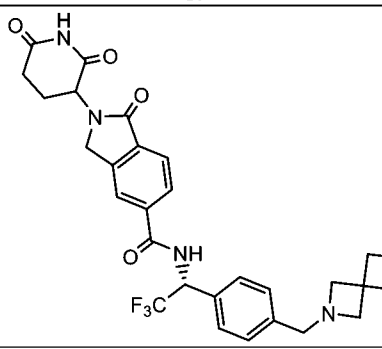
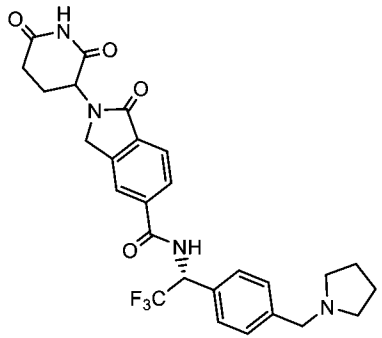
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
154		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((S)-2-甲基-1-苯基丙基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	420.2	C	*
155		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-(嗎啉基甲基)苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	545.2	C	*
156		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	482.2	B	*
157		N-((R)-1-(2-環丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	520.2	C	**

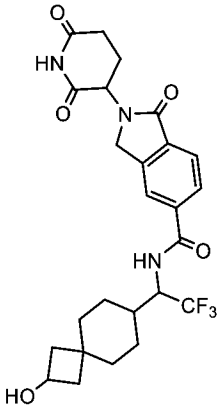
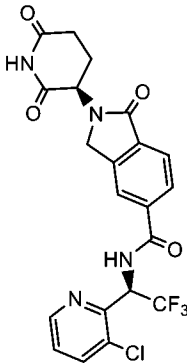
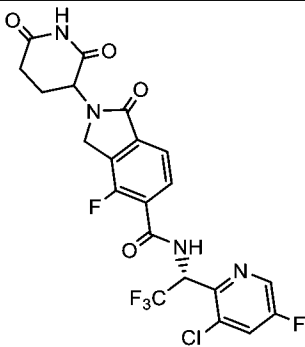
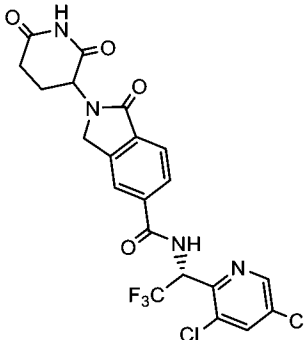
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
158		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-苯氧基苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	538.2	C	*
159		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-苯氧基苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	538.2	C	*
160		N-((R)-1-(2-氯-5-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	498.1	C	*
161		N-((R)-1-(2-環丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	502.1	C	*

化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
162		2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-3,3,3-三氟-1-(3-氟苯基)丙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	478.2	B	**
163		N-((R)-1-(2,4-二氯苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	514	C	*
164		N-((R)-1-(2,4-二氯苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-4-氟-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	532	B	**
165		2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-(2-羥基丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	494.1	C	*
166		2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代-N-((1R)-2,2,2-三氟-1-(螺[2.5]辛-6-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	478.2	C	*

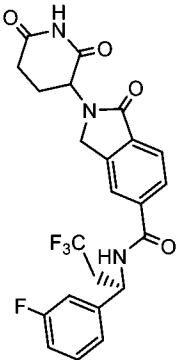
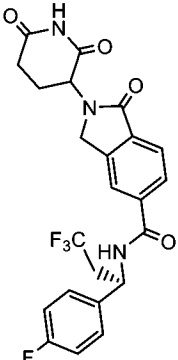
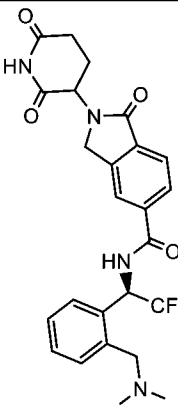
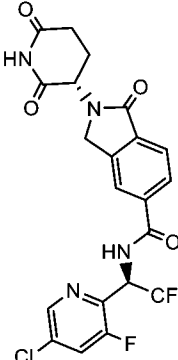
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
167		2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-N-((S)-1-(2-氟苯基)-2-甲基丙基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	438.3	C	*
168		2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-((1s,4S)-4-羥基-4-甲基環己基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	482.2	C	*
169		N-((S)-1-(2-氯苯基)-2-甲基丙基)-2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	454.2	C	*
170		2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-N-((S)-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	438.3	C	*
171		N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2-甲基丙基)-2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	455.1	B	**

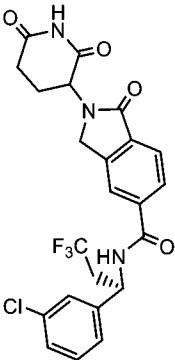
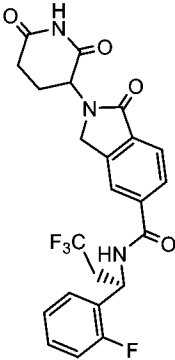
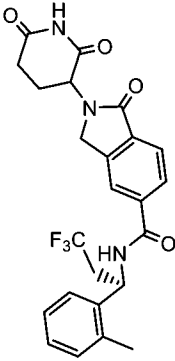
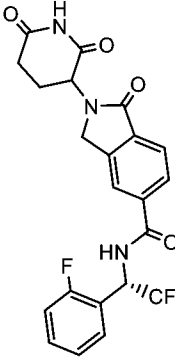
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
172		N-((S)-1-(3- 氯 吡 啶 -2-基)-2- 甲基 丙 基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	455.3	C	*
173		N-((R)-1-(3- 氯 吡 啶 -2-基)-2,2,2- 三 氟 乙 基)-2-((S)-2,6- 二 氧 代 哌 啶 -3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	480.8	C	*
174		N-(2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	460.2	C	*
175		N-((R)-1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	499	C	*

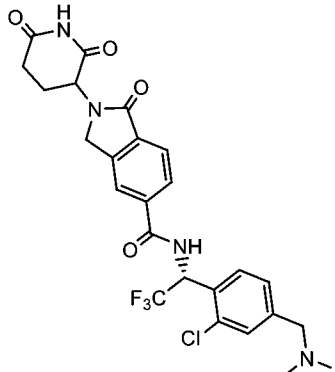
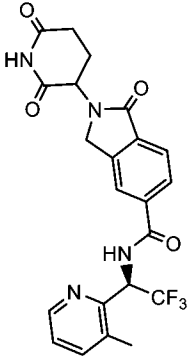
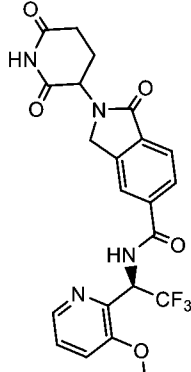
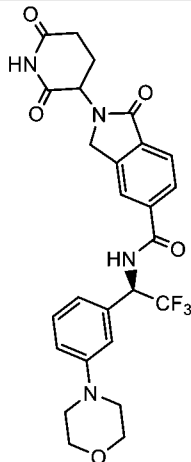
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
176		2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代-N-(2,2,2-三氟-1-(2-羟基螺[3.5]壬-7-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	508.3	B	*
177		N-((S)-1-(4-氯苯基)-2-甲基丙基)-2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	454.1	C	*
178		N-((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	533.1	C	*
179		N-((1R)-1-(4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	557.3	B	*
180		2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡咯啉-1-基甲基)苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	529.3	C	*

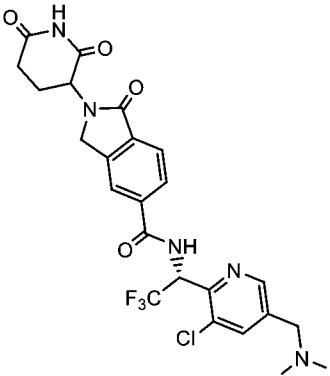
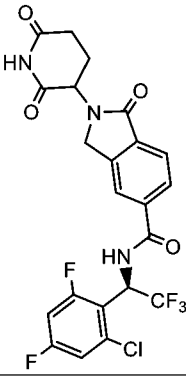
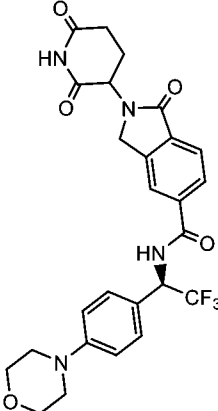
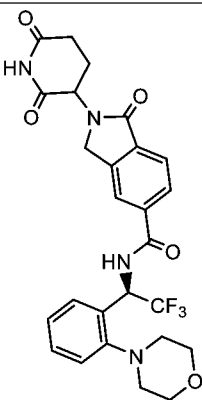
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
181		2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代-N-(2,2,2-三氟-1-(2-羥基螺[3.5]壬-7-基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	508.3	B	*
182		N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((R)-2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	481.1	C	*
183		N-((R)-1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-4-氟-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	517	C	*
184		N-((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	515	C	*

化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
185		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	558.3	B	*
186		N-((R)-1-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	521.3	C	*
187		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-3,3,3-三氟-1-苯基丙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	460.2	B	**
188		N-((R)-1-(4-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	551.3	B	**
189		N-((R)-1-(4-(氮雜環丁烷-1-基)甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	515.2	C	*

化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
190		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-3,3,3-三氟-1-(3-氟苯基)丙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	478.1	C	**
191		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-3,3,3-三氟-1-(4-氟苯基)丙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	478.2	B	**
192		N-((R)-1-(2-((二甲基胺基)甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	503.3	C	*
193		N-((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	499	C	*

化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
194		N-((R)-1-(3- 氯 苯 基)-3,3,3- 三 氟 丙 基)-2-(2,6-二 氧 代 吡 啶 -3-基)-1-氧 代 異 吲 哚 啉 -5-羧 醯 胺	494.1	C	**
195		2-(2,6-二 氧 代 吡 啶 -3-基)-1-氧 代 -N-((R)-3,3,3-三 氟 -1-(2-氟 苯 基)丙 基)異 吲 哚 啉 -5-羧 醯 胺	478.1	C	*
196		2-(2,6-二 氧 代 吡 啶 -3-基)-1-氧 代 -N-((R)-3,3,3-三 氟 -1-鄰 甲 苯 基 丙 基)異 吲 哚 啉 -5-羧 醯 胺	474.2	C	*
197		2-(2,6-二 氧 代 吡 啶 -3-基)-1-氧 代 -N-((S)-2,2,2-三 氟 -1-(2-氟 苯 基)乙 基)異 吲 哚 啉 -5-羧 醯 胺	464.2	A	** *

化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
198		N-((R)-1-(2- 氯 -4-((二 甲 基 胺 基) 甲 基) 苯 基) -2,2,2- 三 氟 乙 基) -2-(2,6- 二 氧 代 嘓 啶 -3- 基) -1- 氧 代 異 吲 哚 啉 -5- 羧 醯 胺	537.2	C	*
199		2-(2,6- 二 氧 代 嘓 啶 -3- 基) -1- 氧 代 -N-((R)-2,2,2- 三 氟 -1-(3- 甲 基 吡 啶 -2- 基) 乙 基) 異 吲 哚 啉 -5- 羧 醯 胺	461.1	C	*
200		2-(2,6- 二 氧 代 嘓 啶 -3- 基) -1- 氧 代 -N-((R)-2,2,2- 三 氟 -1-(3- 甲 氧 基 吡 啶 -2- 基) 乙 基) 異 吲 哚 啉 -5- 羧 醯 胺	477.1	C	*
201		2-(2,6- 二 氧 代 嘓 啶 -3- 基) -1- 氧 代 -N-((R)-2,2,2- 三 氟 -1-(3- 嗎 啉 基 苯 基) 乙 基) 異 吲 哚 啉 -5- 羧 醯 胺	531.3	C	*

化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
202		N-((R)-1-(3- 氯 -5-((二 甲 基 胺 基) 甲 基) 吡 啶 -2- 基) -2,2,2- 三 氟 乙 基) -2-(2,6- 二 氧 代 嘧 啶 -3- 基) -1- 氧 代 異 吡 啶 啉 -5- 羧 醯 胺	538.2	C	*
203		N-((R)-1-(2- 氯 -4,6- 二 氟 苯 基) -2,2,2- 三 氟 乙 基) -2-(2,6- 二 氧 代 嘧 啶 -3- 基) -1- 氧 代 異 吡 啶 啉 -5- 羧 醯 胺	516	C	*
204		2-(2,6- 二 氧 代 嘧 啶 -3- 基) -1- 氧 代 -N-((R)-2,2,2- 三 氟 -1-(4- 嗎 啉 基 苯 基) 乙 基) 異 吡 啶 啉 -5- 羧 醯 胺	531.2	C	*
205		2-(2,6- 二 氧 代 嘧 啶 -3- 基) -1- 氧 代 -N-((R)-2,2,2- 三 氟 -1-(2- 嗎 啉 基 苯 基) 乙 基) 異 吡 啶 啉 -5- 羧 醯 胺	531.2	C	*

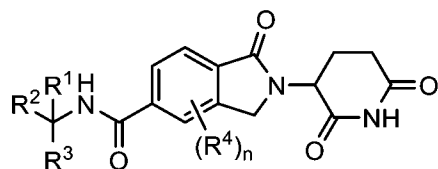
化合物編號	化合物結構	化合物名稱	MH ⁺	DC ₅₀	Y
206		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	544.3	C	*
207		N-((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代異吲哚啉-5-羧醯胺	515.2	C	*
208		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	544.3	C	*
209		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)乙基)異吲哚啉-5-羧醯胺	544.3	B	**

【0242】 本文已引用許多參考文獻，其等之揭示內容係以全文引用之方式併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體，

其中：

R¹係C₁₋₃烷基或C₁₋₃氟烷基；

R²係經取代或未經取代之C₁₋₆烷基、經取代或未經取代之C₃₋₁₀環烷基、經取代或未經取代之3至6員雜環基、經取代或未經取代之C₆₋₁₀芳基或經取代或未經取代之5至10員雜芳基；

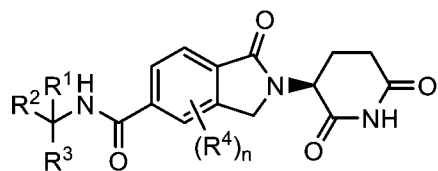
R³係H；

R⁴係鹵素；及

n係0至3。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中該化合物係式(II)化合物：



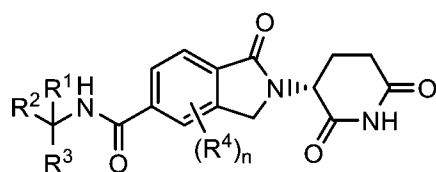
(II)，

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體。

【請求項3】

如請求項1之化合物，其中該化合物係式(III)化合物：

第 1 頁(發明申請專利範圍)

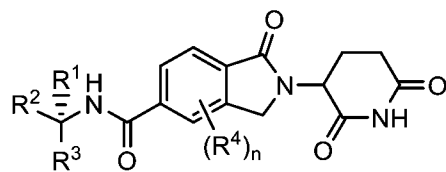


(III) ,

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體。

【請求項4】

如請求項1之化合物，其中該化合物係式(IV)化合物：

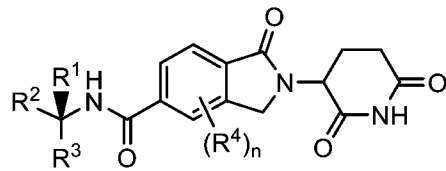


(IV) ,

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體。

【請求項5】

如請求項1之化合物，其中該化合物係式(V)化合物：

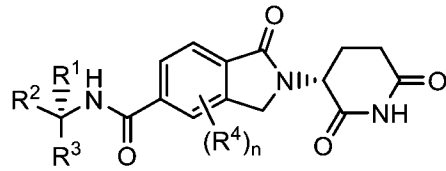


(V) ,

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體。

【請求項6】

如請求項1之化合物，其中該化合物係式(VI)化合物：

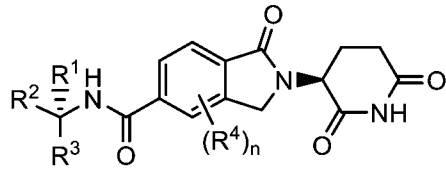


(VI) ,

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體。

【請求項7】

如請求項1之化合物，其中該化合物係式(VII)化合物：

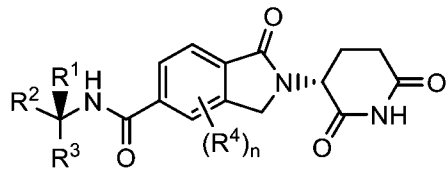


(VII) ,

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體。

【請求項8】

如請求項1之化合物，其中該化合物係式(VIII)化合物：

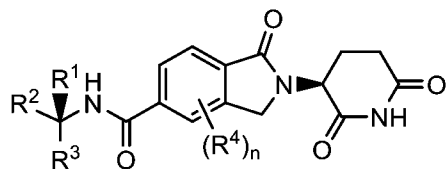


(VIII) ,

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體。

【請求項9】

如請求項1之化合物，其中該化合物係式(IX)化合物：

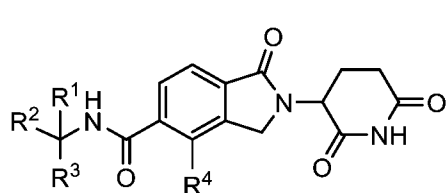


(IX) ,

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體。

【請求項10】

如請求項1之化合物，其中該化合物係式(X)化合物：

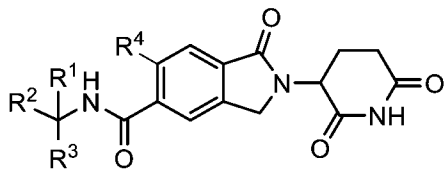


(X) ,

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體。

【請求項11】

如請求項1之化合物，其中該化合物係式(XI)化合物：



(XI)，

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之化合物，其中R¹係甲基、乙基、正丙基、異丙基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₂F、CH₂CHF₂、CH₂CF₃、CHFCF₃、CF₂CH₃或CF₂CF₃。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之化合物，其中R¹係甲基、乙基、異丙基、CHF₂、CF₃、CH₂CF₃或CF₂CH₃。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之化合物，其中R²係經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、CN、OR'、經取代或未經取代之C₁₋₃烷基及經取代或未經取代之-(C₀₋₃烷基)(3至6員雜環基)；其中各R'係獨立地選自H、經取代或未經取代之C₁₋₃烷基、經取代或未經取代之C₃₋₆環烷基及苯基。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之化合物，其中R²係經一或多個選自以下之取代基取代：F、Cl、Br、CN、OH、OCH₃、OCF₃、OCH₂CH₃、O-正丙基、O-異丙基、O-正丁基、O-第二丁基、O-第三丁基、O-環丙基、O-環

丁基、O-苯基、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2NHCH_3 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}\text{H}_3)_2$ ，及 $-(\text{C}_{0-3}\text{烷基})(3\text{至}6\text{員雜環基})$ ，其選自哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、 CH_2 -氮雜環丙基、 CH_2 -吡咯啶基、 CH_2 -哌嗪基、 CH_2 -哌啶基、 CH_2 -嗎啉基及 $\text{CH}_2(2\text{-氧雜-6-氮雜螺}[3.3]\text{庚基})$ ，其中該 $-(\text{C}_{0-3}\text{烷基})(3\text{至}6\text{員雜環基})$ 係視需要經一或多個F、Cl或 CH_3 取代。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之化合物，其中 R^2 係經一或多個選自以下之取代基取代：F、Cl、CN、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、O-異丙基、O-環丙基、O-苯基、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ，及 $-(\text{C}_{0-3}\text{烷基})(3\text{至}6\text{員雜環基})$ ，其選自嗎啉基、哌嗪基、 CH_2 -氮雜環丙基、 CH_2 -吡咯啶基、 CH_2 -哌嗪基、 CH_2 -嗎啉基及 $\text{CH}_2(2\text{-氧雜-6-氮雜螺}[3.3]\text{庚基})$ ，其中該 $-(\text{C}_{0-3}\text{烷基})(3\text{至}6\text{員雜環基})$ 係視需要經一或多個F或 CH_3 取代。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之化合物，其中 R^2 係 C_{1-6} 烷基，其未經取代或經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、CN及 OR' ； C_{3-10} 環烷基，其未經取代或經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、 OR' 及經取代或未經取代之 C_{1-3} 烷基；3至6員雜環基，其未經取代或經一或多個經取代或未經取代之 C_{1-3} 烷基取代； C_{6-10} 芳基，其未經取代或經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、CN、 OR' 、經取代或未經取代之 C_{1-3} 烷基，及經取代或未經取代之 $-(\text{C}_{0-3}\text{烷基})(3\text{至}6\text{員雜環基})$ ；或未經取代或經一或多個獨立地選自以下之取代基取代之5至10員雜芳基：鹵素、 OR' 及經取代或未經取代之 C_{1-3} 烷基；其中各 R' 係獨立地選自H、經取代或未經取代之 C_{1-3} 烷基、經取代或未經取代之 C_{3-6} 環烷基，及苯

基。

【請求項18】

如請求項1至13及17中任一項之化合物，其中 R^2 係 C_{1-6} 烷基，其未經取代或經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：F、CN及OH。

【請求項19】

如請求項18之化合物，其中 R^2 係 CH_3 、異丙基、第三丁基、 $C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $C(CH_3)_2CN$ 或 $C(CH_3)_2CF_3$ 。

【請求項20】

如請求項1至13中任一項之化合物，其中 R^2 係 C_{3-10} 環烷基，其未經取代或經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：F、OH、 CH_3 、 $C(CH_3)_2OH$ 及 CF_3 。

【請求項21】

如請求項20之化合物，其中 R^2 係環丙基、環丁基、環戊基、環己基、螺[3.5]壬基、雙環[1.1.1]戊基或螺[2.5]辛基。

【請求項22】

如請求項1至13中任一項之化合物，其中 R^2 係3至6員雜環基，其未經取代或經一或多個 CH_3 及 CH_2CF_3 取代。

【請求項23】

如請求項22之化合物，其中 R^2 係氧雜環丁烷基、四氫吡喃基或哌啶基。

【請求項24】

如請求項1至13中任一項之化合物，其中 R^2 係 C_{6-10} 芳基，其未經取代或經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、CN、OH、 OCH_3 、

OCF₃、O-異丙基、O-環丙基、O-苯基、CH₃、CF₃及CH₂N(CH₃)₂；及-(C₀₋₃烷基)(3至6員雜環基)，其選自哌嗪基、嗎啉基、CH₂-氮雜環丙基、CH₂-吡咯啉基、CH₂-哌嗪基、CH₂-嗎啉基及CH₂(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基)，其中該-(C₀₋₃烷基)(3至6員雜環基)係視需要經一或多個F或CH₃取代。

【請求項25】

如請求項24之化合物，其中R²係苯基。

【請求項26】

如請求項1至13中任一項之化合物，其中R²係5至10員雜芳基，其未經取代或經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、OCH₃、CH₃、CF₃及CH₂N(CH₃)₂。

【請求項27】

如請求項1至13及26中任一項之化合物，其中R²係吡唑基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基。

【請求項28】

如請求項1至27中任一項之化合物，其中R⁴係F或Cl。

【請求項29】

如請求項1至28中任一項之化合物，其中n係0、1或2。

【請求項30】

一種來自表1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體。

【請求項31】

一種醫藥組成物，其包含有效量之如請求項1至30中任一項之化

物，或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體，及醫藥上可接受之載劑、賦形劑或媒劑。

【請求項32】

一種用於治療或預防急性骨髓性白血病之方法，該方法包括向有此需要之個體投與有效量之如請求項1至30中任一項之化合物。

【請求項33】

一種用於治療或預防急性骨髓性白血病之方法，該方法包括向有此需要之個體投與有效量之如請求項31之醫藥組成物。

【請求項34】

如請求項32至33中任一項之方法，其中該急性骨髓性白血病係新診斷之急性骨髓性白血病。

【請求項35】

如請求項32至33中任一項之方法，其中該急性骨髓性白血病係復發性、難治性或對習知療法有抗性的。

【請求項36】

一種用於降低CK1 α 蛋白濃度之方法，該方法包括使細胞與有效量之如請求項1至30中任一項之化合物接觸。

【請求項37】

如請求項36之方法，其中該細胞係於個體中。

【請求項38】

如請求項1至30中任一項之化合物或如請求項31之醫藥組成物，其用作藥物。

【請求項39】

如請求項1至30中任一項之化合物，其用於治療或預防急性骨髓性白血病之方法中，該方法包括向有此需要之個體投與有效量之該化合物。

【請求項40】

如請求項31之醫藥組成物，其用於治療或預防急性骨髓性白血病之方法中，該方法包括向有此需要之個體投與有效量之該醫藥組成物。

【請求項41】

如請求項39使用之化合物或如請求項40使用之醫藥組成物，其中該急性骨髓性白血病係新診斷之急性骨髓性白血病。

【請求項42】

如請求項39使用之化合物或如請求項40使用之醫藥組成物，其中該急性骨髓性白血病係復發性、難治性或對習知療法有抗性的。

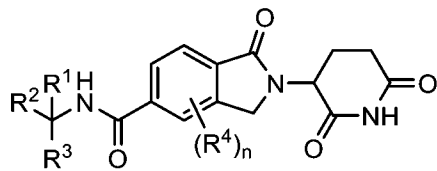
【請求項43】

一種用於降低離體或活體外細胞中CK1 α 蛋白濃度之方法，該方法包括使細胞與有效量之如請求項1至30中任一項之化合物接觸。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物：



(I)，

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體，

其中：

R¹係C₁₋₃烷基或C₁₋₃氟烷基；

R²係經取代或未經取代之C₁₋₆烷基、經取代或未經取代之C₃₋₁₀環烷基、經取代或未經取代之3至6員雜環基、經取代或未經取代之C₆₋₁₀芳基或經取代或未經取代之5至10員雜芳基；

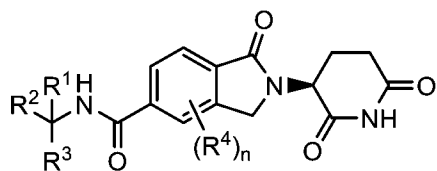
R³係H；

R⁴係鹵素；及

n係0至3。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中該化合物係式(II)化合物：



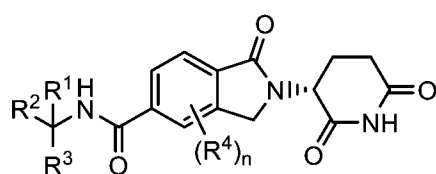
(II)，

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體。

【請求項3】

如請求項1之化合物，其中該化合物係式(III)化合物：

第 1 頁(發明申請專利範圍)



(III) ,

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體。

【請求項4】

一種來自表1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體。

【請求項5】

一種醫藥組成物，其包含有效量之如請求項1至4中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、同位素體或立體異構體，及醫藥上可接受之載劑、賦形劑或媒劑。

【請求項6】

一種用於治療或預防急性骨髓性白血病之方法，該方法包括向有此需要之個體投與有效量之如請求項1至4中任一項之化合物。

【請求項7】

一種用於治療或預防急性骨髓性白血病之方法，該方法包括向有此需要之個體投與有效量之如請求項5之醫藥組成物。

【請求項8】

一種用於降低CK1 α 蛋白濃度之方法，該方法包括使細胞與有效量之如請求項1至4中任一項之化合物接觸。

【請求項9】

一種用於降低離體或活體外細胞中CK1 α 蛋白濃度之方法，該方法包括使細胞與有效量之如請求項1至4中任一項之化合物接觸。

【請求項10】

如前文所述之本發明。